

KEYTRUDA^{MC}

Cancer de la tête et du cou

Avis transmis au ministre en novembre 2020

Marque de commerce : Keytruda

Dénomination commune : Pembrolizumab

Fabricant : Merck

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 25 mg/ml (4 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter des indications reconnues à Keytruda^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer de la tête et du cou, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Introduction du test diagnostique compagnon;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue

- ◆ En monothérapie, pour le traitement de première intention d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant localement ou métastatique, sans possibilité de traitement local à visée curative, chez les personnes :
 - dont la tumeur exprime le PD-L1 (score combiné positif [SCP] ≥ 1);
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.

La durée maximale totale du traitement est de 24 mois.

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

Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, si ce dernier a été administré pour le traitement d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou.

- ◆ En association avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine et du fluorouracile, pour le traitement de première intention d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant localement ou métastatique, sans possibilité de traitement local à visée curative, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.

La durée maximale totale du traitement par le pembrolizumab est de 24 mois.

Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, si ce dernier a été administré pour le traitement d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou.

Évaluation

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal, humanisé et sélectif, dirigé contre le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (*Programmed death 1*, PD-1) afin de prévenir son interaction avec les ligands PD-L1 (*Programmed death-ligand 1*) et PD-L2. Le PD-1 est exprimé à la surface des lymphocytes infiltrant la tumeur, alors que PD-L1 et PD-L2 sont exprimés à la surface des cellules cancéreuses et des cellules présentatrices d'antigènes. La liaison des ligands au récepteur PD-1 limite l'activité et la surveillance immunologique des lymphocytes T dans les tissus périphériques. En inhibant cette liaison, le pembrolizumab active les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral et réactive l'immunité antitumorale. Il s'administre par voie intraveineuse tous les 21 jours.

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

Le pembrolizumab est notamment indiqué pour le « traitement de première intention chez les adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou non résecable récurrent, dont les tumeurs expriment le PD-L1 (score combiné positif [SCP] ≥ 1), tel que déterminé par un test validé » et pour le « traitement de première intention, en association avec une chimiothérapie à base de platine et de fluorouracil, chez les adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou non résecable récurrent ». Pour le pembrolizumab en monothérapie, seuls les bénéfiques chez les patients dont les tumeurs expriment le PD-L1 ont été reconnus par Santé Canada. Il s'agit de la première évaluation de Keytruda^{MC} par l'INESSS pour le traitement de ce cancer, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada et réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné avec Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Les cancers de la tête et du cou représentent un ensemble de cancers qui se développent dans la cavité orale, le pharynx, le larynx, la fosse nasale, les sinus paranasaux et les glandes salivaires. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2019, 1 680 cancers de la bouche et du larynx ont été diagnostiqués au Québec (6 450 au Canada), et que 515 décès ont été enregistrés (1 850 au Canada) (Société canadienne du cancer 2019). De 90 à 95 % des cancers de la tête et du cou sont des carcinomes épidermoïdes (McCusker 2020). Une surexpression du PD-L1 est observée chez 50 à 85 % de ceux-ci (Ferris 2016, Burtness 2019). Ces cancers touchent plus les hommes que les femmes. Les principaux facteurs de risque sont traditionnellement liés au tabagisme et à l'alcool. Néanmoins, le taux d'incidence du cancer de l'oropharynx secondaire au virus du papillome humain (VPH), notamment le type 16, est en augmentation, particulièrement dans la population nord-américaine. Parmi les patients atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou, environ 30 % ont une maladie récidivante localement ou métastatique. Ces stades incluent ceux avec une maladie avancée qui ne sont pas candidats à un traitement curatif, dont la maladie a récidivé après l'administration d'une thérapie à visée curative pour une maladie localisée, ainsi que les patients présentant une maladie d'emblée métastatique au diagnostic. Ceux dont la maladie récidive représentent la proportion la plus importante de ce groupe. Ces patients ont majoritairement déjà été exposés à un traitement de chimiothérapie et de radiothérapie qui peuvent laisser des séquelles résiduelles. Finalement, le pronostic des patients à ce stade de la maladie est sombre; la survie globale médiane est de moins d'un an (Argiris 2017).

Un traitement systémique à visée palliative est généralement indiqué pour le carcinome épidermoïde récidivant ou métastatique. Celui-ci dépend du site de la tumeur primaire, des traitements précédents, des symptômes, des comorbidités, du statut de performance et de la préférence du patient. Ce traitement consiste le plus souvent en un doublet de chimiothérapie à base d'un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) en association avec le fluorouracile (5-FU). Dans certains centres, une association sel de platine/taxane est utilisée. De la radiothérapie peut être administrée en complément, notamment si une réponse rapide est requise pour le contrôle local de la maladie. Lorsque la maladie progresse dans les six mois suivant l'administration d'un doublet de chimiothérapie à base d'un sel de platine, le nivolumab est l'option privilégiée en deuxième intention. Une taxane ou du méthotrexate sont d'autres options possibles.

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

Besoin de santé

Malgré la disponibilité de traitements de première intention, la progression survient rapidement à ce stade, soit généralement dans un délai de 6 à 9 mois. De plus, les traitements actuels causent des effets indésirables importants pour une population chez qui la maladie est déjà très morbide (notamment l'état général qui est altéré ainsi que des problèmes respiratoires, de déglutition ou d'élocution) ou qui présentent à la base des comorbidités. Des séquelles résiduelles d'une chimiothérapie/radiothérapie préalablement reçue au stade localement avancé sont observées assez fréquemment (neuropathies, dents extraites, difficulté à s'alimenter), ce qui limite les options possibles. Les traitements de deuxième intention donnent peu de résultats, à l'exception du nivolumab qui est l'option privilégiée en pratique, notamment en raison d'un profil d'innocuité plus favorable et d'un gain de survie global en comparaison des traitements de chimiothérapie, sur la base des résultats de l'étude CheckMate 141 (Ferris). Il est très rare que les patients puissent recevoir un traitement de troisième ou quatrième intention, car la majorité décède avant ou l'état général du moment empêche le recours à ces traitements.

L'objectif d'un nouveau traitement de première intention du cancer de la tête et du cou consiste donc en une amélioration de la survie globale et l'obtention d'une réponse survenant rapidement et plus durablement. Par ailleurs, une proportion appréciable de patients n'est pas apte à recevoir un traitement intensif à base d'un sel de platine. Pour ces derniers, une option offrant un profil d'innocuité plus tolérable et une stabilisation ou une amélioration de la qualité de vie est recherchée. Il est à noter que le contrôle local de la maladie contribue au maintien de la qualité de vie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude KEYNOTE-048 (Burtneess 2019), complétée par des mises à jour des données (Rischin 2019, Greil 2020) et des résultats non publiés, est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une comparaison indirecte non publiée a également été appréciée.

L'étude KEYNOTE-048 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert, ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab, en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie (sel de platine et 5-FU), à celles du régime EXTREME (cétuximab/platine/5-FU) pour un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique. Cette étude a été réalisée sur 882 sujets n'ayant jamais été traités à ce stade. Tous les patients avaient un cancer provenant de l'oropharynx, de la cavité orale, de l'hypopharynx ou du larynx. Les sujets avaient un indice de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. Parmi les critères d'exclusion, notons la présence de métastases cérébrales symptomatiques, une progression moins de six mois après une thérapie à visée curative (notamment le kétuximab ou un sel de platine) pour ce type de cancer, avoir reçu de la radiothérapie ou une autre thérapie systémique moins de deux semaines avant la répartition aléatoire et avoir été exposé à un anti-PD-1, un anti-PD-L1 ou un anti-PD-L2. Les patients étaient inclus sans égard au niveau d'expression de PD-L1. Une stratification a été réalisée selon l'ECOG (0 ou 1), le statut p16 (positif ou négatif; les patients avec un cancer provenant d'un site autre que l'oropharynx étaient considérés comme négatifs), et l'expression de PD-L1 (\geq ou $<$ 50 %). Il est à noter que le résultat du score combiné positif (SCP, *combined positive score* [CPS]) était masqué aux sujets et aux investigateurs.

