



Programme de  
**GESTION THÉRAPEUTIQUE**  
des médicaments

# ANALYSE DESCRIPTIVE DE L'UTILISATION DES ANTI-PD-1 (PEMBROLIZUMAB ET NIVOLUMAB) POUR DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER DANS LES CHU DU QUÉBEC

## PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

---

*Analyse descriptive*

*Rapport PGTM*

Le pGTm est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



---

Approuvé par le PGTM le 20 juillet 2020

## **AVIS**

Les recommandations émises dans ce document au regard d'un médicament donné sont conformes aux informations scientifiques disponibles au moment de la publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent aucune responsabilité pouvant résulter de leur utilisation. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de dommages de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation de ces recommandations pour les soins prodigués aux individus ou le diagnostic des maladies.

Le lecteur est prié de prendre note que la version du présent document est à jour au mois de décembre de l'année 2019. Le PGTM se réserve le droit en tout temps de modifier ou de retirer les documents qui apparaissent sur son site à la suite de la publication de nouvelles données.

# Table des matières

<b>RÉSUMÉ</b>	<b>6</b>
CONTEXTE	6
MÉTHODOLOGIE ET BUT	7
DESCRIPTION DE LA POPULATION	7
Figure 1. Description de la population étudiée	7
RÉSULTATS ET CONSTATS	8
<b>QUESTION DÉCISIONNELLE ET QUESTIONS D'ÉVALUATION</b>	<b>11</b>
<b>SECTION 1 DESCRIPTION DE L'ÉTUDE</b>	<b>12</b>
1.1 Buts et objectifs	12
1.2 Méthodologie	12
<b>SECTION 2 RÉSULTATS : UTILISATION DES ANTI-PD-1 POUR LE TRAITEMENT DU MÉLANOME</b>	<b>14</b>
Tableau 1. Caractéristiques générales de la population ayant reçu un anti-PD-1 pour le traitement d'un mélanome	15
Tableau 2. Caractéristiques de base de la maladie dans la population au début d'un traitement par un anti-PD-1	16
Tableau 3. Traitements antérieurs adjuvants et métastatiques reçus par les patients	17
Tableau 4. Statut du traitement à la fin de la période de collecte de données	19
Tableau 5. Traitements reçus par les patients après le traitement par un anti-PD-1	20
Tableau 6. Paramètres de suivi et statut du traitement au 31 décembre 2017 des patients ayant reçu un anti-PD-1 pour le traitement du mélanome métastatique	20
Figure 2. Survie globale et survie sans progression de la population ayant reçu un anti-PD-1 en 1 <sup>re</sup> intention de traitement d'un mélanome métastatique	21
Figure 3. Survie globale et survie sans progression de la population ayant reçu un anti-PD-1 en 2 <sup>e</sup> intention de traitement et plus d'un mélanome métastatique	21
<b>SECTION 3 RÉSULTATS : UTILISATION DES ANTI-PD-1 POUR LE TRAITEMENT DU CANCER DU POU MON</b>	<b>23</b>
Tableau 7. Caractéristiques générales de la population ayant reçu un anti-PD-1 pour le traitement d'un cancer du poumon	24
Tableau 8. Caractéristiques de base de la maladie dans la population au début d'un traitement par un anti-PD-1	25
Tableau 9. Traitements antérieurs adjuvants et métastatiques reçus par les patients	27
Tableau 10. Statut du traitement à la fin de la période de collecte de données	28
Tableau 11. Traitements subséquents reçus par les patients après le traitement par un anti-PD-1	29
Tableau 12. Paramètres de suivi et statut du traitement au 31 décembre 2017 des patients ayant reçu un anti-PD-1 pour le traitement d'un cancer du poumon métastatique	29

Figure 4.	Survie globale et survie sans progression de la population ayant reçu le pembrolizumab en 1 <sup>re</sup> intention de traitement d'un cancer du poumon métastatique.	30
Figure 5.	Survie globale et survie sans progression de la population ayant reçu un anti-PD-1 en 2 <sup>e</sup> intention de traitement et plus d'un cancer du poumon métastatique	30

## **SECTION 4 RÉSULTATS : UTILISATION DU NIVOLUMAB POUR LE TRAITEMENT DU CANCER DU REIN ..... 31**

Tableau 13.	Caractéristiques générales de la population ayant reçu le nivolumab pour le traitement d'un cancer du rein	31
Tableau 14.	Traitements antérieurs métastatiques reçus par les patients	32
Tableau 15.	Statut du traitement à la fin de la période de collecte de données	33
Tableau 16.	Traitements subséquents reçus par les patients après le traitement au nivolumab	33
Figure 6.	Survie globale et survie sans progression de la population ayant reçu le nivolumab en 2 <sup>e</sup> intention et plus pour le traitement d'un cancer du rein métastatique	34

## **SECTION 5 RÉSULTATS : UTILISATION DES ANTI-PD-1 DANS DIVERSES INDICATIONS (AUTRES QUE LE MÉLANOME, LE CANCER DU POUMON ET LE CANCER DU REIN) 35**

Tableau 17.	Caractéristiques de la population ayant reçu un anti-PD-1 pour une autre indication	35
-------------	---	----

## **SECTION 6 RÉSULTATS TOXICITÉ : RÉACTIONS INDÉSIRABLES À MÉDIATION IMMUNITAIRE (RIMI) CAUSÉES PAR LES ANTI-PD-1 ..... 36**

6.1	RIMI subies par les patients ayant reçu un anti-PD-1 pour toutes les indications	36
Figure 7.	Incidence (%) et grade des RIMI pour l'ensemble des patients traités par les anti-PD-1 selon l'indication	36
Figure 8.	Nombre de RIMI par patient pour l'ensemble des patients traités par les anti-PD-1	37
Tableau 18.	Types de RIMI de grade 3 et 4 subies par l'ensemble des patients traités par les anti-PD-1 pour toutes les indications	37
Tableau 19.	RIMI de grade 3 et 4 subis par les patients (n = 8) souffrant d'une maladie auto-immune	38
6.2	Conséquences en relation avec les RIMI de grade 3 et 4 subis par les patients ayant reçu un anti-pd-1 pour toutes les indications	38
Tableau 20.	Conséquences en relation avec les RIMI de grade 3 et 4 subies par les patients traités par un anti-PD-1 pour toutes les indications	38
Figure 9.	Délai d'apparition par type de RIMI	39
Tableau 21.	Traitement des RIMI de grade 3 et 4 pour l'ensemble des patients recevant des anti-PD-1 pour toutes les indications	39

## **SECTION 7 ANALYSE ET DISCUSSION ..... 40**

7.1	Généralité	40
7.2	Efficacité des anti-PD-1 pour le traitement du mélanome en 1 <sup>re</sup> ou 2 <sup>e</sup> intention de traitement et plus	41
Tableau 22.	Comparaison des résultats des études pivots à ceux du PGTM relatifs aux patients traités au nivolumab pour le mélanome	42
Tableau 23.	Comparaison des résultats des études pivots et observationnelles à ceux du PGTM relatifs aux patients traités au pembrolizumab pour le mélanome	44

7.3	<i>Effacité des anti-PD-1 pour le traitement du cancer du poumon en 1re et 2e intention de traitement et plus .....</i>	<i>46</i>
Tableau 24.	<i>Comparaison des résultats des études pivots et observationnelles à ceux du PGTM relatifs aux patients traités au nivolumab pour le cancer du poumon .....</i>	<i>47</i>
Tableau 25.	<i>Comparaison des résultats des études pivots à ceux du PGTM relatifs aux patients traités au pembrolizumab pour le cancer du poumon .....</i>	<i>50</i>
7.4	<i>Effacité du nivolumab pour le traitement du cancer du rein en 2e intention de traitement et plus.....</i>	<i>51</i>
Tableau 26.	<i>Comparaison des résultats des études pivots et observationnelle à ceux du PGTM relatifs aux patients traités au nivolumab pour le cancer du rein.....</i>	<i>52</i>
7.5	<i>Effacité des anti-PD-1 dans diverses indications (autres que le mélanome, le cancer du poumon et le cancer du rein).....</i>	<i>52</i>
7.6	<i>Innocuité des anti-PD-1.....</i>	<i>52</i>
7.7	<i>Prise en charge des RIMI.....</i>	<i>56</i>
7.8	<i>Limites.....</i>	<i>58</i>
<b>SECTION 8</b>	<b>CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>60</b>
<b>SECTION 9</b>	<b>AUTEURS ET RÉVISEURS.....</b>	<b>62</b>
<b>SECTION 10</b>	<b>BIBLIOGRAPHIES ET RÉFÉRENCES .....</b>	<b>63</b>
<b>ANNEXE 1</b>	<b>STRATÉGIES DE RECHERCHE ÉTUDE OBSERVATIONNELLES.....</b>	<b>66</b>
<b>ANNEXE 2</b>	<b>ARRÊTS PRÉMATURÉS (&lt; 12 SEMAINES) DE TRAITEMENT .....</b>	<b>67</b>
	<i>Pembrolizumab en 1re intention de traitement du mélanome.....</i>	<i>67</i>
	<i>Pembrolizumab en 2e intention de traitement ou plus du mélanome .....</i>	<i>67</i>
	<i>Nivolumab en 1re intention de traitement du mélanome.....</i>	<i>67</i>
	<i>Nivolumab en 2e intention de traitement ou plus du mélanome .....</i>	<i>67</i>
	<i>Pembrolizumab en 1re intention de traitement du CPNPC .....</i>	<i>68</i>
	<i>Pembrolizumab en 2e intention de traitement ou plus du CPNPC.....</i>	<i>68</i>
	<i>Nivolumab en 2e intention de traitement ou plus du CPNPC.....</i>	<i>68</i>
	<i>Nivolumab en 2e intention ou plus du cancer du rein .....</i>	<i>68</i>
<b>ANNEXE 3</b>	<b>TYPE DE RIMI (TOUS GRADES ET GRADE 3 ET 4) PAR INDICATION .....</b>	<b>69</b>
<b>ANNEXE 4</b>	<b>DÉLAI D'APPARITION MÉDIAN DES RIMI PAR INDICATION.....</b>	<b>70</b>
<b>ANNEXE 5</b>	<b>CRITÈRES D'UTILISATION LISTE DES MÉDICAMENTS – ÉTABLISSEMENTS .....</b>	<b>71</b>
<b>ANNEXE 6</b>	<b>IMPACT DES RIMI SUR L'EFFICACITÉ DE L'IMMUNOTHÉRAPIE.....</b>	<b>74</b>
<b>ANNEXE 7</b>	<b>IMPACT DE L'USAGE DES CORTICOSTÉROÏDES SUR L'EFFICACITÉ DE L'IMMUNOTHÉRAPIE .....</b>	<b>77</b>

## RÉSUMÉ

### CONTEXTE

Le développement du domaine de l'immuno-oncologie a permis de révolutionner le traitement du cancer au cours des dernières années. En effet, la recherche fondamentale a permis d'améliorer la compréhension des interactions entre la tumeur et le système immunitaire du patient ainsi que les mécanismes qui augmentent la réaction immunologique dirigée contre les cellules tumorales<sup>1</sup>. Les anticorps ciblant le système immunitaire, commercialisés au Canada au moment de la réalisation de l'étude, étaient l'ipilimumab, dirigé contre le CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*), le nivolumab et le pembrolizumab ciblant le PD-1 (*programmed cell death-protein*) et finalement l'atézolizumab agissant sur le ligand PD-L1 (*programmed cell death ligand*). D'autres agents ont été commercialisés depuis.

Les mécanismes d'action de l'immunothérapie étant différents de la chimiothérapie conventionnelle, on s'attend à ce que leur profil d'effets indésirables soit différent également<sup>1</sup>. Ainsi, la plupart des effets indésirables causés par ces médicaments sont la conséquence d'une activation non spécifique du système immunitaire et des lymphocytes-T que l'on nomme: réactions indésirables à médiation immunitaire ou RIMI. Ces effets indésirables peuvent toucher tous les organes sans distinction, mais particulièrement le système gastro-intestinal, dermatologique, hépatique et endocrinien. Étant donné l'utilisation relativement récente des anti-PD-1, les professionnels de la santé sont moins familiers avec la détection rapide de leurs effets indésirables, et un retard dans la gestion de ces effets pourrait occasionner des conséquences graves, telles que des hospitalisations, des séjours aux soins intensifs et même des décès<sup>1</sup>. Ainsi, il est important de sensibiliser à la fois les patients à l'importance d'aviser rapidement leur équipe traitante de tout symptôme inhabituel, mais aussi les professionnels de la santé afin qu'ils associent ces effets indésirables à l'immunothérapie reçue par leurs patients.

Les données portant sur l'efficacité et l'innocuité actuellement disponibles pour les anti-PD-1 proviennent principalement d'études de phase III. Étant donné que leurs critères d'inclusion et d'exclusion peuvent être assez restrictifs, la population de ces études peut différer de celle que les cliniciens sont et seront amenés à traiter dans le contexte de la vie réelle. Un aperçu plus objectif de l'utilisation de ces données permettra aux cliniciens de s'assurer que l'immunothérapie à base de pembrolizumab ou de nivolumab demeure le traitement de choix pour leurs patients tant du point de vue de l'efficacité que de l'innocuité.

Dans sa lettre d'avril 2017, ayant pour objet une mise en garde sur l'innocuité de l'immunothérapie, la Direction générale de cancérologie (DGC) (maintenant connue sous le nom de Programme québécois de cancérologie [PQC]) invitait les établissements de santé à tenir une liste de patients recevant tous médicaments de la classe des immunothérapies inhibitrices du point de contrôle immunitaire. Cette liste pourrait permettre aux médecins et aux pharmaciens de constater l'utilisation de ces médicaments et d'en étudier les résultats thérapeutiques. Le PGTM a publié en mai 2016 une analyse descriptive (AD) de l'ipilimumab, un anticorps dirigé contre le CTLA-4<sup>2</sup>. Il a choisi cette fois d'établir un portrait de l'utilisation depuis 2011 du nivolumab et du pembrolizumab, deux anticorps ciblant le PD-1, afin d'améliorer la compréhension de leur utilisation et pour des fins de comparaison de l'efficacité et de l'innocuité avec les études pivots de phase III et quelques études observationnelles dans un contexte de vie réelle.

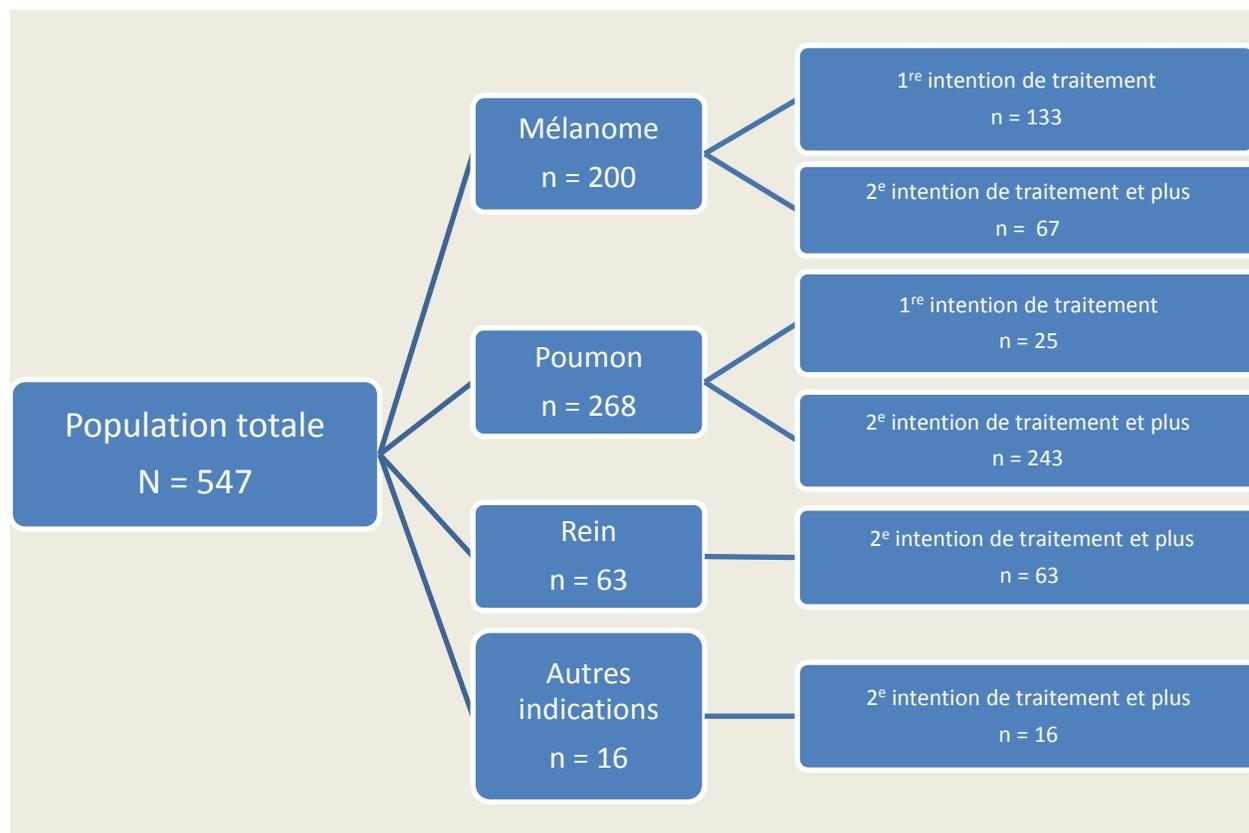
## MÉTHODOLOGIE ET BUT

Une analyse rétrospective permettant d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'immunothérapie dans un contexte de vie réelle pour des patients ayant reçu un anti-PD-1 a été menée dans l'un des quatre centres hospitaliers universitaires (CHU) pour adultes du Québec. Les patients admis devaient avoir reçu au moins une dose d'anti-PD-1 entre janvier 2011 et octobre 2017. Ils étaient suivis jusqu'au 31 décembre 2017 inclusivement. La collecte rétrospective des données a été effectuée au cours de l'été 2018 à partir de l'information trouvée dans le dossier médical des patients ayant reçu au moins une dose de pembrolizumab ou de nivolumab pour le traitement d'un cancer pendant la période à l'étude.