Le premier groupe de traitement recevait du pembrolizumab à une dose de 200 mg tous les 21 jours. Ce médicament était administré jusqu'à la progression de la maladie, une toxicité inacceptable ou sur un

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

maximum de 35 cycles. Les patients ayant eu une réponse complète et ayant été traités pendant un minimum de 24 semaines, y compris par deux doses administrées au-delà de la première constatation de la réponse complète, pouvaient cesser le pembrolizumab. Le retraitement était permis selon certaines conditions. À ce médicament s'ajoutait, pour le deuxième groupe, une chimiothérapie consistant en 6 cycles de 21 jours d'un sel de platine (cisplatine 100 mg/m² ou carboplatine à la dose selon la surface sous la courbe de 5 mg/ml/minute) au jour 1, en association avec du 5-FU à une dose de 1 g/m²/jour en perfusion continue aux jours 1 à 4. L'investigateur pouvait remplacer la cisplatine par de la carboplatine pendant le traitement, en cas de toxicité. Le traitement comparateur, administré au troisième groupe, était le régime EXTREME. Il consistait en du cétuximab, administré chaque semaine (400 mg/m² pour la première dose puis 250 mg/m²/dose par la suite), jusqu'à la progression ou une toxicité inacceptable, et ce, sans limite du nombre de doses. À ce médicament s'ajoutait la même chimiothérapie que celle administrée dans le deuxième groupe. Tous ces médicaments étaient administrés par voie intraveineuse. Des réductions ou omissions de dose étaient prévues en cas de toxicité. Les évaluations radiologiques étaient réalisées à la semaine neuf puis toutes les six semaines pour la première année et toutes les neuf semaines par la suite. Seuls les patients des deux premiers groupes, soit ceux recevant le pembrolizumab, pouvaient poursuivre leur traitement au-delà de la progression radiologique et jusqu'à confirmation de celle-ci, si l'investigateur le jugeait approprié.

Les deux paramètres d'évaluation principaux sont la survie globale et la survie sans progression selon les critères RECIST v.1.1 (Eisenhauer 2009), évaluées par un comité indépendant. Chacun de ces paramètres était évalué dans les trois groupes de traitements chez trois populations différentes, soit la population en intention de traiter (ITT), celle dont le SCP de PD-L1 est ≥ 1 et celle dont le SCP de PD-L1 est ≥ 20 . Au final, il y avait 14 hypothèses primaires, y compris des hypothèses de supériorité et de non-infériorité, pour évaluer les deux paramètres principaux. Certaines hypothèses ont été testées en parallèle, d'autres selon une hiérarchie prédéterminée. Une correction statistique était prévue pour ces multiples analyses. Le plan statistique n'a toutefois pas été élaboré pour comparer le pembrolizumab en monothérapie au traitement pembrolizumab/chimiothérapie. Les principaux résultats sur la survie globale, obtenus à la deuxième analyse intérimaire après un suivi médian de 11,5 mois pour le groupe pembrolizumab en monothérapie, de 13,0 mois pour le groupe pembrolizumab/chimiothérapie et de 10,7 mois pour le groupe EXTREME, sont présentés dans le tableau suivant. Les résultats sont finaux pour trois des six évaluations présentées.

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

Principaux résultats de survie globale de la deuxième analyse intérimaire de l'étude KEYNOTE-048 (Burtneš 2019, EMA 2019)

Population à l'évaluation ^a	Pembrolizumab en monothérapie n = 301	Régime EXTREME n = 300	RRI (IC95 %) et valeur p ^b
ITT	11,6 mois	10,7 mois	0,85 (0,71 à 1,03) ^c p = 0,04563
SCP ≥ 1 ^d	12,3 mois	10,3 mois	0,78 (0,64 à 0,96) p = 0,00855 ^{e,f}
SCP ≥ 20 ^g	14,9 mois	10,7 mois	0,61 (0,45 à 0,83) p = 0,00074 ^{e,f}
	Pembrolizumab/chimiothérapie n = 281	Régime EXTREME n = 278 ^h	
ITT	13,0 mois	10,7 mois	0,77 (0,63 à 0,93) p = 0,00335 ^{e,f}
SCP ≥ 1 ⁱ	13,6 mois	10,4 mois	0,71 (0,57 à 0,88) p = 0,00072 ^j
SCP ≥ 20 ^k	14,7 mois	11,0 mois	0,69 (0,51 à 0,94) p = 0,00984 ^l

EXTREME : Cétuximab/platine/5-FU; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; ITT : Population en intention de traiter; RRI : Rapport des risques instantanés; SCP : Score combiné positif de PD-L1 (*combined positive score, CPS*).

a À la deuxième analyse intermédiaire (13 juin 2018).

b La valeur p rapportée est unilatérale.

c La non-infériorité est démontrée, car la borne supérieure de l'IC95 % est inférieure au seuil prédéterminé de 1,2.

d Cette analyse a été réalisée sur 257 sujets (pembrolizumab) et 255 sujets (régime EXTREME).

e Ce résultat est considéré comme le résultat final.

f La supériorité est démontrée, car la valeur p est inférieure au seuil prédéterminé, selon la séquence hiérarchisée. Le seuil prédéterminé pour le pembrolizumab en monothérapie était de 0,0109 pour la population SCP ≥ 1 et 0,0024 pour la population SCP ≥ 20. Le seuil prédéterminé pour le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie était de 0,0041 pour la population en ITT.

g Cette analyse a été réalisée sur 133 sujets (pembrolizumab) et 122 sujets (régime EXTREME).

h Les patients de ce groupe qui ont été recrutés pendant la suspension du recrutement du groupe pembrolizumab/chimiothérapie n'ont pas été inclus dans les analyses d'efficacité, ce qui explique la différence du nombre de sujets inclus dans l'analyse avec la première comparaison.

i Cette analyse a été réalisée sur 242 sujets (pembrolizumab/chimiothérapie) et 235 sujets (régime EXTREME) (EMA).

j Cette analyse est exploratoire, en raison de la séquence hiérarchisée.

k Cette analyse a été réalisée sur 126 sujets (pembrolizumab/chimiothérapie) et 110 sujets (régime EXTREME) (EMA).

l La supériorité n'est pas démontrée dans cette analyse, car la valeur p est supérieure au seuil prédéterminé de 0,0018, selon la séquence hiérarchisée.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Il s'agit d'un essai de phase III, à répartition aléatoire avec comparateur actif jugé de bonne qualité méthodologique. Il inclut un nombre très élevé de sujets, dont très peu ont été perdus au suivi.
- Les facteurs de stratifications sont pertinents. Il est à noter toutefois que le seuil de PD-L1 déterminé concernant la stratification (≥ 50 contre < 50) était différent de celui des analyses de sous-groupes préplanifiées (SCP de PD-L1 ≥ 1 et ≥ 20).
- Les risques de biais de sélection et d'attrition sont considérés comme faibles. Cependant, un risque de biais de détection est possible en raison du devis ouvert. En effet, ce devis peut influencer des paramètres plus subjectifs tels que l'innocuité et la qualité de vie. Une étude à

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

double insu aurait été difficilement réalisable en raison, notamment, des différences majeures dans les schémas d'administration ainsi que des profils d'innocuité distincts.

- La survie globale constitue le paramètre le plus informatif pour évaluer l'efficacité des traitements, en particulier de l'immunothérapie, dans le contexte étudié. La permutation vers un autre traitement d'immunothérapie à la progression était permise dans les trois groupes, ce qui peut affecter les résultats de la survie globale. Il est à noter toutefois qu'un anti-PD1 ou anti-PD-L1 comme traitement subséquent a été utilisé chez seulement 6 % des sujets ayant reçu du pembrolizumab (monothérapie ou association), ce qui est rassurant pour la validité externe.
- La durée médiane du suivi est jugée adéquate.
- Les évaluations radiologiques étaient réalisées de façon rapprochée, ce qui évite de surestimer le délai de progression. De plus, elles ont été réalisées à l'aveugle par un comité indépendant selon les critères RECIST, ce qui atténue le risque de biais de détection lié au devis ouvert. Il est à noter que les patients qui, traités au pembrolizumab, ont eu une réponse complète pouvaient cesser ce médicament, alors que ceux traités au cétuximab devaient le poursuivre, ce qui peut constituer un biais de performance en faveur du comparateur.
- Le plan statistique est détaillé et tient compte des analyses multiples des paramètres d'évaluation principaux incluant tant les populations en ITT que les sous-populations SCP ≥ 1 et ≥ 20 . Les analyses préplanifiées de survie globale et de survie sans progression concernant ces dernières sous-populations ne sont donc pas considérées comme exploratoires. Aucun paramètre d'évaluation secondaire n'a toutefois été ajusté pour la multiplicité des analyses; par conséquent, ceux-ci sont considérés comme exploratoires.
- Il y a eu moins de patients présentant au moins une déviation majeure du protocole dans le groupe pembrolizumab en monothérapie (■ %) que dans les groupes pembrolizumab/chimiothérapie (■ %) et régime EXTREME (■ %). Les principales raisons de ces déviations dans les trois groupes sont liées au consentement et à la façon dont les effets indésirables ont été rapportés. L'effet de ces disparités est inconnu.

En ce qui concerne la validité externe de l'étude, les éléments suivants ont été relevés :

- Le comparateur utilisé dans l'étude KEYNOTE-048 est le régime EXTREME. Étant donné que la valeur thérapeutique de ce dernier n'a jamais été évaluée par l'INESSS et que le cétuximab n'est pas reconnu par Santé Canada pour cet usage, une recension des écrits scientifiques portant sur ce traitement a été réalisée afin de l'apprécier. Une seule étude a été retenue pour son analyse, soit l'essai EXTREME (Vermorken 2008 et 2014) qui est jugé de bonne qualité méthodologique et qui inclut un nombre important de sujets. Les résultats ont montré un bénéfice statistiquement significatif, mais jugé cliniquement marginal, concernant la survie globale (différence des médianes de 2,7 mois), la survie sans progression (différence des médianes de 2,3 mois) et les taux de réponse (différence de 16 %) en faveur du régime EXTREME, comparativement à l'association platine/5-FU. Bien que la fréquence d'apparition des toxicités de grade 3 et 4 était assez similaire entre les deux traitements dans cette étude, les experts consultés jugent qu'elle est majeure, ce qui entraîne une réduction des doses dès l'instauration du traitement platine/5-FU, aux dires des experts consultés. Somme toute, l'INESSS est d'avis que les données disponibles sont satisfaisantes pour reconnaître les bénéfices cliniques du régime EXTREME.
- Le choix de ce comparateur est jugé pertinent, car il représente un standard de soins de certains pays et dans des recommandations d'experts (NCCN 2020). De plus, il est le comparateur privilégié pour des études de phase III en cours ([Checkmate 651](#), [KESTREL](#)). Toutefois, ce n'est pas

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

un traitement utilisé au Québec en dehors de protocoles de recherche, ce qui est une limite à la validité externe. Actuellement, le plus utilisé en première intention est l'association sel de platine/5-FU. Une étude ayant comme comparateur l'association sel de platine/5-FU aurait donc été plus pertinente considérant la réalité québécoise.

- Les caractéristiques de base des sujets sont suffisamment détaillées et généralement bien équilibrées entre les groupes. Ceux-ci sont d'un âge médian de 61 ans, sont principalement des hommes (83 %), présentent majoritairement un statut de performance selon l'ECOG de 1 (61 %) et sont des fumeurs actifs ou d'anciens fumeurs (79 %). La majorité des patients avait une tumeur dont le SCP de PD-L1 ≥ 1 (85 %). La plupart des sujets présentaient une maladie métastatique (70 %). Elle provenait le plus souvent de la cavité orale (29 %) ou de l'oropharynx (39 %). Les caractéristiques de base des sous-populations SCP ≥ 1 et ≥ 20 sont similaires à celles de la population en ITT. La population est globalement représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie, bien qu'elle soit jugée plus jeune et qu'elle présente un meilleur état de performance que les sujets qui pourraient recevoir les traitements en pratique. Les autres différences notées par les experts sont la plus grande proportion de femmes et de sujets avec un cancer de l'oropharynx en pratique clinique que dans l'étude, mais ces différences ne devraient pas avoir d'impact majeur sur les résultats.

Comparaison du pembrolizumab en monothérapie avec le régime EXTREME

Dans cette analyse, la supériorité sur la survie globale est démontrée dans les populations SCP ≥ 1 et ≥ 20 pour le pembrolizumab en monothérapie. Par ailleurs, ce médicament a été démontré non inférieur au traitement EXTREME dans la population en ITT, qui n'a pas été incluse dans l'indication reconnue par Santé Canada. Il est à noter que dans le sous-groupe de patients avec SCP de PD-L1 < 1 , le rapport des risques instantanés (RRI) était de 1,37 (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] 0,86 à 2,2) dans une analyse post hoc. L'ampleur du gain concernant les deux résultats de supériorité est jugée cliniquement modeste sur la base des différences de médianes. L'effet sur la survie globale semble relativement homogène dans la majorité des sous-groupes à l'étude, mise à part l'analyse des sous-groupes en fonction du PD-L1. Un test d'interaction post hoc pour le SCP de PD-L1 semble montrer qu'il aurait un effet sur la réponse au pembrolizumab. Notons aussi que la médiane de survie globale obtenue pour le traitement comparateur est constante dans tous les groupes évalués (de 10,3 à 11,0 mois). D'ailleurs, ces médianes sont très similaires à celle obtenue dans l'étude EXTREME, soit 10,1 mois (Vermoken 2008), ce qui rassure sur la robustesse des résultats la concernant. L'interprétation du RRI est toutefois incertaine, car l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas satisfaite pour tous ces résultats.

Quant à la survie médiane sans progression, elle est plus courte avec le pembrolizumab en monothérapie pour la population en ITT (2,3 contre 5,2 mois), SCP ≥ 1 (3,2 contre 5,0 mois) et SCP ≥ 20 (3,4 contre 5,0 mois). Le pembrolizumab en monothérapie n'a pas démontré de supériorité pour ce paramètre en comparaison du traitement EXTREME. Ces résultats sont finaux. Les courbes de Kaplan-Meier illustrent que le pembrolizumab semble moins bien performer en début de traitement, puis les courbes se croisent au profit de ce dernier. L'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas respectée, bien que cela n'ait pas été formellement testé.

Concernant la réponse tumorale objective, paramètre secondaire de nature exploratoire, elle est également moindre avec le pembrolizumab dans toutes les populations évaluées (17 à 23 %) qu'avec le comparateur (35 à 36 %). Bien qu'étant faibles, les pourcentages de réponse complète sont cependant

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

plus élevés avec le pembrolizumab (5 à 8 % contre 3 %). Bien qu'une plus faible proportion de patients voient leur cancer régresser avec le pembrolizumab en monothérapie, la durée de la réponse, autre paramètre exploratoire, semble prolongée lorsqu'une réponse est observée (22,6 à 23,4 mois) comparativement au comparateur (4,2 à 4,5 mois). Il n'est toutefois pas possible de déterminer *a priori* les patients qui pourraient mieux répondre au traitement.

Comparaison de l'association pembrolizumab/chimiothérapie avec le régime EXTREME

La supériorité de la survie globale a été démontrée pour le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie en comparaison du régime EXTREME dans la population en ITT, où le gain médian observé de 2,3 mois est jugé aussi cliniquement modeste. Cependant, les valeurs p obtenues pour les populations SCP ≥ 1 et ≥ 20 dépassaient les seuils prédéterminés; le suivi s'est donc poursuivi jusqu'à l'analyse finale dans ces deux sous-populations, où les résultats finaux ont démontré une supériorité statistiquement et cliniquement significative (SCP ≥ 1 : médianes de 13,6 mois et 10,4 mois, RRI 0,65 [IC95 % 0,53 à 0,80] $p < 0001$; SCP ≥ 20 : médianes de 14,7 mois et 11,0 mois, RRI 0,60 [IC95 % 0,45 à 0,82] $p = 0004$). Hormis pour le SCP, l'effet dans les différents sous-groupes est relativement homogène. L'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas respectée pour la population en ITT. À l'instar de la monothérapie, le SCP semble prédictif de la réponse.