## DESCRIPTION DE LA POPULATION

Au total, 539 patients ont reçu au moins une dose d'anti-PD-1 pour le traitement d'un cancer dans l'un des quatre CHU du Québec au cours de la période à l'étude. Cependant, huit de ces patients ont reçu un anti-PD-1 dans deux épisodes de soins isolés pour le traitement du mélanome. Afin de faciliter l'analyse, chacun de ces huit épisodes de soins a été traité comme s'il s'agissait d'un nouveau patient (ce qui porte le total des patients à 547) bien que cela entraîne une duplication de certaines données démographiques. Deux cents patients ont reçu un traitement pour le mélanome (192 avec un épisode de traitement et huit avec un deuxième épisode de traitement), 268 pour le traitement d'un cancer du poumon, 63 pour un cancer du rein et 16 pour une autre indication que les cancers précédemment cités.

Figure 1. Description de la population étudiée



## RÉSULTATS ET CONSTATS

- Lorsqu'on compare cette population aux critères d'utilisation de la Liste de médicaments — Établissements :
  - Au moment d'amorcer le traitement par un anti-PD-1, le respect du critère de statut de performance de 0 ou 1 (et 0 à 2 pour le cancer du rein) selon le score de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) variait de 79 à 90 %, et cette information était introuvable dans le dossier médical de 11 % des patients traités pour un cancer du rein. La présence d'un ECOG supérieur pourrait s'expliquer par les programmes de compassion qui sont apparus durant la période de collecte et qui étaient généralement moins stricts à ce point de vue.
  - De façon générale, les critères concernant les mutations, le statut de PD-L1 ou les traitements antérieurs ont été respectés, mais contaminés à quelques reprises par la présence des programmes de compassion qui sont quelque fois plus flexibles.
- Lorsqu'on compare cette population à celle des études pivots qui ont mené aux autorisations de mise en marché (AMM) par Santé Canada (SC) ainsi qu'aux études observationnelles, on observe que:
  - Les résultats de survie globale (SG) des études pivots sont ceux qui varient le plus, la durée de survie s'étendant jusqu'au double en 1<sup>re</sup> intention de traitement du mélanome au nivolumab par rapport à cette AD. Les résultats de la SG des études pivots triplent lorsqu'on les compare aux résultats de la durée de survie de cette AD en présence de pembrolizumab en 1<sup>re</sup> intention de traitement du mélanome et du cancer du poumon. Cependant, les données de cette AD sont embryonnaires, puisque les suivis respectifs sont de 6,2 et 3,1 mois. La lourdeur des cas analysés, tels qu'un plus grand nombre de patients avec un statut de performance ECOG supérieur ou égal à 2 et la présence de métastases cérébrales plus fréquente dans un contexte de vie réelle à l'amorce du traitement pourraient expliquer en partie les différences dans les valeurs de SG. Un accès élargi ou plus rapide à des traitements subséquents favorables dans les pays où ont été réalisées les études pivots pourraient également expliquer l'écart des résultats de SG.
  - L'exercice de comparaison des paramètres d'efficacité de cette AD avec les études observationnelles trouvées dans la littérature scientifique nous renseigne sur les caractéristiques des patients à repérer (statut de performance, mutations, nombre d'intentions de traitement antérieurs) qui pourraient porter préjudice aux résultats d'efficacité.
  - Le nombre de patients ayant dû cesser prématurément le traitement aux anti-PD-1 (12 semaines) pour cause de progression / décès varie de 14 à 33 % et est plus marqué pour les patients souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) (~ 30 %).
- Pour cette AD, le PGTM a choisi de se concentrer sur les réactions indésirables à médiation immunitaire (RIMI). Le nombre de patients de cette étude ayant subi une ou des RIMI est important (N = 240 soit 44 %) mais les investigateurs s'y attendaient. En effet, l'apparition d'effets indésirables dans un contexte de vie réelle est plus fréquent et s'explique en partie par le traitement de patients qui auraient été exclus des études pivots en raison de leurs comorbidités. De plus, il est hasardeux d'effectuer des comparaisons avec les effets indésirables des études pivots et observationnelles, puisque les événements collectés diffèrent fréquemment. Pour cette AD, les effets indésirables, tels que la fatigue, la douleur, une perte d'appétit, etc. n'ont pas été colligés, puisqu'ils ne pouvaient d'emblée être imputés avec certitude à l'immunothérapie et encore moins dans le contexte d'une 2<sup>e</sup> intention de traitement ou plus.

- Au total, 377 RIMI distinctes ont été répertoriées chez ces patients. La majorité des RIMI étaient de grade 1 et 2 (62 %). Cependant, 52 patients (10 %) ont dû cesser le traitement pour cause d'effets indésirables. Aucun décès associé à une RIMI n'a été observé.
- Cinquante-deux RIMI (14 %) de grades 3 et 4 ont été trouvées dans les dossiers médicaux. Le délai d'apparition de ces RIMI variait de quatre semaines à un peu plus de 20 semaines. Seulement 16 d'entre elles (31 %) ont nécessité l'arrêt définitif du traitement à un anti-PD-1, ce qui semble peu par rapport aux guides de pratique.
- Vingt-neuf patients (5 %) souffraient d'une maladie auto-immune avant le début du traitement. Dix-neuf d'entre eux (66 %) ont subi une ou des RIMI durant le traitement par un anti-PD-1, dont huit de grade 3-4. Deux de ces RIMI pouvaient être liées à la maladie auto-immune préexistante.
- La dose médiane de corticostéroïdes de quelques patients à la reprise de l'immunothérapie est supérieure à l'équivalent de 10 mg de prednisone. Toutefois, le faible nombre de patients ayant poursuivi l'usage d'un corticostéroïde pour le traitement des RIMI empêche de tirer des conclusions sur l'impact des corticostéroïdes sur l'efficacité des anti-PD-1 pour toutes les indications étudiées. De plus, sans consultation du Dossier santé Québec ou du patient, il était probablement difficile de repérer avec exactitude la dose de prednisone reçue le jour de la reprise de l'immunothérapie.

## Recommandations scientifiques du PGTM

Au printemps 2017, le Programme québécois de cancérologie a publié une mise en garde. Cette lettre invitait les cliniciens à effectuer un suivi de l'utilisation des médicaments de la classe des immunothérapies inhibitrices du point de contrôle immunitaire pour en constater l'utilisation et étudier les résultats thérapeutiques.

### À la lumière des résultats obtenus pour la population traitée par un anti-PD-1 dans les CHU, le PGTM :

- Ne recommande pas de maintenir la tenue d'une liste ni d'effectuer une étude de suivi pour analyser les résultats thérapeutiques puisque les algorithmes de traitement ont changé depuis. En effet, (1) de nouveaux médicaments se sont ajoutés à l'arsenal thérapeutique de plusieurs types de cancer, (2) l'usage des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire se fait dans un contexte moins avancé de la maladie (adjuvant et 1<sup>ère</sup> intention de traitement) et (3) des combinaisons entre eux ou encore avec une chimiothérapie font actuellement l'objet d'études et sont approuvées ou en voie de l'être;
- Recommande, à la suite du traitement d'une RIMI, de s'assurer d'avoir atteint une dose équivalente ou inférieure à 10 mg de prednisone avant de reprendre le traitement par immunothérapie le cas échéant. Le clinicien devra clarifier les risques avec le patient et documenter la dose de prednisone à la reprise;
- Recommande de retrouver les paramètres mentionnés dans la littérature, pouvant influencer l'efficacité du traitement et favoriser une discussion entre cliniciens avant l'amorce du traitement;
- Recommande de mieux documenter les dossiers médicaux afin de :
  - Faire un suivi de la durée de traitement par une immunothérapie en invitant les cliniciens à inscrire clairement la date de début dans l'historique de traitement et de reprise du traitement (lorsque cela est applicable);
  - Retrouver les détails permettant de mieux juger de la gravité des effets indésirables ce qui favorise une meilleure prise en charge;
- Recommande de privilégier un suivi clinique plus étroit en début du traitement (ex. : toutes les deux semaines pour le nivolumab) pendant les trois ou quatre premiers mois. Ceci permettrait une détection plus rapide des RIMI apparaissant relativement tôt après l'amorce du traitement;
- Recommande d'inscrire au dossier médical la présence d'une condition auto-immune préalable chez le patient et de signaler clairement l'apparition d'effets indésirables immunologiques;
- Recommande d'instaurer un système de codification spécifique aux RIMI dans les dossiers médicaux afin de faciliter leur repérage, par exemple, par les archivistes. Bien qu'elles soient attendues, celles de grades 3 et 4 ayant mené à une hospitalisation pourront faire d'emblée l'objet d'une description plus approfondie, comme le demande la loi Vanessa.

## QUESTION DÉCISIONNELLE ET QUESTIONS D'ÉVALUATION

### Question décisionnelle

Comment sont utilisés les anti-PD-1 pour les patients traités pour un mélanome, un cancer du poumon, un cancer du rein ou toute autre indication de cancers dans un CHU du Québec?

### Questions d'évaluation

1. Quel est le taux de progression ainsi que la survie globale dans la population traitée avec un anti-PD-1 pour un mélanome, un cancer du poumon ou un cancer du rein?
2. Quelle est la toxicité liée à l'utilisation des anti-PD-1 de même que l'impact sur le traitement?
3. Quel est le délai d'apparition des RIMI ainsi que leurs modalités de prise en charge?
4. Les données obtenues pour la population traitée dans les CHU du Québec sont-elles comparables à celles des études pivots de phase III sur le mélanome, le cancer du poumon ou le cancer du rein?

## SECTION 1 DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

---

### 1.1 Buts et objectifs

Notre étude s'intéresse à revoir le dossier des patients ayant été traités par un anti-PD-1 entre janvier 2011 et octobre 2017 dans le but de procéder à une analyse descriptive (AD) de l'utilisation de ces médicaments en vue d'atteindre les objectifs suivants :

#### Objectifs primaires :

Comparer les données d'efficacité obtenues dans la population de patients traités dans les CHU par rapport à celles que les études de phase III et observationnelles ont rapportées dans la littérature scientifique. Une évaluation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) sera réalisée;

Comparer l'incidence des RIMI par rapport aux données retrouvées dans la littérature.

#### Objectifs secondaires :

Comparer les délais d'apparition des RIMI par rapport aux données de la littérature scientifique;

Évaluer la prise en charge des RIMI dans un contexte de vie réelle pour des patients ayant reçu un anti-PD-1 dans les CHU :

Décrire l'usage des corticostéroïdes dans la prise en charge des RIMI;

Évaluer la conformité des traitements avec corticostéroïdes par rapport aux recommandations disponibles dans la littérature;

Décrire l'usage des autres immunosuppresseurs dans la gestion des RIMI.

#### Questions exploratoires :

Évaluer l'impact de l'usage de corticostéroïdes par rapport à l'efficacité de l'immunothérapie;

Évaluer si l'apparition d'une RIMI est liée à une meilleure efficacité de l'immunothérapie.

### 1.2 Méthodologie

#### Population cible et échantillonnage

Tout patient adulte traité dans l'un des quatre CHU et ayant reçu au moins une dose d'anti-PD-1 entre janvier 2011 et octobre 2017 inclusivement. Les patients ont été suivis jusqu'au 31 décembre 2017 inclusivement. Les patients ayant reçu un anti-PD-1 dans le cadre d'une étude clinique ainsi que ceux ayant reçu le nivolumab en même temps que l'ipilimumab (combinaison) ont été exclus. Un patient pourrait avoir reçu deux molécules différentes pour deux indications différentes.

#### Collecte de données

La collecte de données a été effectuée de façon rétrospective à partir des renseignements trouvés dans les dossiers médicaux et pharmaceutiques du patient. Outre ces dossiers (papier ou électronique le cas échéant), les notes cliniques parallèles des divers intervenants (pharmaciens, infirmières), les

résultats de tests de laboratoire ainsi que tout document pertinent ont pu être consultés pour le recueil d'information. La colligation des renseignements recueillis dans les dossiers a eu lieu sur un formulaire papier. Par la suite, la saisie des données a été effectuée localement dans un fichier Excel conçu à cette fin.

La collecte de données a été réalisée par des étudiants ou des résidents en pharmacie, sous la supervision d'un pharmacien coordonnateur du CHU. Chaque coordonnateur était responsable de s'assurer de la qualité des données fournies par les étudiants en révisant le nombre approprié de dossiers.

### Analyses statistiques

Des statistiques descriptives ont permis de représenter les patients à l'étude. Le premier tableau de chaque site tumoral présente les caractéristiques recueillies lors de la revue des dossiers sous forme de moyennes, médianes (variables continues) et de proportions (variables discrètes). Les statistiques descriptives ont également permis d'évaluer l'innocuité et l'efficacité. En ce qui concerne l'innocuité, il s'agit de proportions de patients qui ont présenté des RIMI selon le grade. Quant aux délais d'apparition des RIMI, ils sont représentés selon le calcul du temps médian. La prise en charge des RIMI à l'aide de corticostéroïdes ou d'autres immunosuppresseurs est rapportée de manière descriptive.

En ce qui concerne l'efficacité, la SG et la SSP, on peut les observer à l'aide des courbes de Kaplan-Meier.

Les différentes analyses ont été effectuées avec Excel version 16.16.2 et SPSS version 25.

Les résultats obtenus dans les CHU sont comparés aux résultats des études pivots de phase III ayant mené à l'approbation du nivolumab et du pembrolizumab pour traiter les différents cancers ainsi qu'à ceux des études observationnelles obtenues à l'aide d'une recherche de la littérature (**voir annexe 1**).

### Confidentialité

Le rapport de cette étude rendu public ne contient que les données agglomérées des quatre CHU.

## **SECTION 2 RÉSULTATS : UTILISATION DES ANTI-PD-1 POUR LE TRAITEMENT DU MÉLANOME**

---

Dans cette AD à laquelle ont participé quatre CHU du Québec, 192 patients atteints d'un mélanome ont reçu au moins une dose d'anti-PD-1. Neuf patients ont reçu deux traitements par anti-PD-1 pour des épisodes de soins distincts; trois patients ont reçu deux traitements distincts au nivolumab et cinq ont reçu le nivolumab puis le pembrolizumab. Un des patients a reçu une combinaison en 2<sup>e</sup> intention de traitement, soit nivolumab / ipilimumab. Tel que le décrit le protocole, seul son traitement de première intention au nivolumab en monothérapie a été comptabilisé. Afin de faciliter l'analyse, chacun de ces huit épisodes de soins sera traité comme s'il s'agissait d'un nouveau patient, ce qui porte le total à 200 patients, mais qui entraîne cependant une duplication de certaines données démographiques.

Globalement, la proportion de patients traités s'est établie à 61 % d'hommes et à 39 % de femmes. La moyenne d'âge variait de 58 à 67 ans pour toutes les intentions de traitement avec un écart de 18 à 93 ans. Que ce soit pour un traitement de 1<sup>re</sup> intention ou de 2<sup>e</sup> intention et plus, la majorité des patients (90 %) présentait un bon état général (ECOG 0-1) au début du traitement par l'anti-PD-1. Douze patients (6 %) souffraient d'une condition auto-immune préexistante et 33 (17 %) d'une hypothyroïdie avant l'instauration du traitement d'immunothérapie. La valeur médiane de la créatinine variait entre 73 et 97 mcml/L avec un écart allant de 41 à 199 mcml/L (**tableau 1**).