Quant à la survie médiane sans progression, elle est semblable entre le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie et le comparateur pour les populations ITT (4,9 contre 5,1 mois), SCP ≥ 1 (5,0 contre 5,0 mois) et SCP ≥ 20 (5,8 contre 5,2 mois). Aucune supériorité n'est démontrée et ces résultats sont finaux. Concernant la réponse tumorale objective, paramètre secondaire de nature exploratoire, elle est semblable pour toutes les populations évaluées avec le traitement pembrolizumab/chimiothérapie (36 à 43 %) et le comparateur (36 à 38 %). La durée de la réponse, paramètre exploratoire, est de 6,7 à 7,1 mois pour le traitement pembrolizumab/chimiothérapie, comparativement à 4,2 à 4,3 mois pour le comparateur, selon les populations.

Retraitement

Dans l'étude KEYNOTE-048, le retraitement par le pembrolizumab en monothérapie était permis si une progression survenait au-delà de l'arrêt du traitement. La durée supplémentaire prévue était de 12 mois. Cela était possible lorsque ce médicament avait été cessé en raison de l'obtention d'une réponse complète, de l'administration de deux doses supplémentaires après la confirmation de celle-ci et d'une durée de traitement minimale de 24 semaines. Le retraitement était également possible lorsque la réponse obtenue était complète, partielle ou que la maladie était stable et que le traitement avait été administré durant 24 mois, qui était la durée maximale autorisée. Une minorité de sujets a reçu un retraitement dans l'étude, soit 11 patients. Parmi ceux-ci, 4 ont eu une réponse tumorale objective (Greil 2020).

Innocuité

Plus de 98 % des sujets ont rapporté des effets indésirables dans l'étude KEYNOTE-048, peu importe le traitement reçu. Les principales toxicités de tous grades rapportées dans les groupes pembrolizumab, pembrolizumab/chimiothérapie et EXTREME sont l'anémie (21 %, 58 %, 47 %), les nausées (16 %, 51 %, 51 %), la constipation (20 %, 37 %, 33 %), la fatigue (28 %, 34 %, 36 %), l'hypomagnésémie (4 %, 16 %, 40 %) et le rash (10 %, 11 %, 39 %). Par ailleurs, les effets indésirables de grade 3 ou plus ont été rapportés chez respectivement 55 %, 85 % et 83 % des sujets. Ceux ayant mené à l'abandon du

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

traitement sont de 12,0 %, 32,6 % et 27,5 %, respectivement. Le pourcentage d'effets indésirables ayant mené au décès est relativement élevé pour une thérapie à visée palliative (8 %, 12 %, 10 %), mais ceux considérés comme liés au traitement sont moindres (1 %, 4 % et 3 %). Le niveau de toxicité du pembrolizumab en monothérapie est jugé plus avantageux que celui de son comparateur, tandis que l'ajout du pembrolizumab à une chimiothérapie entraîne peu de toxicités additionnelles. Les résultats d'innocuité obtenus dans l'étude sont à l'image de l'expérience des cliniciens avec le pembrolizumab pour le traitement d'autres sites tumoraux.

Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée au moyen des questionnaires *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire 30 items* (EORTC QLQ-30), *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck Module* (EORTC QLQ-H&N35) et *EuroQoL group 5-dimension* (EQ-5D). Il s'agit de questionnaires validés. Les résultats ne sont pas publiés. Le pourcentage de patients ayant répondu aux questionnaires initialement et à la semaine 15 est élevé (■ % et ■ %). Pour les deux traitements évalués, il ne semble pas y avoir de différence cliniquement significative entre la semaine 0 et la semaine 15, comparativement au traitement EXTREME. Rappelons que cette étude est à devis ouvert. Ainsi, il est possible qu'un biais ait été introduit dans les résultats de qualité de vie en raison du caractère subjectif de ce paramètre, ce qui en limite l'interprétation.

Comparaison indirecte

En l'absence de données comparatives du pembrolizumab, en association ou non avec une chimiothérapie, avec d'autres traitements utilisés pour le carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique, le fabricant a soumis une comparaison indirecte non publiée. Celle-ci a pour but de comparer le pembrolizumab, en association ou non avec une chimiothérapie, à divers traitements utilisés en première intention, notamment au traitement sel de platine/5FU qui est la comparaison d'intérêt pour la présente évaluation. Le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau (MAenR). Les paramètres évalués sont la survie globale et la survie sans progression. Ils ont été évalués dans la population en ITT et dans la sous-population SCP ≥ 1 .

Les éléments relevés lors de l'analyse de la MAenR sont les suivants :

- La revue de littérature systématique a été réalisée adéquatement et les études retenues sont généralement pertinentes. Plusieurs études ont toutefois été réalisées avant l'an 2000, alors que l'épidémiologie de la maladie a évolué depuis. À ce sujet, mentionnons entre autres l'incidence augmentée de cancers secondaires au VPH de nos jours, qui touche des patients avec des caractéristiques de base différentes et dont la maladie est plus souvent métastatique au diagnostic. De plus, certaines études répertoriées n'ont été publiées que sous la forme d'abrégé; l'information disponible est donc parcellaire et n'a pas été révisée par des pairs.
- Le devis des études choisies est homogène, mais les durées de suivi, les critères d'inclusion et les caractéristiques initiales des populations de chacune d'elles sont variables ou non disponibles. Certaines de ces caractéristiques, notamment le tabagisme, le statut p16 et l'ECOG, ont une valeur pronostique prouvée. Il est à noter également que pour l'analyse selon la population SCP ≥ 1 , seule l'étude KEYNOTE-048 a rapporté cette information. Les autres études du réseau ne tenaient pas compte de cette caractéristique.

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

- Les réseaux sont ouverts, ce qui limite la robustesse de la comparaison indirecte et rend impossible l'évaluation de la cohérence entre les estimés directs et indirects de la MAenR. Le nombre d'études incluses dans le réseau est faible (n = 6 pour le paramètre de la survie globale et n = 3 pour celui de la survie sans progression). Chaque lien du réseau n'est représenté que par une seule étude. La MAenR a été réalisée selon un modèle à effet fixe pour cette raison. Cela suppose que l'effet réel du traitement est semblable dans toutes les études comparant le même traitement. On ne peut, selon cette approche, mesurer l'hétérogénéité entre les études puisque ce modèle présume qu'il n'y a pas de facteurs modificateurs d'effet ou que ceux-ci sont distribués également entre toutes les études incluses. Or, certaines observations mentionnées précédemment laissent supposer que cette hypothèse ne serait pas rencontrée.
- Une MAenR est un outil généralement utilisé pour comparer plusieurs traitements entre eux. La question qui a le plus d'intérêt pour la présente évaluation est la comparaison du pembrolizumab et pembrolizumab/chimiothérapie avec le traitement sel de platine/5-FU. Le comparateur commun à ces traitements dans le réseau est le régime EXTREME. Une comparaison indirecte par appariement (MAIC) aurait été plus appropriée dans ce cas. Toutefois, étant donné que les deux études d'intérêt sont ancrées par un comparateur commun, qu'elles incluent une proportion importante de la totalité des sujets du réseau et que les études incluses qui sont moins pertinentes sont situées en périphérie de la comparaison d'intérêt, cette méthodologie demeure acceptable. Contrairement à la MAIC, les caractéristiques de base des sujets inclus dans une MAenR ne sont pas ajustées.
- Certaines des courbes de Kaplan-Meier des différentes études du réseau ne respectent pas la proportionnalité des risques. C'est pourquoi les auteurs ont choisi de présenter des RRI variables dans le temps, calculés selon la méthode des polynômes fractionnés. Cette méthode est recommandée dans cette situation. Pour cette raison, il est difficile de déceler les incohérences puisque les résultats ne sont pas rapportés de la même manière que dans les études originales.

En général, les résultats de cette MAenR montrent que le pembrolizumab en monothérapie dans la population SCP de PD-L1 ≥ 1 et que l'association pembrolizumab/chimiothérapie dans la population ITT, qui sont d'intérêt pour l'évaluation, améliorent de façon statistiquement significative la survie globale à partir du sixième mois et la survie sans progression à partir du neuvième mois, comparativement au traitement sel de platine/5-FU. L'ampleur de l'effet augmente avec un suivi prolongé, tout comme l'incertitude liée aux résultats. Les résultats de la méta-analyse sont à l'image des courbes de Kaplan-Meier de l'étude KEYNOTE-048 préalablement présentée. Malgré les limites relevées, les résultats obtenus sont plausibles et conformes à ce qui serait attendu en clinique avec une immunothérapie.

Perspective du patient

L'INESSS a reçu une lettre de l'association *Life Saving Therapies Network*, un organisme destiné à l'amélioration de l'accès aux nouveaux traitements, au financement et à la promotion de la recherche et à des campagnes d'information et de sensibilisation. Cet organisme a mené des entrevues auprès de son cofondateur et de deux patients, ainsi qu'un sondage auprès de huit patients habitant au Canada et aux États-Unis. Toutes ces personnes sont survivantes d'un cancer de la tête et du cou. Certaines ont reçu du pembrolizumab. Cette association a aussi communiqué avec plusieurs groupes de défense des droits des patients atteints de cette maladie.

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

Ce type de cancer est mortel et nuit de façon importante à la vie quotidienne, sociale et familiale. Certains patients doivent compter sur l'aide de proches aidants pour, notamment, se laver et s'habiller. Les personnes atteintes de ce cancer peuvent avoir de la douleur, de l'inconfort, des crampes musculaires, de la difficulté à respirer, de la toux, de la dysphagie et de la difficulté à parler. Les chirurgies peuvent entraîner une défiguration et les traitements en général peuvent causer de la sécheresse buccale. Parmi les autres difficultés rencontrées par les patients, notons l'anxiété, la dépression et les crises de panique. Ces patients rapportent que les traitements actuels causent des toxicités importantes. Il est mentionné que le pembrolizumab représente une amélioration notable par rapport aux traitements actuellement disponibles et qu'il est bien toléré, ce qui permet aux patients de continuer de vivre normalement pendant le traitement. L'information fournie suggère que cela concerne le pembrolizumab en monothérapie et non en association avec la chimiothérapie. Les patients consultés considèrent qu'il est prioritaire d'offrir de nouveaux traitements plus efficaces et pouvant améliorer la survie ou la qualité de vie.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les données évaluées sont d'un bon niveau de preuve. Bien que le comparateur de l'étude KEYNOTE-048 ne corresponde pas à celui actuellement utilisé dans la pratique clinique au Québec, cette étude montre que le pembrolizumab, en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie, est un traitement efficace en première intention d'une maladie récidivante et non traitable par thérapie locale, ou métastatique. Le fardeau du profil d'innocuité est meilleur (pembrolizumab en monothérapie) ou similaire (pembrolizumab/chimiothérapie) à celui du régime EXTREME. Puisque le comparateur de l'étude a été démontré supérieur au traitement le plus utilisé en pratique clinique dans la province (sel de platine/5-FU) pour l'efficacité, il est plausible de croire que l'ampleur de l'effet serait au moins comparable si le comparateur de l'étude KEYNOTE-048 avait été celui-ci.

Les données ne permettent pas de déterminer lequel des deux traitements proposés par le fabricant aurait le rapport risque/bénéfice clinique le plus optimal. Le choix du traitement reposerait donc davantage sur la charge tumorale, le SCP de PD-L1, les antécédents du patient, son statut de performance et sa préférence. La prédilection irait vers l'association pembrolizumab/chimiothérapie, avec l'objectif d'ajouter les bénéfices de l'immunothérapie à ceux déjà démontrés de la chimiothérapie. Toutefois, pour les patients inadmissibles à une telle association et dont les tumeurs expriment le PD-L1, le pembrolizumab en monothérapie demeurerait une alternative, ce qui permettrait de proposer un traitement actif à une population plus fragile. Ainsi, les deux traitements répondraient au besoin de santé initialement présenté, mais les populations ciblées seraient différentes.

Le traitement serait administré jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable, sur un maximum de 24 mois, alors que le nombre de cycles du traitement actuel avec l'association sel de platine/5-FU est fixe. Les cliniciens sont majoritairement favorables au retraitement par le pembrolizumab dans les conditions prévues au protocole de l'étude KEYNOTE-048. Cette situation pourrait se produire dans de rares cas; il est rassurant, tant pour le clinicien que pour les patients, que le pembrolizumab puisse être à nouveau utilisé pour ceux qui ont obtenu une réponse satisfaisante et qui ont progressé une fois que ce dernier a été cessé.

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

Par ailleurs, le nivolumab est le principal traitement administré en deuxième intention du carcinome épidermoïde de la tête et du cou. Advenant l'inscription du pembrolizumab en association ou non avec une chimiothérapie, les patients ayant progressé avec cette immunothérapie ne recevraient pas de nivolumab en traitement de deuxième intention, puisque le mécanisme d'action des deux agents est le même.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du pembrolizumab en monothérapie et en association avec un sel de platine et du fluorouracile (5-FU) est démontrée pour le traitement de première intention du carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique.

Motifs de la position unanime

- L'étude KEYNOTE-048 est de bonne qualité méthodologique et inclut un nombre considérable de sujets.
- Bien que le comparateur de l'étude ne soit pas applicable au contexte québécois et que cela soit une limite à la validité externe, il est démontré supérieur à l'association sel de platine/5-FU, ce qui rassure sur les résultats attendus dans la population à traiter au Québec.
- Le pembrolizumab, en monothérapie dans la population dont les tumeurs expriment le PD-L1 (score combiné positif ≥ 1) et en association avec la chimiothérapie dans la population en intention de traiter, a démontré un gain statistiquement significatif, mais cliniquement modeste, de survie globale en comparaison du régime EXTREME.
- Le pembrolizumab en monothérapie est mieux toléré que la chimiothérapie. Par ailleurs, l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie ne semble pas être au prix d'une toxicité significative additionnelle.
- Les deux traitements répondent à un besoin de santé en permettant d'individualiser la thérapie. Ils constituent deux options supplémentaires pour le traitement de première intention du carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique.

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

Le prix soumis d'une fiole contenant 100 mg de pembrolizumab est de 4 400 \$. Le coût d'un cycle de 21 jours de traitement à la dose fixe de 200 mg est de 8 800 \$ en monothérapie. Pour les six premiers cycles, il peut être administré en association avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU, ce qui porte le coût à environ 8 828 \$ par cycle. Ce coût est supérieur à celui des chimiothérapies à base d'un sel de platine et de 5-FU (24 à 32 \$) et de chimiothérapies à base de carboplatine et de taxanes (42 à 142 \$). Ces coûts sont calculés pour une personne d'un poids de 76 kg ou d'une surface corporelle de 1,85 m².

Du point de vue pharmacoeconomique, une analyse coût-utilité non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du pembrolizumab, en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU, comparativement à cette chimiothérapie seule ou au régime EXTREME, pour le traitement de

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

première intention du carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique. Étant donné que le régime EXTREME n'est pas un standard de soin au Québec, seule la comparaison avec la chimiothérapie est retenue. Cette analyse, qui porte sur la population en ITT sans égard au SCP de PD-L1 :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 15 ans, ce qui représente un horizon à vie pour la majorité des patients;
- s'appuie principalement sur des données d'efficacité et d'innocuité provenant de l'étude KEYNOTE-048 pour les patients recevant le pembrolizumab et de la MAenR précitée pour ceux recevant la chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU;
- retient des valeurs d'utilité spécifiques pour les états de santé dérivées des données de qualité de vie tirées de l'étude KEYNOTE-048, obtenues par le questionnaire EQ-5D. En présence d'un effet indésirable ou d'une diminution de la condition de santé du patient dans les mois précédant son décès, un décrétement d'utilité spécifique à ce type d'événement est appliqué, lequel provient également de l'étude clinique;
- est réalisée selon la perspective d'un système public de soins de santé dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, des traitements concomitants et subséquents, de suivi et de prise en charge de la maladie, des soins de fin de vie, des tests de laboratoire ainsi que de la prise en charge des effets indésirables.