**Tableau 1. Caractéristiques générales de la population ayant reçu un anti-PD-1 pour le traitement d'un mélanome**

STATUT		PEMBROLIZUMAB 1 <sup>RE</sup> INTENTION (N = 78)	PEMBROLIZUMAB 2 <sup>E</sup> INTENTION ET PLUS (N = 56*)	NIVOLUMAB 1 <sup>RE</sup> INTENTION (N = 55)	NIVOLUMAB 2 <sup>E</sup> INTENTION ET PLUS (N = 11**)
Âge (moyenne, médiane, écart)		67 69 (18 – 93)	58,3 59,5 (23 – 83)	66,7 68 (40-84)	65 67 (38 – 91)
Sexe	Femmes	26 (33 %)	22 (39 %)	27 (49 %)	3 (27 %)
	Hommes	52 (67 %)	34 (61 %)	28 (51 %)	8 (73 %)
Poids (kg) (moyenne, médiane, écart)		77,8 80,5 (45 – 130)	77,8 78 (45,1 – 134)	77 76 (48 – 154)	94,2 88 (70 – 134)
ECOG <sup>1</sup>	0	41 (53 %)	24 (43 %)	29 (53 %)	6 (55 %)
	1	34 (44 %)	26 (46 %)	18 (33 %)	2 (18 %)
	2	2 (3 %)	2 (4 %)	7 (13 %)	0
	3	0	0	0	1 (9 %)
	4	0	1 (2 %)	0	0
	NSP	1 (1 %)	3 (5 %)	1 (2 %)	2 (18 %)
Créatinine (mcmol/L) (moyenne, médiane, écart)		81,7 77 (43 – 199)	74,4 73 (41 – 116)	80 76,5 (48 – 161)	93 97 (48 – 185)
Hypothyroïdie préexistante	OUI	6 (8 %)	15 (27 %)	10 (18 %)	2 (18 %)
	NON	71 (91 %)	41 (73 %)	45 (82 %)	9 (82 %)
	NSP	1 (1 %)	0	0	0
Maladie auto-immune préexistante***	OUI	4 (5 %)	2 (4 %)	6 (11 %)	0
	NON	74 (95 %)	54 (96 %)	49 (89 %)	11 (100 %)

**Légende :** NSP – Ne sait pas

<sup>1</sup> Selon le *Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group* (Am J Clin Oncol 1982).

\* : 5 de ces patients ont reçu du nivolumab en 1<sup>re</sup> intention

\*\* : 3 de ces patients ont reçu du nivolumab en 1<sup>re</sup> intention

\*\*\* : polyarthrite rhumatoïde (n=5), maladie de Kawasaki, thyroïdite d'Hashimoto, arthrite psoriasique, rétinopathie associée au mélanome, granulomatose de Wegener, psoriasis, colite ulcéreuse

À l'exception d'un patient, pour lequel le stade de la maladie n'a pu être retrouvé, tous ont été traités pour une maladie métastatique (96 %) ou avancée (non résécable) (3 %). Tous les patients, sauf un, qui présentaient des métastases cérébrales au début du traitement par un anti-PD-1 (n = 38) ont reçu un traitement chirurgical ou par radiothérapie pour éliminer les métastases. La mutation BRAF était présente chez 18 des 133 patients (14 %) traités en 1<sup>re</sup> intention, mais l'information de 12 patients (9 %) n'a pu être retrouvée (**tableau 2**).

**Tableau 2. Caractéristiques de base de la maladie dans la population au début d'un traitement par un anti-PD-1**

STATUT		PEMBROLIZUMAB 1 <sup>RE</sup> INTENTION (N = 78)	PEMBROLIZUMAB 2 <sup>E</sup> INTENTION ET PLUS (N = 56)	NIVOLUMAB 1 <sup>RE</sup> INTENTION (N = 55)	NIVOLUMAB 2 <sup>E</sup> INTENTION ET PLUS (N = 11)
Stade de la maladie	avancée/non résécable	3 (4 %)	1 (2 %)	3 (5 %)	0
	métastatique	75 (96 %)	55 (98 %)	51 (93 %)	11 (100 %)
	NSP	0	0	1 (2 %)	0
Mutation BRAF	Muté	13 (17 %)	26 (46 %)	5 (9 %)	3 (27 %)
	NON	57 (73 %)	29 (52 %)	46 (84 %)	7 (64 %)
	NSP	8 (10 %)	1 (2 %)	4 (7 %)	1 (9 %)
Métastases cérébrale	absence	68 (87 %)	38 (68 %)	48 (87 %)	7 (64 %)
	Réséqués <b>ou</b> irradiées	9 (12 %)	8 (14 %)	2 (4 %)	2 (18 %)
	Réséquées <b>et</b> irradiées	1 (1 %)	9 (16 %)	5 (9 %)	2 (18 %)
	Non traitées	0	1 (2 %)	0	0

Légende : NSP – Ne sait pas

Au total, 28 patients (14 %) avaient reçu préalablement un traitement adjuvant dont cinq pour le pembrolizumab et quatre pour le nivolumab en 1<sup>re</sup> intention de traitement. Pour les patients traités en 2<sup>e</sup> intention et plus, la chimiothérapie et les anti-BRAF étaient les choix de traitement les plus courants en contexte métastatique avant l'utilisation du pembrolizumab (respectivement 48 % et 36 %) et du nivolumab (respectivement 45 % et 27 %) (**tableau 3**). À l'exception de deux patients (1 %) qui ont reçu une dose de nivolumab en mg/kg puis une dose fixe en 1<sup>re</sup> intention de traitement, la dose en mg/kg a été le schéma posologique le plus utilisé. Aucun patient n'a souffert d'une réaction d'hypersensibilité lors de la 1<sup>re</sup> perfusion.

**Tableau 3. Traitements antérieurs adjuvants et métastatiques reçus par les patients**

		PEMBROLIZUMAB 2 <sup>E</sup> INTENTION ET PLUS (N = 56)	NIVOLUMAB 2 <sup>E</sup> INTENTION ET PLUS (N = 11)
Traitement adjuvant antérieur	OUI	18 (33 %)	1 (9 %)
	NON	38 (67 %)	10 (91 %)
Nombre de traitements métastatiques antérieurs	0	0	0
	1	23 (41 %)	3 (27 %)
	2	22 (39 %)	7 (64 %)
	3	8 (14 %)	1 (9 %)
	4 ou plus	2 (4 %)	0
Traitement de 1 <sup>re</sup> intention de chimiothérapie reçu antérieurement	Anti BRAF <sup>1</sup>	23 (41 %)	3 (27 %)
	Anti CTLA-4 <sup>2</sup>	30 (54 %)	0
	Chimiothérapie <sup>3</sup>	27 (48 %)	5 (45 %)
	Anti-PD-1 <sup>4</sup>	5 (9 %)	3 (27 %)
	Protocole de recherche	5 (9 %)	0

<sup>1</sup> Vémurafénib, dabrafénib +/- trametinib

<sup>2</sup> Ipilimumab

<sup>3</sup> Dacarbazine, temozolomide, paclitaxel et carboplatine

<sup>4</sup> Nivolumab, pembrolizumab

Les patients traités au nivolumab en 1<sup>re</sup> intention de traitement ont reçu en moyenne 16,4 cycles alors que les patients traités au pembrolizumab en 1<sup>re</sup> intention de traitement ont reçu en moyenne 6,8 cycles avant la progression de la maladie (respectivement 8,25 et 5,25 mois). En traitement de 2<sup>e</sup> intention et plus, ce sont en moyenne 16,2 et 12 cycles (respectivement 8 et 9 mois) de traitement qui ont été administrés (**tableau 4**). Il est à noter que près de 30 % (58/200) de la population traitée par un anti-PD-1 pour un mélanome a cessé le traitement prématurément soit moins de douze semaines après son amorce. En excluant l'arrêt pour cause d'effets indésirables, 39 patients ont cessé à la suite d'une progression de la maladie ou d'un décès (**voir annexe 2**).



**Tableau 4. Statut du traitement à la fin de la période de collecte de données**

STATUT	PEMBROLIZUMAB 1 <sup>RE</sup> INTENTION (N = 78)	PEMBROLIZUMAB 2 <sup>E</sup> INTENTION ET PLUS (N = 56)	NIVOLUMAB 1 <sup>RE</sup> INTENTION (N = 55)	NIVOLUMAB 2 <sup>E</sup> INTENTION ET PLUS (N = 11)
Traitements en cours	30 (39 %)	15 (27 %)	8 (15 %)	1 (9 %)
Traitements terminés	48 (61 %)	41 (73 %)	47 (86 %)	10 (91 %)
Décès	30 (39 %)	25 (45 %)	31 (56 %)	6 (55 %)
Nombre de doses reçues (moyenne, médiane, écart)	6,8 5 (1 – 23)	12 8 (1 – 36)	16,4 8 (1 – 57)	16,2 11 (5 – 50)
RAISON DE L'ARRÊT DU TRAITEMENT				
Progression	30 (38 %)	26 (47 %)	26 (47 %)	4 (36 %)
Effet indésirable	5 (6 %)	5 (9 %)	10 (18 %)	2 (18 %)
Décès (toutes causes confondues)	8 (10 %)	3 (5 %)	5 (9 %)	1 (9 %)
Décision du patient	2 (3 %)	1 (2 %)	1 (2 %)	0
Réponse complète ou traitement terminé	1 (1 %)	3 (5 %)	2 (4 %)	1 (9 %)
Autre	1 (1 %)	0	1 (2 %)	0
NSP	1 (1 %)	3 (5 %)	2 (4 %)	2 (18 %)

Légende : NSP – Ne sait pas

La progression de la maladie est de loin et sans surprise la raison la plus fréquente justifiant l'arrêt du traitement. À la suite de la progression, après leur traitement de 1<sup>ère</sup> intention, 30 patients ont entrepris un nouveau traitement systémique; treize d'entre eux ont reçu de la chimiothérapie, huit ont commencé un autre traitement d'immunothérapie et neuf patients ont reçu une thérapie ciblée. À la suite d'un traitement de 2<sup>e</sup> intention ou plus, la chimiothérapie et l'immunothérapie ont été utilisées pour six patients. Enfin, trois patients ont reçu un traitement dans le cadre d'un protocole de recherche. Il est à noter qu'un même patient pouvait avoir reçu plus d'un traitement subséquent (**tableau 5**).

**Tableau 5. Traitements reçus par les patients après le traitement par un anti-PD-1**

TRAITEMENT	PEMBROLIZUMAB 1 <sup>RE</sup> INTENTION (N = 78)	PEMBROLIZUMAB 2 <sup>E</sup> INTENTION ET PLUS (N = 56)	NIVOLUMAB 1 <sup>RE</sup> INTENTION (N = 55)	NIVOLUMAB 2 <sup>E</sup> INTENTION ET PLUS (N = 11)
N/A (Tx en cours)	30 (38 %)	15 (27 %)	9 (16 %)	1 (9 %)
Oui	11 (14 %)	10 (18 %)	19 (35 %)	6 (55 %)
Chimiothérapie <sup>1</sup>	4 (5 %)	5 (9 %)	9 (16 %)	1 (9 %)
Immunothérapie <sup>2</sup>	2 (3 %)	1 (2 %)	7 (13 %)	5 (45 %)
Inhibiteurs BRAF <sup>3</sup>	6 (8 %)	3 (5 %)	3 (5 %)	0
Protocole de recherche	0	3 (5 %)	0	0
Non	35 (45 %)	29 (52 %)	24 (44 %)	4 (36 %)
NSP	2 (3 %)	2 (4 %)	3 (5 %)	0

Légende : NSP – Ne sait pas

N/A (Tx en cours) : non applicable (traitement toujours en cours à la fin de la collecte)

<sup>1</sup> Dacarbazine, carboplatine + paclitaxel

<sup>2</sup> Ipilimumab, nivolumab

<sup>3</sup> Combimetinib + vemurafénib, dabrafénib +/- trametinib

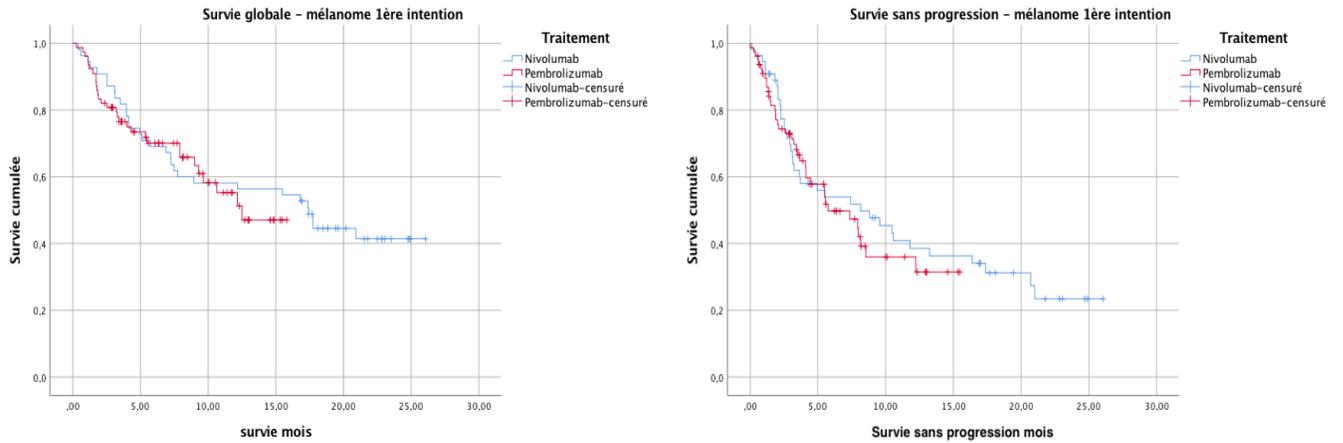
Les **figures 2 et 3** présentent les paramètres d'efficacité (SG et SSP) de l'ensemble de la population traitée pour un mélanome avancé non résecable ou métastatique en 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> intention et plus de traitement entre janvier 2011 et octobre 2017 dans un CHU du Québec. Le **tableau 6** résume certains paramètres de suivi.

**Tableau 6. Paramètres de suivi et statut du traitement au 31 décembre 2017 des patients ayant reçu un anti-PD-1 pour le traitement du mélanome métastatique**

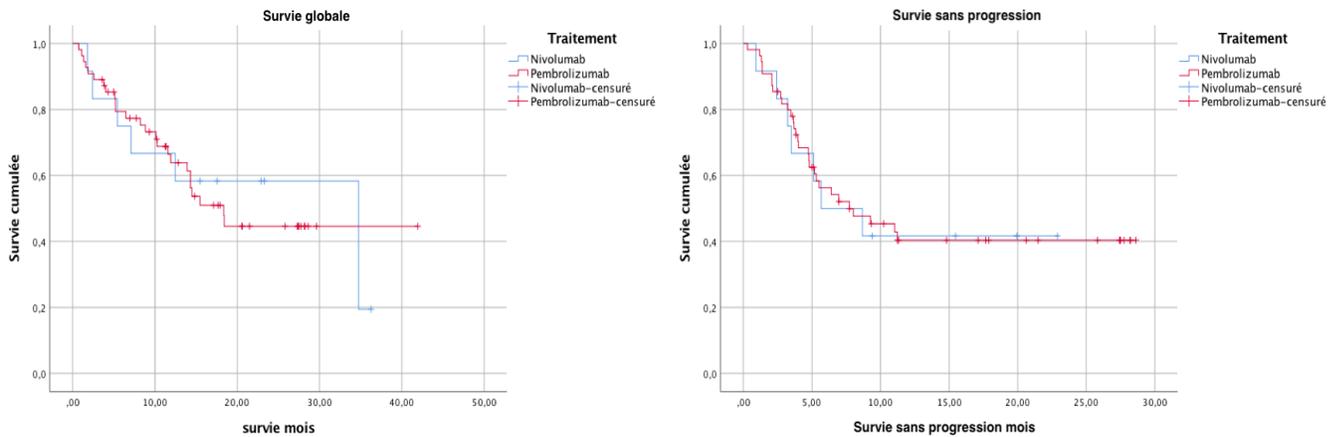
Anti-PD-1 et intention de traitement	Suivi médian (Mois)	Patients en vie (SG) (n)	Total des événements*(SSP) (n)
Pembrolizumab 1 <sup>re</sup>	6,2	48/78 (62 %)	48/78 (62 %)
Nivolumab 1 <sup>re</sup>	16,9	24/55 (44 %)	46/55 (84 %)
Pembrolizumab 2 <sup>e</sup>	28,4	31/56 (55 %)	41/56 (73 %)
Nivolumab 2 <sup>e</sup>	16,5	5/11 (45 %)	10/11 (91 %)

\*Progression, décès, effets indésirables et arrêt définitif du traitement, décision du patient, réponse complète ou traitement terminé, autres, ne sait pas

**Figure 2. Survie globale et survie sans progression de la population ayant reçu un anti-PD-1 en 1<sup>re</sup> intention de traitement d'un mélanome métastatique**



**Figure 3. Survie globale et survie sans progression de la population ayant reçu un anti-PD-1 en 2<sup>e</sup> intention de traitement et plus d'un mélanome métastatique**



Analyse descriptive  
Utilisation des anti-PD-1 (Pembrolizumab et Nivolumab) pour  
les patients atteints de cancer dans les CHU du Québec

Anti-PD-1, intention de Tx et SG/SSP	Moyenne (mois)				Médiane (mois)			
	Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %		Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieure			Borne inférieure	Borne supérieure
<b>P 1<sup>ère</sup> SG</b>	10,548	0,729	9,119	11,977	12,516	-	-	-
<b>P 1<sup>ère</sup> SSP</b>	7,893	0,773	6,377	9,409	5,750	1,704	2,411	9,089
<b>N 1<sup>ère</sup> SG</b>	15,466	1,377	12,767	18,164	17,413	3,211	11,120	23,706
<b>N 1<sup>ère</sup> SSP</b>	11,524	1,405	8,770	14,279	8,148	3,012	2,245	14,051
<b>P 2<sup>ème</sup> SG</b>	23,902	2,522	18,958	28,846	18,364	2,733	13,007	23,721
<b>P 2<sup>ème</sup> SSP</b>	14,372	1,701	11,038	17,707	7,720	2,893	2,049	13,391
<b>N 2<sup>ème</sup> SG</b>	23,005	4,255	14,666	31,344	34,761	9,505	16,130	53,391
<b>N 2<sup>ème</sup> SSP</b>	12,003	2,708	6,695	17,311	5,684	3,073	0,000	11,707

Légende :

N – Nivolumab,

P – Pembrolizumab,

SG – Survie globale,

SSP – Survie sans progression,

Tx – Traitement

## **SECTION 3 RÉSULTATS : UTILISATION DES ANTI-PD-1 POUR LE TRAITEMENT DU CANCER DU POUMON**

---

Globalement, 268 patients ont reçu un anti-PD-1 pour le traitement d'un cancer du poumon, 126 hommes (47 % des patients) et 142 femmes (53 %). La moyenne d'âge de ces patients était d'environ 65 ans. Treize patients (5 %) souffraient d'une condition auto-immune préexistante et 27 (10 %) d'une hypothyroïdie avant l'instauration du traitement d'immunothérapie. Vingt-cinq patients ont reçu le pembrolizumab pour le traitement d'un cancer du poumon en 1<sup>re</sup> intention (9 %) et 61 patients en 2<sup>e</sup> intention et plus (23 %), alors que 182 (68 %) ont reçu le nivolumab en 2<sup>e</sup> intention et plus de traitement. Cependant, pour ce dernier groupe, dix patients ont reçu le nivolumab en 1<sup>re</sup> intention de traitement à la suite d'une intolérance à leur traitement initial. Deux cent treize patients (79 %) présentaient un bon état général (ECOG 0-1) au début du traitement par l'anti-PD-1. La valeur médiane de la créatinine variait de 68 à 74 mcmol/L avec un écart allant de 34 à 220 mcmol/L (**tableau 7**).

**Tableau 7. Caractéristiques générales de la population ayant reçu un anti-PD-1 pour le traitement d'un cancer du poumon**

STATUT		PEMBROLIZUMAB 1 <sup>RE</sup> INTENTION (N = 25)	PEMBROLIZUMAB 2 <sup>E</sup> INTENTION ET PLUS (N = 61)	NIVOLUMAB 2 <sup>E</sup> INTENTION ET PLUS (N=182)
Âge	Moyenne	62,7	66,2	64,3
	Médiane	63	68	65
	Écart	(42 – 86)	(42 – 81)	(41 – 83)
Sexe	Femmes	17 (68 %)	31 (51 %)	94 (52 %)
	Hommes	8 (32 %)	30 (49 %)	88 (48 %)
Poids (kg)	Moyenne	66,9	69,8	67,8
	Médiane	68	68	70
	Écart	(37 – 89)	(31,7 – 111)	(35 – 134)
ECOG <sup>1</sup>	0	7 (28 %)	18 (30 %)	52 (29 %)
	1	12 (48 %)	33 (54 %)	91 (50 %)
	2	3 (12 %)	7 (11 %)	20 (11 %)
	3	2 (8 %)	0	2 (1 %)
	4	0	0	1 (1 %)
	NSP	1 (4 %)	3 (5 %)	16 (9 %)
Créatinine (mcmol/L)	Moyenne	72	78	72,5
	Médiane	68	74	74
	Écart	(38 – 220)	(36 – 154)	(34 – 161)
Hypothyroïdie préexistante	OUI	3 (12 %)	8 (13 %)	16 (8,8 %)
	NON	22 (88 %)	53 (87 %)	165 (90,7 %)
	NSP	0	0	1 (0,5 %)
Maladie auto- immune préexistante*	OUI	1 (4 %)	2 (3 %)	10 (5 %)
	NON	24 (96 %)	59 (97 %)	172 (95 %)

Légende : NSP – Ne sait pas

<sup>1</sup> Selon le *Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group* (Am J Clin Oncol 1982).

\*Psoriasis (n = 4), Crohn (n = 3), polyarthrite rhumatoïde (n = 3), colite ulcéreuse, sclérose en plaque, anémie hémolytique auto-immune

**Tableau 8. Caractéristiques de base de la maladie dans la population au début d'un traitement par un anti-PD-1**

STATUT		PEMBROLIZUMAB 1 <sup>RE</sup> INTENTION (N = 25)	PEMBROLIZUMAB 2 <sup>E</sup> INTENTION ET PLUS (N = 61)	NIVOLUMAB 2 <sup>E</sup> INTENTION ET PLUS (N = 182)
Stade de la maladie	IIb	0	0	1 (1 %)
	IIIa	0	0	2 (1 %)
	IIIb	0	1 (2 %)	4 (2 %)
	Avancé/non résécable	0	0	7 (4 %)
	IV	25 (100 %)	60 (98 %)	168 (92 %)
Histopathologie	Adénocarcinome	24 (96 %)	50 (82 %)	135 (74 %)
	Épidermoïde	1 (4 %)	10 (16 %)	40 (22 %)
	À petites cellules	0	0	1 (1 %)
	Autre	0	0	2 (1 %)
	NSP	0	1 (2 %)	4 (2 %)
Métastases cérébrales	Absence	19 (76 %)	44 (72 %)	140 (77 %)
	Réséquées <u>ou</u> irradiées	5 (20 %)	6 (10 %)	26 (14 %)
	Réséquées <u>et</u> irradiées	0	10 (16 %)	12 (7 %)
	Non traitées	1 (4 %)	1 (2 %)	2 (1 %)
	NSP	0	0	2 (1 %)
Mutation EGFR	Muté	0	1 (2 %)	7 (4 %)
	NON	24 (96 %)	50 (82 %)	125 (69 %)
	NSP	1 (4 %)	10 (16 %)	50 (27 %)
Mutation ALK	Muté	0	1 (2 %)	2 (1 %)
	NON	24 (96 %)	51 (84 %)	127 (70 %)
	NSP	1 (4 %)	9 (15 %)	53 (29 %)
Statut PD-L1	> 50 %	23 (92 %)	32 (52 %)	2 (1 %)
	1-49 %	0	1 (2 %)	5 (3 %)
	> 5 %	0	11 (18 %)	7 (4 %)
	Positif sans détail	2 (8 %)	16 (26 %)	1 (1 %)
	Inconnu	0	1 (2 %)	140 (77 %)
	Négatif	0	0	27 (15 %)
Statut tabagique	Actif / ancien fumeur	18 (72 %)	45 (74 %)	122 (67 %)
	Non-fumeur	3 (12 %)	8 (13 %)	17 (9 %)
	NSP	4 (16 %)	8 (13 %)	43 (24 %)

Légende : NSP – Ne sait pas

La majorité des patients (94 %) a reçu un anti-PD-1 pour un stade métastatique. Cinquante-neuf des 63 patients (94 %) qui avaient présenté ou qui présentaient des métastases cérébrales au début du traitement par un anti-PD-1 avaient reçu un traitement par radiothérapie, par radiochirurgie ou une chirurgie afin d'éliminer ces métastases. La mutation EGFR était présente chez huit patients (3 %) alors que trois patients (1 %) étaient porteurs de la mutation ALK. À l'exception d'un patient, tous avaient été traités au préalable par une thérapie ciblée. Le statut PD-L1 était connu et supérieur à 50 % pour 23 des 25 patients (92 %) en 1<sup>re</sup> intention de traitement et positif pour 60 patients (98 %) en 2<sup>e</sup> intention de traitement par le pembrolizumab (**tableau 8**). Enfin, le statut tabagique de 213 patients (79 %) était documenté et a été retrouvé.

Trente-et-un patients (12 %) ont reçu un traitement adjuvant préalablement à leur traitement avec un anti-PD-1. La cisplatine, en combinaison avec la vinorelbine ou la vinblastine, était la chimiothérapie la plus utilisée dans ce contexte. À l'exception de 10 patients qui n'ont pas toléré le traitement initial et des 25 ayant reçu le pembrolizumab en première intention de traitement, la maladie de tous les autres patients (87 %) avait progressé à la suite d'un ou des traitements administrés dans un contexte métastatique avant leur traitement avec un anti-PD-1. La chimiothérapie à base de sels de platine avec le pemetrexed ou la gemcitabine était le choix de traitement le plus courant avant l'utilisation du pembrolizumab (respectivement 67 % et 20 %) et du nivolumab (respectivement 47 % et 30 %) (**tableau 9**). La dose en mg/kg a été le schéma posologique le plus utilisé en 2<sup>e</sup> intention de traitement (99 %) mais seulement pour 36 % des patients en 1<sup>re</sup> intention de traitement au pembrolizumab. Ce pourcentage est attribuable à la présence d'un programme compassionnel du fabricant au moment de la collecte de données, programme qui exigeait que la dose de 200 mg soit administrée selon les indications de la monographie du produit. Un seul patient a souffert d'une réaction d'hypersensibilité lors de la 1<sup>re</sup> perfusion de nivolumab.

**Tableau 9. Traitements antérieurs adjuvants et métastatiques reçus par les patients**

TRAITEMENT		PEMBROLIZUMAB	PEMBROLIZUMAB	NIVOLUMAB
		1 <sup>RE</sup> INTENTION (N = 25)	2 <sup>E</sup> INTENTION ET PLUS (N = 61)	2 <sup>E</sup> INTENTION ET PLUS (N= 182)
Traitement adjuvant antérieur	NSP	0	1 (2 %)	0
	NON	22 (88 %)	56 (92 %)	158 (87 %)
	OUI	3 (12 %)	4 (7 %)	24 (13 %)
	Cisplatine + vinorelbine ou vinblastine	2 (8 %)	1 (2 %)	14 (8 %)
	Cisplatine/carboplatine + étoposide	1 (4 %)	1 (2 %)	0
	Autres	0	1 (2 %)	10 (5 %)
	NSP	0	1 (2 %)	0
Nombre de traitements métastatiques antérieurs	0	25 (100 %)	0	10 (5 %)*
	1	0	51 (84 %)	115 (63 %)
	2	0	9 (15 %)	39 (21 %)
	3	0	1 (2 %)	11 (6 %)
	4 ou plus	0	0	7 (4 %)
Traitement de 1 <sup>re</sup> intention de chimiothérapie reçue antérieurement	Platine + pemetrexed ± entretien		41 (67 %)	85 (47 %)
	Platine + gemcitabine		12 (20 %)	55 (30 %)
	Carboplatine + paclitaxel		5 (8 %)	4 (2 %)
	Autres		3 (5 %)	28 (15 %)
	Non applicable		0	10 (5 %)*

Légende : NSP – Ne sait pas

\*Patients qui n'ont pas toléré leur traitement initial

Les patients traités au pembrolizumab en 1<sup>re</sup> intention ont reçu en moyenne cinq cycles (3,75 mois) de traitement avant la progression de la maladie. En traitement de 2<sup>e</sup> intention et plus, les patients ont reçu en moyenne 8,5 cycles de nivolumab et six cycles de pembrolizumab (respectivement 4,25 et 4,5 mois) avant la progression de la maladie (**tableau 10**). Il est à noter que 37 % (100/268) de la population traitée par un anti-PD-1 pour un cancer du poumon a cessé prématurément le traitement soit moins de douze semaines après son amorce. Si on exclut l'arrêt pour cause d'effets indésirables, 84 patients ont cessé à la suite d'une progression de la maladie ou d'un décès (**voir annexe 2**).

Peu de patients avec un cancer du poumon étaient porteurs de mutations du gène ALK ou de l'EGFR. La maladie des trois patients avec une mutation ALK a progressé après 2, 5 et 6 cycles de pembrolizumab ou de nivolumab. La maladie de sept des huit patients dont la tumeur exprimait la mutation EGFR a progressé sous

un anti-PD-1; celle de cinq patients a progressé en moins de six mois alors que celle de deux patients a progressé après 17 et 28 cycles. Le dernier patient a cessé après un cycle pour intolérance au traitement.

**Tableau 10. Statut du traitement à la fin de la période de collecte de données**

STATUT	PEMBROLIZUMAB 1 <sup>RE</sup> INTENTION (N = 25)	PEMBROLIZUMAB 2 <sup>E</sup> INTENTION ET PLUS (N = 61)	NIVOLUMAB 2 <sup>E</sup> INTENTION ET PLUS (N = 182)
Traitements en cours	13 (52 %)	20 (33 %)	34 (19 %)
Traitements terminés	12 (48 %)	41 (67 %)	148 (81 %)
Décès	7 (28 %)	25 (41 %)	105 (58 %)
Nombre de doses reçues (moyenne, médiane, écart)	5	6	8,5
	4	6	7
	(1 – 18)	(1 – 17)	(1 – 63)
RAISON DE L'ARRÊT DU TRAITEMENT			
Progression	7 (58 %)	24 (59 %)	97 (66 %)
Effet indésirable	2 (17 %)	3 (7 %)	31 (21 %)
Décès (toutes causes confondues)	2 (17 %)	12 (29 %)	10 (7 %)
Décision du patient	1 (8 %)	2 (5 %)	4 (3 %)
Réponse complète ou fin de traitement prévue	0	0	2 (1 %)
Autre	0	0	2 (1 %)
NSP	0	0	2 (1 %)

Légende : NSP – Ne sait pas

La progression de la maladie est la raison qui a été mentionnées le plus fréquemment dans les dossiers médicaux pour justifier l'arrêt de traitement par un anti-PD-1. À la suite de la progression de la maladie, 44 patients ont entrepris un nouveau traitement systémique; 42 d'entre eux ont reçu de la chimiothérapie et cinq se sont vu offrir une thérapie ciblée. Un seul patient a entrepris un autre traitement d'immunothérapie. Aucun traitement n'a été offert dans le cadre d'un protocole de recherche. Il est à noter qu'un patient pouvait avoir reçu plus d'un traitement subséquent (**tableau 11**).

**Tableau 11. Traitements subséquents reçus par les patients après le traitement par un anti-PD-1**

TRAITEMENT	PEMBROLIZUMAB 1 <sup>RE</sup> INTENTION (N = 25)	PEMBROLIZUMAB 2 <sup>E</sup> INTENTION ET PLUS (N = 61)	NIVOLUMAB 2 <sup>E</sup> INTENTION ET PLUS (N = 182)
N/A (Tx en cours)	13 (52 %)	20 (33 %)	34 (19 %)
<b>Oui</b>	3 (12 %)	6 (10 %)	35 (19 %)
<b>Chimiothérapie<sup>1</sup></b>	3 (100 %)	5 (83 %)	34 (97 %)
<b>Immunothérapie<sup>2</sup></b>	0	0	1 (3 %)
<b>Thérapies ciblées<sup>3</sup></b>	1 (33 %)	1 (17 %)	3 (9 %)
<b>Non</b>	9 (36 %)	33 (54 %)	78 (43 %)
<b>NSP</b>	0	2 (3 %)	35 (19 %)

Légende : NSP – Ne sait pas

N/A (Tx en cours) : non applicable (traitement toujours en cours à la fin de la collecte)

<sup>1</sup> Carboplatine +/- gemcitabine ou pemetrexed, vinorelbine, docetaxel, pemetrexed, gemcitabine

<sup>2</sup> Nivolumab

<sup>3</sup> Afatinib, erlotinib

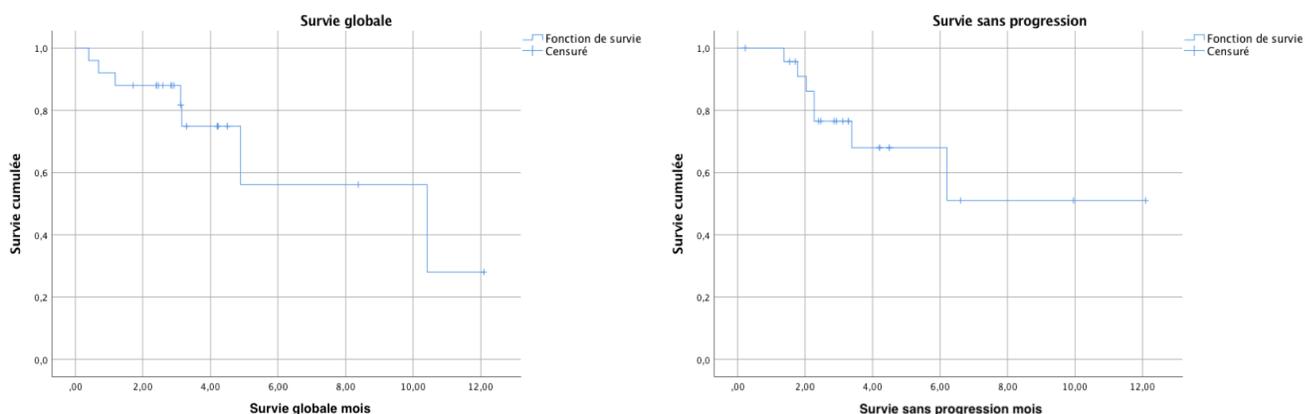
Les **figures 4 et 5** présentent les paramètres d'efficacité (SG et SSP) de l'ensemble de la population traitée par un anti-PD-1 pour un cancer du poumon avancé, non résécable ou métastatique en 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> intention de traitement entre janvier 2011 et octobre 2017 dans un CHU du Québec. Le **tableau 12** résume certains paramètres de suivi. Bien que dix patients (5 %) aient reçu le nivolumab en 2<sup>e</sup> intention de traitement à la suite d'une intolérance à leur traitement de 1<sup>re</sup> intention, l'impact sur la SSP et la SG a été testé et est marginal.