Le RCUI du fabricant, pour le pembrolizumab en monothérapie ou en association à la chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU, s'établit respectivement à ■ et ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) lorsque comparé à la chimiothérapie seule, et ce, chez la population en ITT. Le fabricant a également soumis des analyses additionnelles, portant plus précisément sur le sous-groupe de patients ayant un SCP de PD-L1 ≥ 1 . Il en ressort que le RCUI s'établit plutôt respectivement à ■ et ■ \$/QALY gagné chez cette population.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. En raison de l'indication octroyée par Santé Canada, l'INESSS a toutefois retenu l'analyse effectuée sur le sous-groupe de patients ayant un SCP de PD-L1 ≥ 1 pour la comparaison du pembrolizumab en monothérapie avec la chimiothérapie, et l'analyse sur l'ensemble de la population (sans égard au SCP de PD-L1) pour la comparaison du pembrolizumab associé à la chimiothérapie avec la chimiothérapie. Il a également relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et a apporté notamment les modifications suivantes :

- Survie globale : À partir des données de l'étude KEYNOTE-048 (d'une durée de suivi maximale de 3,5 ans), le fabricant extrapole sur un horizon temporel de 15 ans la survie globale des patients recevant le pembrolizumab.
 - Pour la comparaison entre le pembrolizumab en monothérapie et la chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU, selon les experts consultés, l'extrapolation du fabricant est jugée optimiste. Compte tenu de l'expérience d'utilisation du nivolumab en deuxième intention de traitement, une extrapolation plus conservatrice a été préférée (distribution de type Weibull). Une extrapolation encore plus conservatrice a été testée en analyse de sensibilité (distribution de type Exponentielle).

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

- Pour la comparaison entre le pembrolizumab en association avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU et une chimiothérapie seule, selon les experts consultés, ces données sont également optimistes. Pour la même raison que celle avancée précédemment, une extrapolation plus conservatrice a été préférée en scénario de base et en analyse de sensibilité.
- Survie sans progression (pembrolizumab en association avec une chimiothérapie) : Afin de modéliser la survie sans progression pour les patients recevant la chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU, le fabricant a utilisé les données du bras EXTREME de l'étude KEYNOTE-048 sur lesquelles les RRI en provenance de la MAeR ont été appliqués. L'extrapolation sur l'horizon temporel fait qu'un bénéfice numérique se dégage pour le pembrolizumab. Cependant, compte tenu du fait que l'étude n'a pas montré de différence statistiquement significative entre le pembrolizumab et le régime EXTREME en ce qui concerne ce paramètre, aucun gain n'a été considéré dans l'analyse de l'INESSS.
- Traitements subséquents : Le fabricant considère des proportions d'usage de traitements subséquents en s'appuyant sur celles de l'étude KEYNOTE-048. Toutefois, selon les experts consultés, ces proportions seraient plus faibles au Québec. De fait, compte tenu de l'âge plus avancé des patients québécois à ce stade de la maladie et de la détérioration rapide de leur état de santé, il y aurait une plus grande sélection de ceux pouvant amorcer une deuxième intention de traitement. Cette proportion a ainsi été établie à 50 %.
- Coût de traitement : Bien que la monographie de produit fasse état d'une posologie utilisant une dose fixe (200 mg par cycle), l'outil clinique publié récemment par l'INESSS sur le choix de la posologie du pembrolizumab indique plutôt que l'utilisation en établissements de santé devrait se faire en fonction d'une dose principalement déterminée à partir du poids des patients, à la posologie de 2 mg/kg, et ce, jusqu'à un maximum de 200 mg ([INESSS 2020](#)). C'est pourquoi, en analyse de sensibilité, l'INESSS a exploré l'impact d'une telle approche, à laquelle s'ajoute l'exclusion des pertes en médicament. Cette modification a un effet à la baisse important sur le RCUI, puisque l'effet du produit n'est pas modulé malgré une dose plus faible du produit.

De plus, une limite importante à l'analyse a été relevée. Elle porte sur le retraitement des patients. Ainsi, en l'absence de données robustes, notamment sur l'efficacité de cette pratique, sur la durée du retraitement et sur le pourcentage de patients concernés, l'INESSS n'a pas considéré le retraitement au pembrolizumab à la suite de la progression de la maladie survenant après un traitement de 24 mois.

À noter que, compte tenu de la méthodologie employée par le fabricant pour estimer les données de survie globale du bras recevant la chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU, une incertitude importante demeure quant aux gains à long terme sur la survie globale obtenus avec le pembrolizumab en monothérapie ou en association. C'est pourquoi, à la demande de l'INESSS, le fabricant a soumis un nouveau modèle dans lequel une approche différente a été utilisée pour estimer ce gain. Selon l'INESSS, la similarité entre les gains obtenus au moyen de ces deux approches amoindrit l'incertitude soulevée quant à l'effet modélisé du pembrolizumab sur la survie globale.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le pembrolizumab en monothérapie à la chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU pour le traitement de première intention du carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique ayant un SCP de PD-L1 \geq 1

Perspective MSSS	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Survie globale				
1a. Distribution de type Weibull	1,02	0,81	68 713	84 378
1b. Distribution de type Exponentielle	0,77	0,62	68 170	110 484
2. Traitements subséquents	1,29	1,01	77 747	76 625
3. Coût de traitement	1,29	1,01	45 554	44 897
SCÉNARIO DE BASE				
1a+2	1,02	0,81	76 517	94 134 ^b
BORNE INFÉRIEURE				
1a+2+3	1,02	0,81	49 822	61 482
BORNE SUPÉRIEURE				
1b+2	0,77	0,62	76 186	122 742
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 3 % que le ratio soit \leq 50 000 \$/QALY gagné et de 58 % qu'il soit \leq 100 000 \$/QALY gagné.			

5-FU : 5-fluorouracile; Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; PD-L1 : Ligands du récepteur de mort cellulaire programmée 1; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; SCP : Score combiné positif de PD-L1.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

b La perspective de l'analyse a un impact faible sur les résultats : le RCUI, selon une perspective sociétale, est de 94 822 \$/QALY gagné.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le pembrolizumab en association avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU à la chimiothérapie seule pour le traitement de première intention du carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique

Perspective MSSS	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Survie globale				
1a. Distribution de type Weibull	1,09	0,85	92 482	108 521
1b. Distribution de type Exponentielle	0,86	0,68	92 043	135 775
2. Survie sans progression	1,31	1,02	93 571	91 847
3. Traitements subséquents	1,31	1,02	99 820	97 881
4. Coût de traitement	1,31	1,02	67 240	65 934
SCÉNARIO DE BASE				
1a+2+3	1,09	0,82	100 822	123 104
BORNE INFÉRIEURE				
1a+2+3+4	1,09	0,83	70 856	85 814
BORNE SUPÉRIEURE				
1b+2+3	0,87	0,66	100 779	153 455
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit \leq 50 000 \$/QALY gagné et de 22 % qu'il soit \leq 100 000 \$/QALY gagné.			

5-FU : 5-fluorouracile; Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

b La perspective de l'analyse a un impact faible sur les résultats : le RCUI, selon une perspective sociétale, est de 122 497 \$/QALY gagné.

À la suite de ces modifications, le RCUI du scénario de base du pembrolizumab, en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie à base de platine et de 5-FU, est respectivement de 94 134 et 123 104 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, il varie respectivement de 61 482 à 122 742 \$/QALY gagné et de 85 814 à 153 455 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 \$/QALY gagné est respectivement de 3 et 58 % pour le pembrolizumab en monothérapie et de 0 et 22 % pour le pembrolizumab en association.