**Tableau 12. Paramètres de suivi et statut du traitement au 31 décembre 2017 des patients ayant reçu un anti-PD-1 pour le traitement d'un cancer du poumon métastatique**

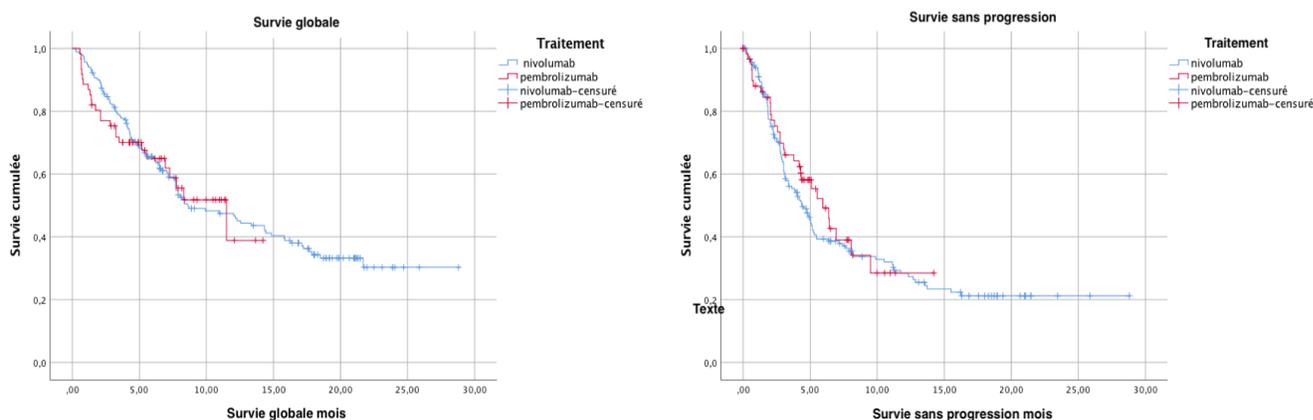
Anti-PD-1 et intention de traitement	Suivi médian (Mois)	Patients en vie (SG) (n)	Total des événements* (SSP) (n)
Pembrolizumab 1 <sup>re</sup>	3,1	18/25 (72 %)	12/25 (48 %)
Pembrolizumab 2 <sup>e</sup>	4,9	36/61 (59 %)	41/61 (67 %)
Nivolumab 2 <sup>e</sup>	6,5	77/182 (42 %)	148/182 (81 %)

\*Progression, décès, effets indésirables et arrêt définitif du traitement, décision du patient, réponse complète ou traitement terminé, autres, ne sait pas.

**Figure 4. Survie globale et survie sans progression de la population ayant reçu le pembrolizumab en 1<sup>re</sup> intention de traitement d'un cancer du poumon métastatique**



**Figure 5. Survie globale et survie sans progression de la population ayant reçu un anti-PD-1 en 2<sup>e</sup> intention de traitement et plus d'un cancer du poumon métastatique**



Anti-PD-1, intention de Tx et SG/SSP	Moyenne (mois)				Médiane (mois)			
	Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %		Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieure			Borne inférieure	Borne supérieure
P 1 <sup>re</sup> SG	7,740	1,324	5,145	10,335	10,415	4,282	2,022	18,808
P 1 <sup>re</sup> SSP	7,971	1,269	5,484	10,458	-	-	-	-
P 2 <sup>e</sup> SG	8,774	0,803	7,201	10,347	11,499	2,851	5,912	17,087
P 2 <sup>e</sup> SSP	7,041	0,795	5,482	8,600	5,947	0,771	4,437	7,457
N 2 <sup>e</sup> SG	13,929	0,897	12,171	15,686	8,641	1,625	5,455	11,827
N 2 <sup>e</sup> SSP	9,761	0,884	8,029	11,492	4,403	0,491	3,439	5,366

Légende : N – Nivolumab, P – Pembrolizumab, SG – Survie globale, SSP – Survie sans progression, Tx - Traitement

## SECTION 4 RÉSULTATS : UTILISATION DU NIVOLUMAB POUR LE TRAITEMENT DU CANCER DU REIN

Soixante-trois patients ont été traités au nivolumab pour un cancer du rein en 2<sup>e</sup> intention de traitement et plus. Cependant, quatre patients ont reçu le nivolumab en 1<sup>re</sup> intention de traitement à la suite d'une intolérance à leur traitement initial. La proportion de patients traités s'est établie à 79 % d'hommes et à 21 % de femmes. L'âge médian était de 67 ans (population âgée entre 63 et 82 ans; moyenne de 66 ans). Deux patients souffraient d'une condition auto-immune préexistante (3 %) et 31 patients (49 %) d'une hypothyroïdie avant l'instauration du traitement au nivolumab. Cinquante patients (79 %) présentaient un bon état général (ECOG 0-1) au début du traitement au nivolumab (tableau 13).

**Tableau 13. Caractéristiques générales de la population ayant reçu le nivolumab pour le traitement d'un cancer du rein**

STATUT		NIVOLUMAB 2 <sup>E</sup> INTENTION ET PLUS (N = 63)
Âge	<b>Moyenne</b>	66
	<b>Médiane</b>	67
	<b>Écart</b>	(45 – 82)
Sexe	<b>Femmes</b>	13 (21 %)
	<b>Hommes</b>	50 (79 %)
Poids (kg)	<b>Moyenne</b>	80,3
	<b>Médiane</b>	79
	<b>Écart</b>	(47 – 130)
ECOG <sup>1</sup>	<b>0</b>	14 (22 %)
	<b>1</b>	36 (57 %)
	<b>2</b>	6 (10 %)
	<b>NSP</b>	7 (11 %)
Créatinine (mcmol/L)	<b>Moyenne</b>	117
	<b>Médiane</b>	131
	<b>Écart</b>	(41 – 296)
Hypothyroïdie préexistante	<b>OUI</b>	31 (49 %)
	<b>NON</b>	31 (49 %)
	<b>NSP</b>	1 (2 %)
Maladie auto – immune préexistante *	<b>OUI</b>	2 (3 %)
	<b>NON</b>	61 (97 %)

Légende : NSP – Ne sait pas

<sup>1</sup>Selon le *Toxicity and Response Criteria Of the Eastern Cooperative Oncology Group* (Am J Clin Oncol 1982).

\*polyarthrite rhumatoïde, psoriasis

Aucun patient de la cohorte n'a reçu le nivolumab pour un stade de la maladie autre que métastatique. À l'exception de trois patients (5 %), tous présentaient un carcinome à cellules claires (95 %).

Un seul patient avait reçu un traitement adjuvant avant de recevoir le nivolumab. Cinquante-neuf patients (94 %) ont reçu un ou des traitements dans un contexte métastatique avant d'entreprendre leur traitement au nivolumab. Le sunitinib était le traitement le plus prescrit (75 %) avant l'utilisation du nivolumab (**tableau 14**). La dose en mg/kg a été le schéma posologique le plus utilisé (90 %) et deux patients ont souffert d'une réaction d'hypersensibilité lors de la 1<sup>re</sup> perfusion.

**Tableau 14. Traitements antérieurs métastatiques reçus par les patients**

TRAITEMENT		NIVOLUMAB 2 <sup>E</sup> INTENTION ET PLUS (N = 63)
Traitement adjuvant antérieur	<b>OUI</b>	1 (2 %)
	<b>NON</b>	62 (98 %)
Nombre de traitements métastatiques antérieurs	<b>0</b>	4* (6 %)
	<b>1</b>	31 (49 %)
	<b>2</b>	13 (21 %)
	<b>3</b>	12 (19 %)
	<b>4</b>	2 (3 %)
	<b>5</b>	1 (2 %)
	Traitement de 1 <sup>re</sup> intention de chimiothérapie reçu antérieurement	<b>Sunitinib</b>
<b>Pazopanib</b>		10 (16 %)
<b>Autres</b>		4 (6 %)
<b>NSP</b>		2 (3 %)

Légende : NSP – Ne sait pas

\* Patients qui n'ont pas toléré le traitement initial

L'ensemble des patients a reçu en moyenne 13,9 doses de nivolumab soit environ sept mois de traitement (**tableau 15**). Le nombre moyen de doses qu'ont reçues les patients ayant cessé leur traitement (n = 45) était de huit, avec une médiane de six traitements (écart : 1 à 36). Il est à noter que 37 % (23/63) de la population traitée par un anti-PD-1 pour un cancer du rein a cessé prématurément le traitement, soit moins de douze semaines après son amorce. Si on exclut l'arrêt pour cause d'effets indésirables, 17 patients ont cessé à la suite d'une progression de la maladie ou d'un décès (**voir annexe 2**).

**Tableau 15. Statut du traitement à la fin de la période de collecte de données**

STATUT	NIVOLUMAB 2 <sup>E</sup> INTENTION ET PLUS (N = 63)
Traitements en cours	18 (29 %)
Traitements terminés	45 (71 %)
Décès	24 (38 %)
Nombre de doses reçues (moyenne, médiane, écart)	13,9 8 (1 – 47)
RAISON DE L'ARRÊT DU TRAITEMENT	
Progression	31 (49 %)
Effet indésirable	9 (14 %)
Décès (Toutes causes confondues)	4 (6 %)
Décision du patient	1 (2 %)

Trente-et-un patients ont dû cesser le nivolumab pour cause de progression de la maladie. À la suite de la progression, 18 patients ont entrepris un nouveau traitement systémique; cinq de ces traitements ont été offerts dans le cadre d'un protocole de recherche (**tableau 16**). Il est à noter qu'un patient pouvait avoir reçu plus d'un traitement subséquent.

**Tableau 16. Traitements subséquents reçus par les patients après le traitement au nivolumab**

TRAITEMENT	NIVOLUMAB 2 <sup>E</sup> INTENTION ET PLUS (N = 63)
N/A (Tx en cours)	18 (29 %)
Oui	18 (29 %)
Thérapies ciblées <sup>1</sup>	14 (78 %)
Protocole de recherche	5 (28 %)
Non	27 (43 %)

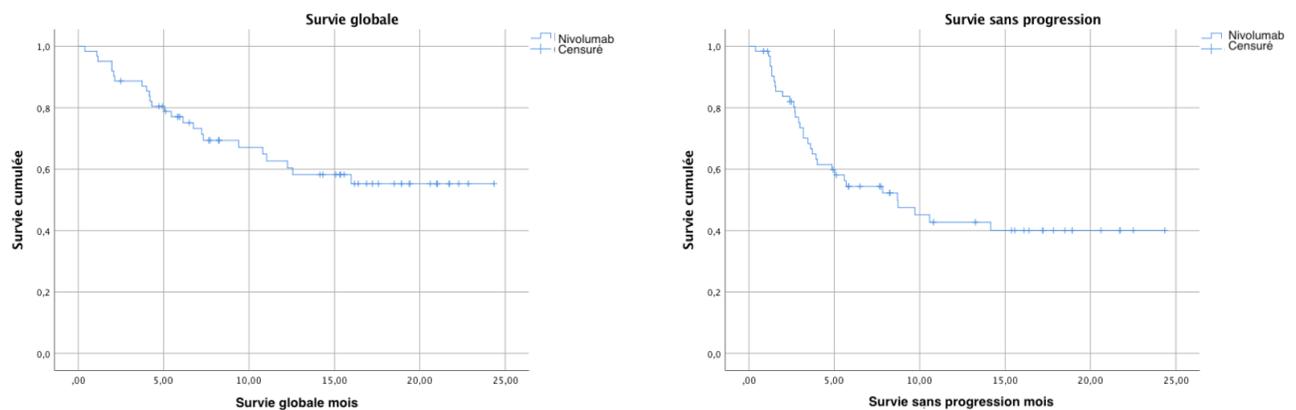
Légende : N/A (Tx en cours) : Non applicable (traitement toujours en cours à la fin de la collecte)

<sup>1</sup> Axitinib, everolimus, sunitinib

La **figure 6** présente les paramètres d'efficacité (SG et SSP) de l'ensemble de la population traitée au nivolumab en 2<sup>e</sup> intention et plus pour un cancer du rein avancé non résecable ou métastatique entre janvier 2011 et octobre 2017 dans un CHU du Québec.

Les patients de notre cohorte ont été suivis pendant une période médiane de 9,4 mois. En date du 31 décembre 2017, 39 patients (62 %) étaient toujours en vie. En termes de SG, la médiane n'avait pas encore été atteinte et la moyenne estimée se chiffrait à 16,4 mois (IC 95 % = 13,928 à 18,858 mois). Concernant la SSP, il y a eu un total de 45 événements (31 cas de progression, neuf arrêts pour effets indésirables, quatre décès avant la progression et un arrêt par le patient) pendant la période à l'étude. Le temps médian d'atteinte de la progression ou du décès du patient s'est chiffré à 8,7 mois (IC 95 % = 3,834 à 13,579 mois) et la moyenne à 12,5 mois (IC 95 % = 9,824 à 15,177).

**Figure 6. Survie globale et survie sans progression de la population ayant reçu le nivolumab en 2<sup>e</sup> intention et plus pour le traitement d'un cancer du rein métastatique**



## SECTION 5 RÉSULTATS : UTILISATION DES ANTI-PD-1 DANS DIVERSES INDICATIONS (AUTRES QUE LE MÉLANOME, LE CANCER DU POUMON ET LE CANCER DU REIN)

Seize patients ont reçu du nivolumab ( $n = 15$ ) et du pembrolizumab ( $n = 1$ ) pour une indication autre que celles mentionnées dans les sections précédentes. Seules quelques caractéristiques jugées les plus pertinentes ont été regroupées dans le **tableau 17**. Douze patients ont cessé le traitement dont sept pour cause de progression, un pour effets indésirables, deux pour cause de décès et deux pour d'autres raisons.

**Tableau 17. Caractéristiques de la population ayant reçu un anti-PD-1 pour une autre indication**

STATUT		PEMBROLIZUMAB CARCINOME DE MERKEL X <sup>E</sup> INTENTION (N = 1)	NIVOLUMAB CANCER TÊTE ET COU 2 <sup>E</sup> INTENTION (N = 5)	NIVOLUMAB HODGKIN X <sup>E</sup> INTENTION (N = 8)	NIVOLUMAB AUTRE* X <sup>E</sup> INTENTION (N = 2)
Âge (moyenne, médiane, écart)		81	58 63 (45 – 68)	36 36 (18-63)	58 et 65
ECOG <sup>1</sup>	0	0	2 (40 %)	1 (12,5 %)	1 (50 %)
	1	1 (100 %)	3 (60 %)	3 (37,5 %)	1 (50 %)
	2	0	0	1 (12,5 %)	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	NSP	0	0	3 (37,5 %)	0
Nombre de doses reçues (moyenne, médiane, écart)		2	9,2 8 (3 – 18)	17,3 8 (1 – 56)	1 et 7
Traitements en cours		1	2 (40 %)	1 (12,5 %)	0
Traitements terminés		0	3 (60 %)	7 (87,5 %)	2 (100%)
Décès		0	2 (40 %)	2 (25 %)	1 (50 %)
<b>RAISON DE L'ARRÊT DE TRAITEMENT</b>					
Progression		0	3 (100 %)	3 (37,5 %)	1 (50 %)
Effet indésirable		0	0	1 (12,5 %)	0
Décès		0	0	1 (12,5 %)	1 (50 %)
Autre		0	0	2 (25 %)	0
<b>TRAITEMENT ONCOLOGIQUE SUBSÉQUENT</b>					
Oui**		0	1 (20 %)	2 (25 %)	0
Non		0	4 (80 %)	4 (50 %)	0
NSP		0	0	2 (25 %)	0

Légende : NSP – Ne sait pas

\*Lymphome de Burkitt, carcinome sino-nasal

\*\*Cancer tête et cou : docetaxel, lymphome de Hodgkin : étoposide, gemcitabine, brentuximab

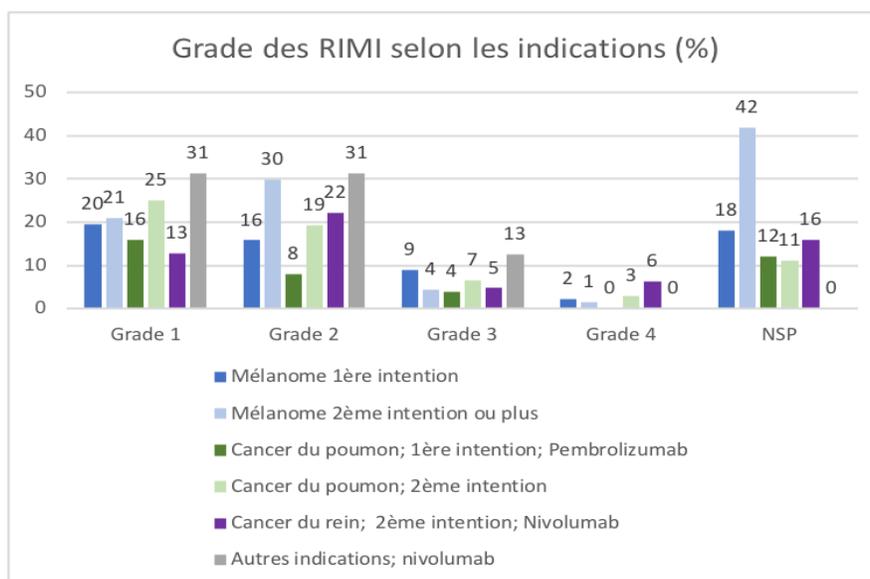
## SECTION 6 RÉSULTATS TOXICITÉ : RÉACTIONS INDÉSIRABLES À MÉDIATION IMMUNITAIRE (RIMI) CAUSÉES PAR LES ANTI-PD-1

### 6.1 RIMI subies par les patients ayant reçu un anti-PD-1 pour toutes les indications

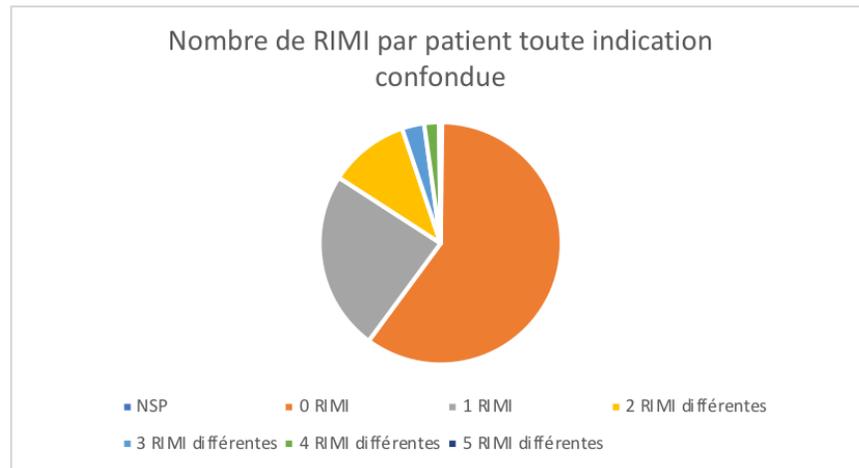
Les réactions indésirables à médiation immunitaire (RIMI) sont présentées par indication à la **figure 7**. Les RIMI causées par le nivolumab ou le pembrolizumab ont été regroupées, puisque la prise en charge est identique, et les données étaient similaires en termes de patients affectés pour les deux médicaments, soit respectivement 45 % et 43 %.

Durant la période à l'étude, 547 patients ont reçu un anti-PD-1. De ce nombre, 243 (44 %) ont présenté une ou des RIMI, tous grades confondus. Au total, 377 RIMI distinctes ont été répertoriées chez ces patients, soit une moyenne de 1,67 RIMI par patient. La majorité des RIMI étaient de grade 1 ou 2 (62 %). Cinquante-deux RIMI (13 %) de grades 3 ou 4 étaient mentionnées dans les dossiers médicaux. Le grade de 93 (25 %) RIMI n'a pu être déterminé (**figure 7**). La plupart des patients ayant souffert d'une RIMI n'en ont présenté qu'une seule (161, 66 %) durant leur traitement, alors que certains patients (82, 34 %) ont rapporté plus d'une RIMI, deux patients en ayant présenté jusqu'à sept (**figure 8**). Parmi les patients qui ont présenté plus d'une RIMI durant la période à l'étude, le type de RIMI pouvait être le même mais pour des épisodes bien isolés dans le temps et potentiellement de grades différents. Les dossiers médicaux ont révélé que les patients souffrant du cancer du poumon subissaient le plus grand nombre de RIMI.

**Figure 7. Incidence (%) et grade des RIMI pour l'ensemble des patients traités par les anti-PD-1 selon l'indication**



**Figure 8. Nombre de RIMI par patient pour l'ensemble des patients traités par les anti-PD-1**



Le **tableau 18** présente les types de RIMI de grade 3 et 4 colligés durant la collecte de données. Au total, 52 RIMI (14 %) ont été retrouvées, principalement de nature dermatologique et gastro-intestinale. Aucun décès associé à une RIMI n'a été observé. Le type de RIMI par indication tous grades confondus et de grade 3 et 4 est présenté à l'**annexe 3**.

**Tableau 18. Types de RIMI de grade 3 et 4 subies par l'ensemble des patients traités par les anti-PD-1 pour toutes les indications**

Type de RIMI	ANTI-PD-1 TOUTES INDICATIONS CONFONDUES			
	N = 547			
	Tous grades		Grade 3 et 4	
	n	%	n	%
<b>Total</b>	<b>377</b>	<b>69</b>	<b>52</b>	<b>9,5</b>
<b>Dermatologiques</b>	110	20,1	12	2,2
<b>Gastro-intestinales</b>	61	11,2	16	2,9
<b>Pulmonaires</b>	38	6,9	5	0,9
<b>Hépatiques</b>	32	5,9	9	1,6
<b>Endocrinopathies</b>	103	18,8	0	0
<b>Autres</b>	33	6	10	1,8

Vingt-neuf patients (5 %) (12 patients souffrant d'un mélanome, 13 d'un cancer du poumon, 2 d'un cancer du rein et d'un autre type de cancer) souffraient d'une maladie auto-immune avant le début du traitement. Dix-neuf de ces patients (66 %) ont subi une ou des RIMI durant leur traitement par un anti-PD-1, dont huit de grade 3 et 4 (**tableau 19**).

**Tableau 19. RIMI de grade 3 et 4 subis par les patients (n = 8) souffrant d'une maladie auto-immune**

Indication	Anti-PD-1	Maladie auto-immune à la base	RIMI	Grade
Mélanome	Pembrolizumab	PAR	Gastro-intestinale Dermatologique	3 2
Mélanome	Nivolumab	PAR	Gastro-intestinale x 2 Dermatologique x 2 Rénale	2 3 n/d
Mélanome	Pembrolizumab	PAR	Pulmonaire x 2	3
Mélanome	Pembrolizumab	Thyroïdite d'Hashimoto	Hépatite Pulmonaire	4 4
Cancer du rein	Nivolumab	Psoriasis	Dermatologique	4
Cancer du poumon	Nivolumab	Crohn	Dermatologique Pulmonaire	3 n/d
Cancer du poumon	Nivolumab	Crohn	Dermatologique x 2 Pulmonaire x 2	3 n/d
Cancer du poumon	Nivolumab	Colite ulcéreuse	Neutropénie auto-immune Colite Hépatite	4 1 2

Légende : n/d – non disponible, PAR polyarthrite rhumatoïde

## 6.2 Conséquences en relation avec les RIMI de grade 3 et 4 subis par les patients ayant reçu un anti-pd-1 pour toutes les indications

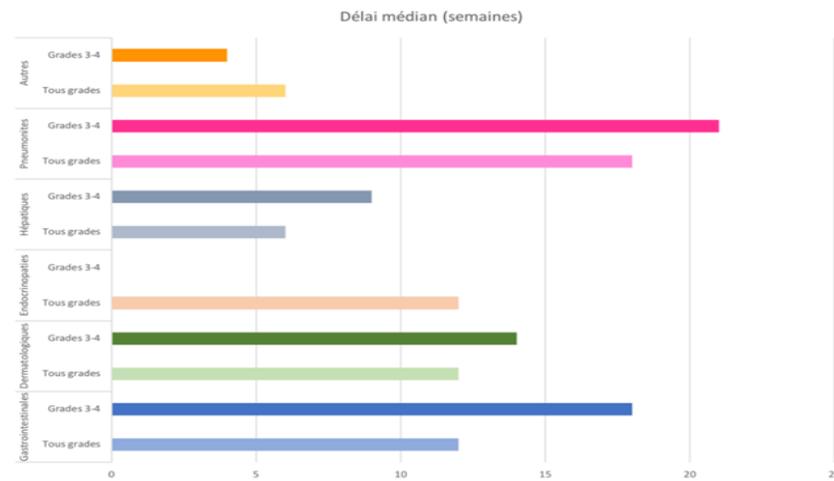
Le tableau 20 énumère les conséquences subies par les patients à la suite d'une RIMI de grade 3 et 4 (n = 52). Seize RIMI (31 %) ont nécessité l'arrêt définitif du traitement par un anti-PD-1. Vingt-neuf reports temporaires d'administration (56 %) de l'anti-PD-1 ont été nécessaires pour traiter la RIMI. Le taux d'hospitalisation en raison de RIMI de grade 3 et 4 causées par les anti-PD-1 a été de 63 %.

**Tableau 20. Conséquences en relation avec les RIMI de grade 3 et 4 subies par les patients traités par un anti-PD-1 pour toutes les indications**

Type de RIMI	NIVOLUMAB OU PEMBROLIZUMAB TOUTES INDICATIONS CONFONDUES			
	n = 52			
	Visite à l'urgence	Hospitalisation	Interruption et retard	Arrêt définitif
<b>Dermatologiques</b> (n = 12)	1	1	8	1
<b>Gastro-intestinales</b> (n = 16)	14	13	13	6
<b>Pulmonaires</b> (n = 5)	3	7	1	2
<b>Hépatiques</b> (n = 9)	3	5	4	5
<b>Autres</b> (n = 10)	7	7	3	2

La **figure 9** présente les délais médians d'apparition des RIMI. Une figure concernant le délai d'apparition par indication se retrouve à l'**annexe 4** du document.

**Figure 9. Délai d'apparition par type de RIMI**



Le **tableau 21** présente des données liées au traitement des RIMI de grade 3 et 4. La dose moyenne de départ de prednisone variait de 0,5 à 0,91 mg/kg. Cinq RIMI, surtout des colites auto-immunes, ont dû être traitées ultimement par l'infliximab, les patients ayant nécessité entre deux et sept doses avant la résolution des symptômes. Une prophylaxie contre le *Pneumocystis Jiroveci* a été prescrite à treize occasions (34 %) en présence de prednisone. Aucun cas de pneumonie à *Pneumocystis Jiroveci* n'a été retrouvé dans la population étudiée. À la reprise de l'anti-PD-1, la dose moyenne de prednisone variait entre 5 et 20 mg.

**Tableau 21. Traitement des RIMI de grade 3 et 4 pour l'ensemble des patients recevant des anti-PD-1 pour toutes les indications**

TYPE DE RIMI	GASTRO-INTESTINALES (N = 16)	DERMATOLOGIQUES (N = 12)	HÉPATIQUES (N = 9)	PULMONAIRES (N = 5)	AUTRES (N = 10)
Prednisone comme corticostéroïde reçu (n)	12	9	7	4	6
Dose prednisone (mg/kg) (moyenne et médiane)	0,91 1	0,78 0,76	0,84 1	0,56 0,56	0,5 0,8
Prophylaxie P Jiroveci donnée (n)	3	1	2	4	3
Dose de prednisone à la reprise de l'anti-PD-1 (médiane) (mg)	8	8,75	5	10	20
Autre immunosuppresseur administré (n)	Infliximab (4) (entre 2 et 7 doses)	n/a	MMF (1)	n/a	Infliximab (1)

Légende : MMF – mycophénolate mofetil, n/a – non applicable, P. Jiroveci – *Pneumocystis Jiroveci*

## SECTION 7 ANALYSE ET DISCUSSION

---

### 7.1 Généralité

Les objectifs primaires de cette AD visaient à comparer les données d'efficacité (SSP et SG) de l'immunothérapie par les anti-PD-1 ainsi que l'incidence des RIMI des patients traités dans les CHU par rapport aux données rapportées dans la littérature scientifique.

Ce sont surtout les études pivots de phase III «CHECKMATE» sur le nivolumab et «KEYNOTE» sur le pembrolizumab qui ont démontré l'efficacité de l'immunothérapie par les anti-PD-1. Une recherche de la littérature scientifique réalisée sur PubMed (**annexe 1**) a permis de retrouver des études observationnelles qui se sont attardées à l'évaluation de l'immunothérapie dans un contexte de vie réelle du point de vue de l'efficacité avec ou sans résultats d'innocuité. Les résultats d'efficacité des études observationnelles et des études pivots seront comparés à ceux de cette AD dans les tableaux présentant chaque médicament selon les indications. Les caractéristiques des populations de cette AD seront également comparées en fonction de chaque anti-PD-1 et de chaque indication aux critères apparaissant à la Liste des médicaments – Établissements de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) (**annexe 5**) au moment de la rédaction du rapport. Il est à noter que certains patients inclus dans la collecte de données ont reçu un anti-PD-1 selon les critères moins restrictifs des programmes de compassion offerts par les fabricants avant l'inscription des médicaments à la Liste des médicaments – Établissements. Ces patients ont donc pu recevoir plus d'une intention de traitement, voire trois ou quatre, avant l'anti-PD-1. Cette situation est de moins en moins courante pour les derniers patients étudiés, puisque, par exemple, le pembrolizumab est devenu une 1<sup>re</sup> intention de traitement du CPNPC.

Une colonne dans les tableaux des résultats d'efficacité présente différents paramètres pouvant témoigner de la lourdeur des cas dans la population étudiée et des résultats divergents. L'âge avancé n'apparaît pas dans les tableaux pour fins d'analyse de cette AD, puisque ce paramètre est controversé et sous-documenté. En effet, il faut noter que les patients âgés sont sous-représentés dans les études pivots. De plus, certains auteurs ont réalisé des analyses de sous-groupes mais pour des groupes d'âge différents (plus ou moins 65 ans, 75 ans et au-delà, etc.) ce qui rend difficile la comparaison des données avec celles de cette AD.

Le site OnCible (« [www.ontargetonco.com](http://www.ontargetonco.com) »)<sup>3</sup> est la source principale d'information qui sera utilisée pour analyser l'objectif primaire visant la comparaison des incidences des RIMI par rapport aux données retrouvées dans la littérature (**section 7.6**). Ce site veut aider les professionnels de la santé à conseiller les patients qui reçoivent des thérapies ciblées pour le traitement du cancer et à gérer les effets indésirables qui pourraient survenir. Le site regorge d'informations extraites des guides de pratique publiés par l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) et le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) et d'un article phare de Postow et coll. qui pourront appuyer l'analyse des objectifs secondaires concernant les délais d'apparition des RIMI et leur prise en charge. Enfin, les conséquences de l'usage de corticostéroïdes et de l'apparition de RIMI sur l'efficacité de l'immunothérapie seront explorées à l'aide d'articles spécifiques sur le sujet.

## 7.2 Efficacité des anti-PD-1 pour le traitement du mélanome en 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> intention de traitement et plus

### Nivolumab

Cinquante-cinq patients de la cohorte du PGTM ont reçu le nivolumab en 1<sup>re</sup> intention de traitement pour une maladie métastatique ou avancée (non résecable) conformément aux critères de remboursement de la RAMQ (annexe 4). Cependant, le statut de performance de sept d'entre eux, selon l'ECOG, était de 2 au début du traitement. De plus, cinq des 51 patients pour qui l'information a été retrouvée au dossier avaient une mutation V600 du gène BRAF. Onze patients ont reçu le nivolumab au traitement de 2<sup>e</sup> intention et plus du mélanome métastatique ou avancé, bien que cette indication ne fasse pas partie du critère de la RAMQ. Trois de ces onze patients avait reçu également le nivolumab en 1<sup>re</sup> intention de traitement.

L'étude CHECKMATE 066 visait à comparer le nivolumab à la dacarbazine en 1<sup>re</sup> intention de traitement pour les patients atteints d'un mélanome de stade III ou IV sans mutation BRAF<sup>4</sup>. La valeur de SSP de 5,1 mois, qui a été obtenue dans le groupe recevant l'immunothérapie, se révèle inférieure à celle de 8,8 mois obtenue pour les patients de la cohorte du PGTM.