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

PD-L1

Actuellement, le test permettant de quantifier le niveau d'expression de PD-L1 pour le carcinome épidermoïde de la tête et du cou n'apparaît pas dans le [Répertoire des analyses](#) et n'est pas réalisé dans la population évaluée. Toutefois, vu l'indication octroyée par Santé Canada qui cible les patients dont les tumeurs ont un SCP de PD-L1 \geq 1 pour l'usage du pembrolizumab en monothérapie, cette analyse

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

devrait être introduite advenant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab afin de déterminer les patients correspondant à l'indication.

Le PD-L1 est analysé par immunohistochimie. Deux troussees approuvées par Santé Canada sont validées pour le cancer épidermoïde de la tête et du cou. Le SCP de PD-L1 (tel qu'utilisé dans l'étude KEYNOTE-048), moins courant, est une manière d'exprimer le résultat du test. Il indique la proportion de cellules marquées avec l'anticorps PD-L1. Dépendamment du site anatomique, différents types de cellules sont considérés dans l'analyse (cellules tumorales, lymphocytes ou macrophages). Selon le type de cancer, les pathologistes ne retiendront pas nécessairement les mêmes cellules marquées et c'est pourquoi, si cette analyse est introduite, il devra y avoir un consensus dans les laboratoires experts des centres qui traitent ces patients. Une formation spécifique des équipes des laboratoires serait également à prévoir. Selon les experts consultés, le test ne serait réalisé que pour les patients dont la maladie est récidivante ou métastatique. Il ne serait pas réalisé au moment du diagnostic de la maladie localement avancé, même si une proportion élevée de ces patients (environ 25 %) récidivera après une thérapie à visée curative.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement d'une nouvelle indication reconnue au pembrolizumab pour le traitement de première intention du carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques et des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Cas incidents de cancer de la tête et du cou (3 ans)	1 776, 1 851 et 1 928	1 820, 1 943 et 2 074
Proportion des carcinomes épidermoïdes	■ %	90 %
Proportion des cancers selon le stade de la maladie		
Précoce	■ %	43 %
Localement avancé	■ %	36 %
Métastatique	■ %	20 %
Proportion des cancers de stade précoce ou localement avancé récidivants et non résécables	■ %	18,3 %
Nombre de cas récidivants ou métastatiques (sur 3 ans)	■, ■ et ■	565, 602 et 640
Proportion des cas référés et traités par un oncologue	■ %	64 %
Proportion de patients SCP ≥1 (monothérapie uniquement)	■ %	80 %
Nombre de cas admissibles à un traitement de première intention pour la maladie récidivante ou métastatique (sur 3 ans)	■, ■ et ■	344, 368 et 393
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché des comparateurs		
Chimiothérapie ^a	■ %	90 %
Régime EXTREME ^b	■ %	0 %
Essais cliniques	■ %	10 %
Parts de marché du pembrolizumab (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	44 %, 86 % et 86 %
Proportion des patients qui recevraient le pembrolizumab en association avec une chimiothérapie ^a	■ %	65 %
Provenance de ses parts de marché		
Chimiothérapie ^a	■ %	100 %
Régime EXTREME ^b	■ %	0 %
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Proportion des patients qui ont recours à un traitement subséquent		
Pembrolizumab en monothérapie	■ %	50 %
Pembrolizumab/chimiothérapie ^a	■ %	50 %
Chimiothérapie ^a	■ %	50 %
Traitement subséquent majoritaire reçu à la suite de		
Pembrolizumab en monothérapie	Chimiothérapie ^a : ■ %	Chimiothérapie ^a : 53 %
Pembrolizumab/chimiothérapie ^a	Docetaxel : ■ %	CarboP/PAC : 80 %
Chimiothérapie ^a	Nivolumab : ■ %	Nivolumab : 83 %

5-FU : 5-fluorouracile; CarboP/PAC : Chimiothérapie constituée de carboplatine et de paclitaxel; SCP : Score combiné positif; s. o. : Sans objet.

a La chimiothérapie consiste en une association d'un sel de platine et de 5-FU.

b Le régime EXTREME consiste en l'ajout du cétuximab à un sel de platine et du 5-FU.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, sans égard au SCP de PD-L1, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget des établissements de santé. Il a également soumis une analyse additionnelle, portant sur le sous-groupe de patients ayant un SCP de PD-L1 ≥ 1 pour la monothérapie et sur la population en ITT pour le traitement en association; il en ressort que les coûts additionnels sur trois ans sont plutôt de ■ \$.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois apporté un ensemble de modifications et celles présentées ci-dessous ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de cas récidivants ou métastatiques : L'analyse du fabricant repose sur différentes données épidémiologiques permettant d'estimer la population de patients admissibles au pembrolizumab. Bien que la méthode soit adéquate, quelques modifications ont été apportées au regard des hypothèses sous-jacentes; ces modifications ont pour effet de diminuer le nombre de cas admissibles à un traitement de première intention pour la maladie récidivante ou métastatique. Par conséquent, elles entraînent la diminution du nombre de patients et, donc, de l'impact budgétaire. Les principales modifications ayant le plus d'effet sur les résultats sont les suivantes :
 - Proportion de patients SCP ≥ 1 : Le fabricant considère qu'environ ■ % des patients présenteraient un tel niveau d'expression de PD-L1. Selon les experts consultés, cette proportion serait plus faible (80 %). Cela a pour effet de diminuer le nombre de patients et l'impact budgétaire.
 - Proportion des cancers selon le stade de la maladie : Le fabricant considère respectivement des proportions de ■ %, ■ % et ■ % pour les patients atteints du stade précoce, localement avancé ou métastatique. Or, l'INESSS est toutefois d'avis que la répartition est plutôt de 43 %, 36 % et 20 %. Ces valeurs, jugées plus représentatives, sont celles qui ont été retenues. Ces modifications ont pour effet d'augmenter le nombre de patients et l'impact budgétaire.
 - Proportion des cancers de stade précoce ou localement avancé récidivants et non résécables : Le fabricant estime que ■ % des patients au stade localement avancé de la maladie subiront une récurrence ou des métastases distales. De plus, il estime que, parmi les patients au stade précoce ou localement avancé de la maladie qui recevront un traitement curatif à la suite de leur récurrence, ■ % auront une autre récurrence et deviendraient admissibles au pembrolizumab. L'INESSS est toutefois d'avis que 25 % des patients au stade localement avancé de la maladie subiront une récurrence ou des métastases distales et que, parmi ceux recevant un traitement curatif, 75 % auront une récurrence. Ces modifications ont pour effet de diminuer le nombre de patients et l'impact budgétaire.
- Parts de marché des comparateurs : Selon le fabricant, le marché serait réparti entre la chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU, le régime EXTREME ainsi que les études cliniques. Or, le régime EXTREME ne peut être retenu comme comparateur puisqu'il ne possède pas l'indication au Canada et n'est donc pas inscrit sur les listes. De plus, les experts estiment que la chimiothérapie à base de carboplatine et de docetaxel serait un comparateur pertinent (cette association étant particulièrement utilisée dans les établissements de santé de la région de Montréal). Toutefois, compte tenu de son coût similaire à celui de la chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU, l'impact de ce changement est jugé négligeable. Ainsi, les parts de marché ont été modifiées afin de tenir compte du fait que la presque totalité des patients recevraient une chimiothérapie (90 %). Cela a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.
- Proportion de patients qui recevraient le pembrolizumab en association avec une chimiothérapie : Alors que le fabricant suppose que ■ % des patients recevraient l'association, l'INESSS est plutôt d'avis que ce serait les deux tiers. Ce changement s'appuie sur l'avis d'experts pour qui l'association à une chimiothérapie serait privilégiée à la monothérapie lorsque l'état du patient le

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

permet, et cela afin d'augmenter la probabilité d'obtenir une réponse rapide et durable. Cela a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.