L'étude CHECKMATE 067 visait à comparer le nivolumab seul ou combiné à l'ipilimumab à l'ipilimumab seul en 1<sup>re</sup> intention de traitement pour les patients souffrant d'un mélanome métastatique<sup>5</sup>. Les résultats de cette étude pivot de Larkin et coll. sur l'usage du nivolumab en monothérapie font état d'une SSP similaire à celle obtenue par le PGTM. Le nombre médian de doses administrées dans l'étude était de 15 comparativement à huit pour le PGTM. Quant à la valeur de la SG, Wolchok et coll. l'ont rapportée après 36 mois de suivi, avec une médiane de 37,6 mois en faveur des patients avec une mutation BRAF<sup>6</sup>. Hodi et coll. ont récemment ajusté ce résultat à 36,4 mois, après 48 mois de suivi<sup>7</sup>. Cette valeur diffère de plus du double de celle obtenue par le PGTM après 16,9 mois de suivi. La lourdeur des cas traités en pratique clinique explique probablement ce résultat. En effet, l'étude pivot excluait les patients avec un ECOG de 2 alors que sept patients (13 %) de la cohorte du PGTM avaient cette valeur au début de leur traitement. La proportion de patients avec un ECOG de 0 en début de traitement était supérieure dans l'étude CHECKMATE 067, avec 75 % des patients par rapport à 53 %, pour le PGTM. CHECKMATE 067 n'avait que huit patients (2,5 %) présentant des métastases cérébrales traitées alors que le PGTM en comptait sept (13,7 %).

Onze patients ont reçu le nivolumab en 2<sup>e</sup> intention de traitement ou plus dans la cohorte du PGTM. Cette cohorte s'apparente difficilement à celle de l'étude de phase III (CHECKMATE 037), puisque dans cette dernière, les patients devaient avoir été traités par l'ipilimumab ou l'ipilimumab et un inhibiteur BRAF avant de recevoir le nivolumab<sup>8</sup>. De plus, les patients étaient exclus de l'étude s'ils avaient reçu un anti-PD-1 antérieurement alors que la cohorte du PGTM comptait trois de ces patients (27,3 %). Malgré le fait que 21 % des patients aient reçu plus de deux intentions de traitement avant de recevoir le nivolumab dans l'étude CHECKMATE 037, la durée médiane de traitement était de 4,7 mois. Peu de patients ont reçu le nivolumab pour cette indication dans l'AD du PGTM et aucun n'a reçu de l'ipilimumab au préalable, puisque cette thérapie en 1<sup>re</sup> intention était peu fréquente au moment de la collecte des données. Un seul patient de la cohorte du PGTM avait reçu plus de deux intentions de traitement. Il n'est pas possible de comparer la SG médiane de 16 mois pour CHECKMATE 037 à celle de 35 mois pour le PGTM, CHECKMATE 037 n'ayant démontré aucun avantage de survie comparativement à une chimiothérapie.

Les investigateurs n'ont trouvé qu'une seule étude observationnelle, celle de Taquin et coll., ayant démontré des résultats sur la SSP et la SG pour le traitement du mélanome aux anti-PD-1<sup>9</sup>. Les résultats séparés sous l'effet du nivolumab et du pembrolizumab sont décrits dans le texte de l'article. Il est intéressant de souligner

que, depuis mars 2013, il existe en France une base de données clinicobiologique (MelBase) consacrée au suivi prospectif des patients atteints de mélanome de stade III ou IV inopérable<sup>10</sup>. Selon le résumé publié, malgré un suivi relativement court (3,3 mois), la SSP était de trois mois et la SG de 8,5 mois parmi les 49 patients déjà évalués.

**Tableau 22. Comparaison des résultats des études pivots à ceux du PGTM relatifs aux patients traités au nivolumab pour le mélanome**

	SSP (médiane) (mois)	SG (médiane) (mois)	Autres paramètres de la cohorte
<b>Nivolumab 1<sup>re</sup> intention</b>			
PGTM (N = 55)	8,8	17,4	ECOG 2 : 13 % Métastases cérébrales : 12,7 % Nombre médian de traitements : 8 cycles
CHECKMATE 066 (N = 210)	5,1	Non atteinte	ECOG 2 : 0,5 % Métastases cérébrales : 3,3 % Nombre médian de traitements : ND
CHECKMATE 067 (N = 316)	6,9	36,4	ECOG 2 : 0,3 % Métastases cérébrales : 2,5 % Nombre médian de traitements : 8 cycles
<b>Nivolumab 2<sup>e</sup> intention et plus</b>			
PGTM (N = 11)	5,7	34,8	ECOG 2 : 9 % Métastases cérébrales : 36 % 3 <sup>e</sup> intention et + : 9 % Nombre médian de traitements : 11 cycles
CHECKMATE 037 (N = 268)	3,1	15,7	ECOG 2 : 0 % Métastases cérébrales : 20 % 3 <sup>e</sup> intention et + : 21 % Durée médiane de traitement : 4,7 mois
Taquin et coll.* (N = 24) (Monocentrique)	2,8	5,3	ECOG 2 : 8,3 % Métastases cérébrales : 41,7 % 3 <sup>e</sup> intention et + : 4,2 % Nombre médian de traitements : ND
MelBase* (France) (N = 116)	3 (49 des 87 patients analysables)	8,5	ECOG ≥ 2 : 15 % Métastases cérébrales : 25 % 3 <sup>e</sup> intention et + : ND Nombre médian de traitements : ND

\*Paramètres d'efficacité (SSP et SG) toutes intentions de traitement confondues

Il est à noter que six patients ont interrompu leur traitement en raison d'une réponse complète, soit quatre sous le pembrolizumab (un patient en 1<sup>re</sup> intention de traitement et trois en 2<sup>e</sup> intention ou plus) et deux sous le nivolumab (un pour chaque intention de traitement). Par ailleurs, deux patients qui ont cessé leur traitement car ils avaient atteint le nombre maximal de doses permises (respectivement 54 et 52 cycles de nivolumab et pembrolizumab) n'avaient pas progressé en date du 31 décembre 2017, date de fin de la collecte.

## Pembrolizumab

Lorsqu'on compare le critère de la RAMQ à la cohorte du PGTM audité (annexe 4), 56 patients ont reçu le pembrolizumab en 2<sup>e</sup> intention de traitement, dont quatre à la suite d'un échec avec l'ipilimumab (7 %) et 20 d'un anti-BRAF (36 %). Il est à noter également que cinq patients avaient reçu le nivolumab auparavant. Concernant l'ensemble des patients ayant reçu un traitement de 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> intention et plus, quatre patients avaient un ECOG d'au moins lorsqu'ils se sont vu offrir un traitement au pembrolizumab et le statut de performance de quatre patients supplémentaires était inconnu. Un patient a même commencé à recevoir le pembrolizumab en 2<sup>e</sup> intention de traitement et plus alors que sa valeur d'ECOG était de 4, ce qui signifie qu'il ne pouvait réaliser aucune activité quotidienne et était confiné à un fauteuil roulant ou au lit.

Ribas et coll. ont présenté des résultats de SSP à la suite d'une étude de phase 2, KEYNOTE 002, comparant deux doses de pembrolizumab (2 mg/kg ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines) à une chimiothérapie au choix de l'investigateur pour le traitement d'un mélanome avancé ou métastatique en 2<sup>e</sup> intention de traitement à la suite d'un échec d'au moins deux doses d'ipilimumab<sup>11</sup>. Les patients ayant subi des effets indésirables de grade 3 pendant plus de 12 semaines ainsi que de grade 4 en étaient exclus, et ceux traités à la prednisone devaient avoir obtenu une amélioration ou une résolution de leur RIMI pour y participer. Les patients avec une mutation BRAF ayant reçu un traitement par un inhibiteur BRAF ou MEK étaient également admissibles. La population de cette étude avait été lourdement traitée au préalable, puisque 33 % des patients avaient reçu au moins trois traitements différents avant l'anti-PD-1. Le résultat de SSP de cette cohorte est inférieur à celui du PGTM et s'explique en partie par le nombre de patients ayant reçu plusieurs intentions de traitement avant l'usage d'un anti-PD-1 comparativement à la cohorte du PGTM. Hamid et coll. ont publié sous forme de résumé une mise à jour finale des résultats sur la SG<sup>12</sup>. Après un suivi de 13,5 mois, la SG médiane dans l'étude de Ribas était de 13,4 mois dans le groupe ayant reçu 2 mg/kg et de 14,7 mois dans le groupe ayant reçu 10 mg/kg toutes les trois semaines. Ces résultats sont similaires à ceux du PGTM (18,6 mois), bien que peu de patients (n = 4,7 %) de cette AD aient reçu l'ipilimumab auparavant.

L'étude pivot KEYNOTE-006 comparait l'efficacité et l'innocuité de deux schémas posologiques du pembrolizumab (10 mg/kg toutes les deux ou trois semaines) à l'ipilimumab en 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> intention de traitement du mélanome. Si on regroupe les deux dosages étudiés, environ 66 % des patients étaient en 1<sup>re</sup> intention de traitement. Pour la première analyse intermédiaire, Robert et coll. ont rapporté une survie médiane sans progression de 5,5 mois avec une fréquence d'administration toutes les deux semaines et 4,1 mois avec une fréquence toutes les trois semaines<sup>13</sup>. Ces valeurs sont similaires à celles obtenues par le PGTM, soit de 5,8 mois (tableau 23). Les résultats finaux de KEYNOTE-006 concernant la SG ont été rapportés en 2017 et témoignaient d'un avantage pour la survie médiane globale en faveur du pembrolizumab<sup>14</sup>. Après 57,7 mois de suivi des patients survivants, Robert et coll. ont observé une valeur de SG en 1<sup>re</sup> intention de traitement de 32,7 mois, près de trois fois supérieure à celle du PGTM (12,5 mois) alors qu'en 2<sup>e</sup> intention de traitement, elle est inférieure, soit 15,9 mois par rapport à 18,4 mois pour le PGTM.

Ribas et coll. ont présenté les résultats groupés issus de KEYNOTE 001 portant sur 655 patients traités au pembrolizumab<sup>15</sup>. Les patients étaient inclus dans huit cohortes randomisées ou non, soit avec une dose de 2 ou de 10 mg/kg toutes les trois semaines, soit avec une dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines, et ils avaient reçu ou non l'ipilimumab auparavant. Cette méthodologie visait à aider à déterminer la dose et la fréquence d'administration optimales et à déterminer quels patients bénéficieraient le plus du pembrolizumab pour le traitement d'un mélanome avancé ou métastatique. Les cohortes non randomisées comprenaient 87 patients n'ayant jamais reçu d'ipilimumab et 48 l'ayant reçu, soit 135 patients. Dans le même ordre d'idée, les cohortes randomisées comprenaient respectivement 226 et 294 patients, soit 520 patients. Cette étude rapporte une SSP de quatre mois pour la population globale. Elle inclut les patients qui avaient reçu des traitements avant l'administration du pembrolizumab (31 % ayant reçu un seul traitement antérieur, 27 % en ayant reçu deux et 17 % au moins trois traitements). Dans le sous-groupe de patients n'ayant reçu aucun

traitement avant celui au pembrolizumab ( $n = 152$ ), la SSP triple pour atteindre 14 mois. Dans cette étude, la SG de la population totale (ayant reçu ou non de l'ipilimumab toutes doses confondues) est de 23 mois. Si le pembrolizumab était le premier médicament utilisé, la SG atteignait 31 mois ( $n = 152$ ).

En plus de l'étude de Taquin et coll.<sup>9</sup> et de la base de données MelBase<sup>10</sup> citées plus haut, qui rapportent des résultats relatifs au nivolumab et au pembrolizumab, quatre études en pratique clinique (*Real life data*) concernant l'usage du pembrolizumab pour le traitement du mélanome avancé ont été publiées (**tableau 23**)<sup>16-19</sup>. Différents paramètres de mauvais pronostic qui pourraient expliquer, lorsqu'il y a lieu, la divergence des résultats de SSP et de SG avec ceux du PGTM ou des études pivots ont été intégrés au tableau.

**Tableau 23. Comparaison des résultats des études pivots et observationnelles à ceux du PGTM relatifs aux patients traités au pembrolizumab pour le mélanome**

	SSP (médiane) (mois)	SG (médiane) (mois)	Autres paramètres de la cohorte
<b>Pembrolizumab 1<sup>re</sup> intention</b>			
<b>PGTM (n = 78)</b>	<b>5,8</b>	<b>12,5</b>	<b>ECOG <math>\geq 2</math> : 3 %</b> <b>Métastases cérébrales : 13 %</b> <b>Nombre médian de traitements : 5 cycles</b>
KEYNOTE 006 (n = 556)	8,4	32,7	ECOG $\geq 2$ : 0 % Métastases cérébrales : 9 % Nombre médian de traitements : ND
Ribas et coll.* (n = 152)	14	31	ECOG $\geq 2$ : 0 % Métastases cérébrales : 5 % Nombre médian de traitements : ND
Cowey et coll.** (n = 39) (US oncology network)	4,2	19,4	ECOG $\geq 2$ : 13 %* Métastases cérébrales : 24 %* Nombre médian de traitements : 7 cycles* Durée médiane de traitement : 4,7 mois*
So et Board (N = 58) (Monocentrique)	-	Non atteinte	ECOG $\geq 2$ : 8,6 % Métastases cérébrales : 8,6 % Nombre médian de traitements : 6 cycles
<b>Pembrolizumab 2<sup>e</sup> intention et plus</b>			
<b>PGTM*** (N = 56)</b>	<b>7,7</b>	<b>18,4</b>	<b>ECOG <math>\geq 2</math> : 5 %</b> <b>Métastases cérébrales : 32 %</b> <b>3<sup>ème</sup> intention et + : 18 %</b> <b>Nombre médian de traitements : 8 cycles</b>
KEYNOTE 006 (N = 278)	3,4	15,9	ECOG $\geq 2$ : 0 % Métastases cérébrales : 10,1 % 3 <sup>e</sup> intention et + : 0 % Nombre médian de traitements : ND
KEYNOTE 002 (N = 180, 2mg/kg) (N = 181, 10 mg/kg)	5,4 5,8	13,4 14,7	ECOG $\geq 2$ : 0 % Métastases cérébrales : ND 3 <sup>e</sup> intention et + : 73 % Durées médianes de traitement : 113 jours et 145 jours.

	SSP (médiane) (mois)	SG (médiane) (mois)	Autres paramètres de la cohorte
<b>Pembrolizumab 2<sup>e</sup> intention et plus</b>			
<b>PGTM*** (N = 56)</b>	<b>7,7</b>	<b>18,4</b>	ECOG ≥ 2 : 5 % Métastases cérébrales : 32 % 3 <sup>e</sup> intention et + : 18 % Nombre médian de traitements : 8 cycles
Cowey et coll.** (N = 87) (US oncology network)	4,2	19,4	ECOG ≥ 2 : 13 %* Métastases cérébrales : 24 %* 3 <sup>e</sup> intention et + : 18 %* Nombre médian de traitements : 7 cycles* Durée médiane de traitement : 4,7 mois*
So et Board (N = 30) (Centre hospitalier Royaume Uni)	-	23,5	ECOG ≥ 2 : 3,3 % Métastases cérébrales : 20 % 3 <sup>e</sup> intention et + : 33,3 % Nombre médian de traitements : 10 cycles
Cimminiello et coll. (N = 42) (Programme d'accès prolongé, monocentrique, Milan, Italie)	2,4	5,5	ECOG ≥ 2 : 12 % Métastases cérébrales : - 3 <sup>e</sup> intention et + : 71 % Nombre médian de traitements : 6 cycles
Gonzalez-Cao et coll. (N = 67) (Programme d'accès prolongé, monocentrique, Espagne)	3,9 (4,6 mélanomes cutanés seulement)	8,7 (14 mélanomes cutanés seulement)	ECOG ≥ 2 : 7,5 % Métastases cérébrales : 15 % 3 <sup>e</sup> intention et + : 76 % Nombre médian de traitements : ND
Taquin et coll.**** (N = 28) (Monocentrique)	5,9	ND	ECOG ≥ 2 : 10,7 % Métastases cérébrales : 14,3 % 3 <sup>e</sup> intention et + : 0 % Nombre médian de traitements : ND
MelBase**** (France) (N = 116)	3 (49 des 87 patients analysables)	8,5	ECOG ≥ 2 : 15 % Métastases cérébrales : 25 % 3 <sup>e</sup> intention et + : ND Nombre médian de traitements : ND

Légende : ND – Non disponible/non rapporté

\*Résultats d'efficacité présentés pour la population globale (N = 655) y compris les patients traités en 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> intention, ou pour la population traitée en 1<sup>re</sup> intention au pembrolizumab (n = 152).

\*\*Résultats d'efficacité et caractéristiques cliniques à interpréter avec prudence, car ils amalgament toutes les intentions de traitement. Le statut ECOG de 23 % des patients n'était pas disponible.

\*\*\*Les données du PGTM incluaient le traitement de 2<sup>e</sup> intention et plus

\*\*\*\*Paramètres d'efficacité (SSP et SG), y compris l'amalgame de toutes les intentions de traitement.