- Provenance des parts de marché : Le fabricant estime que le pembrolizumab obtiendra ■ % de ses parts de marché de la chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU et ■ % du régime EXTREME. Comme le régime EXTREME n'est pas inscrit sur la liste et que les comparateurs diffèrent entre l'analyse du fabricant et celle de l'INESSS, les provenances ont été modifiées afin de ne conserver que la chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU. Ce changement a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.
- Traitements subséquents : L'analyse du fabricant inclut différentes options de traitements de deuxième intention, pour lesquelles les proportions d'utilisation varient selon le traitement reçu en première intention. Bien que cette méthode soit appropriée dans ce contexte, l'INESSS a modifié certaines de ces proportions, en s'appuyant sur l'avis des experts consultés. Cela a pour effet de diminuer l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine et de 5-FU pour le traitement de première intention du carcinome épidermoïde de la tête et du cou de récidivants ou métastatique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	6 108 609 \$	22 279 156 \$	29 291 765 \$	57 679 530 \$
Nombre de personnes	144	444	620	620 ^a
IMPACT NET				
Établissements	5 659 545 \$	19 186 698 \$	24 613 619 \$	49 459 862 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^b			35 631 293 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^c			55 655 910 \$

5-FU : 5-fluorouracile.

- Ce nombre total représente le nombre de patients qui amorceront un traitement au cours des trois années et qui le poursuivront d'une année à l'autre, jusqu'à un maximum de 35 cycles.
- Les estimations sont réalisées en tenant compte du fait qu'en établissements de santé, la dose de pembrolizumab administrée à chaque cycle est principalement déterminée selon la posologie de 2 mg/kg plutôt qu'une dose fixe de 200 mg. En se basant sur un poids moyen de 76 kg et en l'absence de perte en médicament, la dose considérée serait plutôt de 152 mg de pembrolizumab à chaque cycle.
- Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation du taux de récurrence de 30 % pour les patients avec un cancer au stade précoce (20 %) et localement avancé (33 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 49,5 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 620 patients seraient traités au cours de ces années.

Par ailleurs, des coûts additionnels de 116 000 \$, relatifs aux analyses biomédicales du test PD-L1 (105 \$), sont attendus. Ces coûts tiennent compte du coût des réactifs, du matériel et du temps de technique. Cette estimation se base sur l'hypothèse selon laquelle tous les patients admissibles à un traitement de première intention pour la maladie récidivante ou métastatique sont testés. Il convient toutefois de signaler que l'administration de l'association pembrolizumab/chimiothérapie se fait sans égard au SCP; le test n'est ainsi pas requis pour ces patients, ce qui fait que les coûts additionnels sont

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

vraisemblablement surestimés. De plus, notons que des coûts de services professionnels liés à l'interprétation de ces tests par un médecin spécialiste en cytopathologie sont à prévoir, mais n'ont pas été intégrés à l'analyse.

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

L'ajout d'une indication reconnue à Keytruda^{MC} pour le traitement de première intention du carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente, pour le système de santé québécois, un coût d'opportunité annuel moyen estimé à 16,5 M\$ pour le traitement de 403 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'ajout d'une indication reconnue au médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouveaux médicaments ou de nouvelles indications sur la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

Coût d'opportunité lié à l'inscription de Keytruda^{MC} – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens d'au plus 16 486 621 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de première intention du cancer de la tête et du cou épidermoïde récidivant ou métastatique	40 922 \$ en coût additionnel moyen par patient	403 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 \$/heure	198 634 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 \$/place	221 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	220 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 \$/jour	68 409 jours

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue au pembrolizumab en monothérapie et en association avec un sel de platine et du fluorouracile (5-FU) pour le traitement de première intention du carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique.

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

Motifs de la position unanime

- Le pembrolizumab, en monothérapie dans la population dont les tumeurs expriment le PD-L1 (score combiné positif ≥ 1), et en association avec la chimiothérapie dans la population

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

en intention de traiter, a démontré un gain statistiquement significatif, mais cliniquement modeste, de survie globale, en comparaison du régime EXTREME.

- En monothérapie, le pembrolizumab est mieux toléré que la chimiothérapie. L'ajout de ce médicament à la chimiothérapie ne semble pas être au prix d'une toxicité significative additionnelle.
- Les deux traitements répondent à un besoin de santé en permettant d'individualiser la thérapie. Ils représentent deux options supplémentaires pour le traitement de première intention du carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique.
- Comparativement à la chimiothérapie à base de platine et de 5-FU, le ratio coût-utilité différentiel du pembrolizumab, en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie, est jugé élevé, ce qui en fait une option non efficiente.
- Le score combiné positif de PD-L1 devrait être introduit dans le Répertoire des analyses, advenant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab en monothérapie, afin de déterminer les patients admissibles.
- Des coûts additionnels de 49,5 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab. Par ailleurs, des coûts additionnels d'au plus 116 000 \$, relatifs aux analyses biomédicales du test PD-L1 (105 \$), sont attendus.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du pembrolizumab, en monothérapie ou en association avec un sel de platine et du 5-FU, pour le traitement de première intention du carcinome épidermoïde de la tête et du cou, constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication, si le test diagnostic compagnon était introduit dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- La dose fixe de 200 mg augmente de façon importante les coûts par rapport à une dose ajustée en fonction du poids (2 mg/kg).
- Chaque réduction de 1 % du prix du pembrolizumab diminue le ratio coût-utilité incrémental de 1 135 et 1 459 \$/QALY gagné lorsque celui-ci est respectivement donné en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie. L'impact budgétaire net sur trois ans de cette réduction du prix est de 576 190 \$.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix du pembrolizumab ainsi que sur celui de ses comparateurs et ne tiennent pas compte d'éventuelles ententes d'inscription confidentielles.
- L'analyse d'impact budgétaire prévoit que le nivolumab ne pourrait pas être administré après l'usage du pembrolizumab. Ainsi, la proposition de modification du critère présentée ci-dessous pour le nivolumab est considérée dans les présentes analyses économiques.

Opdivo^{MC}

Advenant l'ajout de deux indications reconnues à Keytruda^{MC}, l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication reconnue d'Opdivo^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le

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

traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique. L'indication reconnue deviendrait la suivante :

- ◆ pour le traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou à un stade métastatique ou localement avancé, sans possibilité de traitement local à visée curative, chez les personnes :
 - dont la maladie a progressé pendant ou dans les 6 mois suivant la dernière dose d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine;
et
 - dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.

Il est à noter que le nivolumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, si celui-ci a été administré pour le traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Argiris A, Harrington KJ, Tahara M, et coll.** Evidence-based treatment options in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Front Oncol* 2017;7:72.
- **Burtress B, Harrington K, Greil R, et coll.** Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10212):1915-28.
- **Comité directeur des statistiques sur le cancer de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2019. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2019. Disponible à : <https://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2019-FR.pdf?la=fr-CA>.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009(2):228-47.
- **European Medicines Agency.** Keytruda. Assessment report. 17 octobre 2019. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0065-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
- **Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et coll.** Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856-67.
- **Greil R, Rischin D, Harrington KJ, et coll.** Long-term outcomes from KEYNOTE-048: Pembrolizumab (pembro) alone or with chemotherapy (pembro+C) vs EXTREME (E) as first-line (1L) therapy for recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Abrégé présenté à ESMO virtual congress. 19 au 21 septembre 2020.
- **Institut national d'excellence en santé et services sociaux.** Posologies du nivolumab et du pembrolizumab. Juillet 2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Nivolumab_Pembrolizumab_Outil_Posologies-.pdf.

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

- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN clinical practice guidelines in oncology: Head and neck cancers. v.2.2020. Juillet 2020.
- **McCusker MG, Orkoulas-Razis D et Mehra R.** Potential of pembrolizumab in metastatic or recurrent head and neck cancer: Evidence to Date. *Onco Targets Ther* 2020;13:3047-59.
- **Ministère de la Santé et des Services sociaux.** Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale. Québec. Mai 2020. 87 pages.
- **Rischin D, Harrington K, Greil R, et coll.** Protocol specified final results of the KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/R HNSCC). Présentation orale à ASCO juin 2019. Chicago, États-Unis.
- **Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et coll.** Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116-27.

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

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