### 7.3 Efficacité des anti-PD-1 pour le traitement du cancer du poumon en 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> intention de traitement et plus

#### Nivolumab

À l'exception de dix patients qui n'ont pas toléré le traitement de 1<sup>re</sup> intention, tous ont reçu le nivolumab en 2<sup>e</sup> intention et plus conformément au critère de remboursement (**annexe 5**). De plus, les sept patients avec une mutation EGFR ou ALK ont également reçu un inhibiteur de la tyrosine kinase avant le nivolumab. Près de 92 % des patients avaient un statut PD-L1 négatif ou inconnu, cette valeur n'étant pas requise, puisque sa corrélation avec de meilleurs résultats est controversée dans la littérature. Vingt-trois des 166 patients dont le statut de performance était documenté avaient une valeur supérieure ou égale à 2 avant d'entreprendre le traitement. Enfin, seuls deux patients souffraient de métastases cérébrales non traitées lorsque le nivolumab a été instauré.

Deux études ouvertes randomisées et contrôlées ont évalué l'efficacité du nivolumab en 2<sup>e</sup> intention de traitement sur la SG dans deux sous-types du CPNPC, soit l'épidermoïde (CHECKMATE 017) et le sous-type non épidermoïde (CHECKMATE 057)<sup>20-21</sup>. Dans les deux cas, les investigateurs ont conclu que le nivolumab était une meilleure option de 2<sup>e</sup> intention de traitement du CPNPC avancé ou métastatique que le docétaxel. Les gains en SG absolue étaient d'environ trois mois par rapport à cette chimiothérapie. Comparativement aux études pivots, l'AD présente les résultats groupés des deux sous-types, ce qui rend difficile la comparaison des paramètres d'efficacité. Des médianes de huit doses et de six doses de nivolumab ont été respectivement administrées dans les études CHECKMATE 017 et 057, résultats qui sont similaires aux sept doses reçues dans cette AD.

De nombreuses études observationnelles ont été réalisées sur le nivolumab en 2<sup>e</sup> intention de traitement et plus<sup>22-28</sup>. Seules les études ayant publié les résultats regroupant les deux sous-types histologiques ont été retenus. Les données concernant le statut de performance égal ou supérieur à 2 ainsi que les résultats portant sur des populations qui avaient des métastases cérébrales et mutations devaient être pris en compte dans les études observationnelles pour fins de comparaison avec la cohorte de cette AD. Ces paramètres ont été retenus, puisqu'ils semblent être ceux qui influencent le plus fréquemment l'efficacité du traitement. L'impact du statut fumeur / ancien fumeur / non-fumeur rapporté dans les publications scientifiques est rarement statistiquement significatif. Par ailleurs, dans cette AD, les fumeurs actifs et anciens ont été regroupés, ce qui rend la comparaison difficile avec certaines études publiées. Les études observationnelles de Kobayashi et coll., Lin et coll. et Anh et coll. ont toutes en commun une population asiatique chez qui les mutations EGFR et ALK sont plus fréquentes<sup>26-28</sup>. Ce paramètre influencerait également l'efficacité du traitement. Ces études sont présentées au tableau 24, contrairement à celle de Fujimoto et coll. qui, bien qu'elle soit d'envergure (N = 613) et avec une mutation EGFR de 15 %, présente les valeurs de SSP et de SG en pourcentages qui sont difficilement comparables aux résultats de cette AD<sup>29</sup>. L'ethnie du patient n'a pas été colligée dans cette AD.

**Tableau 24. Comparaison des résultats des études pivots et observationnelles à ceux du PGTM relatifs aux patients traités au nivolumab pour le cancer du poumon**

	SSP (médiane) (mois)	SG (médiane) (mois)	Autres paramètres de la cohorte
<b>Nivolumab 2<sup>e</sup> intention et plus</b>			
<b>PGTM</b> (N = 182) (non épidermoïde 74 %, épidermoïde 22 %)	4,4	8,6	ECOG ≥ 2 : 13 % Métastases cérébrales : 22 % EGFR/ALK + : 4 % / 1 % ≥ 2 intentions de Tx antérieures : 31 % Nombre médian de traitement : 7 cycles
<b>CHECKMATE 057</b> (N = 292) (non épidermoïde 100 %)	2,3	12,2	ECOG ≥ 2 : 0 % Métastases cérébrales : 23 % EGFR/ALK + : 15 % / 4 % ≥ 2 intentions de Tx antérieures : 12 % Nombre médian de traitement : 6 cycles
<b>CHECHMATE 017</b> (N = 135) (épidermoïde 100 %)	3,5	9,2	ECOG ≥ 2 : 0 % Métastases cérébrales : 7 % > 1 <sup>re</sup> intention : Patients exclus Nombre médian de traitements : 8 cycles
<b>Juergens et coll.*</b> (N = 472) (Programme d'accès prolongé, Canada) (non épidermoïde 73 %, épidermoïde 26 %)	TTD : 3,45	12	ECOG ≥ 2 : 8,9 % Métastases cérébrales : 13 % EGFR/ALK : 7 % / < 1 % ≥ 2 intentions de Tx antérieures : 56 % Nombre médian de traitement : ND
<b>Brustugun et coll.</b> (N = 58) (Monocentrique) (non épidermoïde 55 %, épidermoïde 41 %)	TTF : 4	11,7	ECOG ≥ 2 : 24 % Métastases cérébrales : 0 % EGFR/ALK : 2 % / 0 % ≥ 2 intentions de Tx antérieures : 65,5 % Nombre médian de traitement : 8,5 cycles
<b>Areses et coll.</b> (N = 188) (Multicentrique) (non épidermoïde 59,5 %, épidermoïde 35 %)	4,83	12,85	ECOG ≥ 2 : 10 % Métastases cérébrales : 22,3 % EGFR/ALK+ : 2,5 % / 0,5 % ≥ 2 intentions de Tx antérieures : 37,7 % Nombre médian de traitements : 6 cycles
<b>Merino Almazan et coll.</b> (N = 221) (Multicentrique) (non épidermoïde 38 %, épidermoïde 59,7 %)	5,3	9,7	ECOG ≥ 2 : 13,6 % Métastases cérébrales : 10 % EGFR/ALK+ : ND ≥ 2 intentions de Tx antérieures : 8,6 % Nombre médian de traitements : 9,7 cycles Durée médiane des traitements : 4,1 mois
<b>Kobayashi et coll.</b> (N = 142) (Multicentrique) (non épidermoïde 58,5 %, épidermoïde 28,9 %)	58 jours	-	ECOG ≥ 2 : 16 % Métastases cérébrales : 19 % EGFR/ALK : 11,3 % / 2,1 % ≥ 2 intentions de Tx antérieures : 59,9 % Nombre médian de traitements : ND

	SSP (médiane) (mois)	SG (médiane) (mois)	Autres paramètres de la cohorte
<b>Nivolumab 2<sup>e</sup> intention et plus</b>			
<b>PGTM</b> (N = 182) (non épidermoïde 74 %, épidermoïde 22 %)	4,4	8,6	ECOG ≥ 2 : 13 % Métastases cérébrales : 22 % EGFR/ALK + : 4 % / 1 % ≥ 2 intentions de Tx antérieures : 31 % Nombre médian de traitement : 7 cycles
<b>Lin et coll**</b> (n = 24 Nivolumab, n = 50 pembrolizumab) (Monocentrique) (non épidermoïde 64,9 %, épidermoïde 18,9 %)	1,8	7,9	ECOG ≥ 2 : 48,6 % Métastases cérébrales : 44,6 % EGFR/ALK : 41 % / 0 % ≥ 2 intentions de Tx antérieures : 68,9 % Nombre médian de traitements : ND
<b>Ahn et coll**</b> (N = 155) (Monocentrique) (non épidermoïde 67,7 %, épidermoïde 30,3 %)	3,06	10,25	ECOG ≥ 2 : 21,9 % Métastases cérébrales : 39,4 % EGFR/ALK : 14,8 % / 0 % ≥ 2 intentions de Tx antérieures : 50,3 % Nombre médian de traitements : ND

Légende : ND – Non disponible / non rapporté, TTD – Time to treatment discontinuation, TTF – Time to treatment failure,  
Tx – Traitement

\*176 patients provenaient du Québec, dont certains d'un CHU qui faisait partie de la cohorte de cette AD

\*\*Paramètres d'efficacité (SSP et SG) regroupés, y compris nivolumab et pembrolizumab.

Un patient a obtenu une réponse complète après 14 cycles de traitement au nivolumab en 2<sup>e</sup> intention et un patient a cessé le traitement, car il avait atteint le nombre maximal de doses (54 cycles) de nivolumab en 2<sup>e</sup> intention et n'avait pas progressé en date du 31 décembre 2017, date de fin de la collecte de données.

## Pembrolizumab

Les patients de la cohorte de cette AD ont reçu le pembrolizumab en 2<sup>e</sup> intention de traitement ou plus conformément aux critères de remboursement (**annexe 5**), soit 84 % après une 1<sup>re</sup> intention de traitement et 16 % après deux ou plusieurs intentions de traitement. Alors qu'aucun patient n'avait une mutation EGFR ou ALK à l'amorce du traitement par le pembrolizumab en 1<sup>re</sup> intention de traitement, deux patients avaient été traités par un inhibiteur de la tyrosine kinase dans ce contexte avant l'usage du pembrolizumab en traitement de 2<sup>e</sup> intention et plus. À l'exception de deux patients pour qui le statut de PD-L1 était positif sans plus de détails en 1<sup>re</sup> intention de traitement et d'un patient en 2<sup>e</sup> intention pour qui le statut de PD-L1 était inconnu, tous avaient une valeur conforme aux critères de la RAMQ mentionnée dans leur dossier médical. Le statut de performance, avec une valeur de l'ECOG de 0 ou 1 lorsqu'il était mentionné, était conforme pour 79 % (1<sup>re</sup> intention) et 88 % (2<sup>e</sup> intention et plus) des patients. Le score de un et de trois patients manquait. Douze patients avaient un score de l'ECOG supérieur ou égal à 2 et deux patients souffraient de métastases cérébrales non traitées lorsque le pembrolizumab a été instauré.

L'étude pivot KEYNOTE 001 était une étude de phase I qui incluait deux indications, soit le mélanome et le CPNPC avec différents dosages (2 mg/kg ou 10 mg/kg toutes les trois semaines ou 10 mg/kg toutes les deux semaines)<sup>30</sup>. Garon et coll. ont rapporté les résultats portant sur des patients traités pour le CPNPC en

1<sup>re</sup> intention (n = 101) et 2<sup>e</sup> intention (n = 394). La SSP se chiffrait globalement à 3,7 mois et la SG à 12 mois. Cette étude a également servi à déterminer un seuil du pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 associé à des taux de réponse et d'efficacité plus élevés. Un pourcentage minimum de PD-L1 de 50 % était associé à une SSP (6,3 mois) et à une SG (non atteinte) supérieures au pourcentage de PD-L1 situé entre 1 et 49 % ou inférieur à 1 %, autant pour les patients déjà traités que pour ceux qui ne l'avaient pas été. Les résultats relatifs aux patients traités en 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> intention sont présentés au **tableau 25**.

Reck et coll. ont réalisé une étude de phase 3 (KEYNOTE 024) comparant le pembrolizumab à une dose fixe de 200 mg toutes les trois semaines à toute chimiothérapie de 1<sup>re</sup> intention au choix de l'investigateur pour des patients présentant un CPNPC métastatique, sans mutation EGFR ou ALK et un score minimum de PD-L1 de 50 %<sup>31-32</sup>. La valeur du statut de performance selon l'ECOG devait également être de 0 ou 1. Le nombre médian de traitement au pembrolizumab se chiffrait à 10,5 dans cette étude, soit plus du double rapporté dans la cohorte du PGTM (nombre médian de traitements = 4). La proportion de patients avec un statut de performance d'au moins 2 selon l'ECOG ainsi que le nombre de patients plus élevé présentant des métastases cérébrales pourraient expliquer cette différence importante. Cette étude est également la première utilisant le pembrolizumab à une dose fixe de 200 mg. Bien que la dose en mg/kg jusqu'à un maximum de 200 mg est celle utilisée dans les CHU à l'heure actuelle selon les travaux du PGTM en 2018, les patients ayant reçu la dose fixe dans cette AD sont assez nombreux (60 %). Cette valeur s'explique par le fait que la plupart des patients recevaient le médicament par l'entremise d'un programme d'accès du fabricant, dans l'attente d'une décision du ministre, programme qui exigeait qu'une dose fixe soit administrée au patient, conformément à l'étude pivot, durant la période de collecte de données pour cette AD.

L'étude de phase 3 KEYNOTE 042 visait à clarifier l'efficacité du pembrolizumab en 1<sup>re</sup> intention de traitement comparativement à une chimiothérapie pour trois différents pourcentages d'expression de PD-L1 par les cellules tumorales, soient au moins 50 %, au moins 20 % et au moins 1 %<sup>33</sup>. En fonction des résultats statistiquement significatifs obtenus pour la SG par rapport à l'usage d'une chimiothérapie au choix de l'investigateur pour les trois paliers d'expression tumorale, Mok et coll. ont conclu que l'usage du pembrolizumab pourrait être élargi en 1<sup>re</sup> intention de traitement du CPNPC. Il serait possible d'envisager le traitement des patients dont l'expression des cellules tumorales du PD-L1 est d'au moins 1 % au lieu de se cantonner à une expression d'au moins 50 % comme l'ont préconisé les études qui ont mené aux autorisations de mise en marché, ce qui est devenu un critère requis par la RAMQ. Cette conclusion des auteurs doit cependant être examinée de façon approfondie. En effet, il faut noter que les résultats de la population de patients dont PD-L1 est d'au moins 50 % sont inclus dans les résultats des deux autres populations (au moins 20 % et au moins 1 %) ce qui gonfle les résultats de ces deux sous-groupes. Le nombre médian de doses de pembrolizumab administrées dans cette étude était de neuf, ce qui est près du double du nombre de doses de cette AD (n = 5). Encore une fois, la proportion de patients avec un statut de performance de l'ECOG d'au moins 2 et de ceux présentant des métastases cérébrales est supérieure à celle de la cohorte de KEYNOTE 042, ce qui pourrait expliquer ce résultat ainsi que celui relatif à la SG, qui est deux fois moindre.

Enfin, en 2<sup>e</sup> intention de traitement, l'étude de phase 3 de Herbst et coll. (KEYNOTE 010) incluait deux posologies de pembrolizumab soit 2 mg/kg (n = 344) ou 10 mg/kg (n = 346) qu'elle comparait au docétaxel<sup>34</sup>. Les investigateurs n'ont constaté aucune différence statistiquement significative entre les deux dosages de pembrolizumab portant sur les paramètres d'efficacité ou d'innocuité. Tous les patients de cette étude avaient un statut PD-L1 positif. Contrairement à l'étude CHECKMATE 017 sur le nivolumab, près d'un tiers de la population de KEYNOTE 010 avait reçu deux lignes de traitement antérieures au pembrolizumab ce qui reflète mieux la réalité en pratique clinique au moment où cette AD a été réalisée. La durée médiane de traitement de la cohorte de cette AD est légèrement plus élevée, soit 4,5 mois en comparativement aux 3,5 mois de KEYNOTE 010.

Si on exclut les deux études comportant des populations asiatiques (Lin et coll. et Anh et coll.)<sup>27-28</sup> qui regroupent les résultats sur le nivolumab et le pembrolizumab (**tableau 24**), jusqu'à présent, aucune étude observationnelle n'a été retrouvée sur le pembrolizumab en 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> intention et plus de traitement du CPNPC.

**Tableau 25. Comparaison des résultats des études pivots à ceux du PGTM relatifs aux patients traités au pembrolizumab pour le cancer du poumon**

	SSP (médiane) (mois)	SG (médiane) (mois)	Autres paramètres de la cohorte
<b>Pembrolizumab 1<sup>re</sup> intention</b>			
<b>PGTM</b> (N = 25) (non épidermoïde 96 %, épidermoïde 4 %)	Non atteinte	10,4	ECOG ≥ 2 : 20 % Métastases cérébrales : 24 % ≥ 50 % PD-L1 : 92 % Nombre médian de traitements : 4 cycles
<b>KEYNOTE 001*</b> (n = 101)	6,0	16,2	ECOG 0-1 : 99,5 % Métastases cérébrales : 10,3 % Nombre médian de traitements : ND
<b>KEYNOTE 024</b> (N = 154)	10,3	30	ECOG ≥ 2 : 1 % Métastases cérébrales : 11,7 % ≥ 50 % PD-L1 : 100 % Durée médiane de traitement : 7,9 mois
<b>KEYNOTE 042</b> (N = 637)	7,1 6,2 5,4	≥ 50 % PD-L1 : 20 ≥ 20 % PD-L1 : 17,7 >1% : 16,7	ECOG 0-1 : 100 % Métastases cérébrales : 6 % Nombre médian de traitements : 9 cycles
<b>Pembrolizumab 2<sup>e</sup> intention et plus</b>			
<b>PGTM</b> (N = 61) (non épidermoïde 82 %, épidermoïde 16 %)	6	11,5	ECOG ≥ 2 : 11 % Métastases cérébrales : 28 % EGFR/ALK + : 2 % / 2 % ≥ 2 intentions de Tx antérieures : 16 % Nombre médian de traitements: 6 cycles
<b>KEYNOTE 001*</b> (n = 394)	3,0	9,3	ECOG 0-1 : 99,5 % Métastases cérébrales : 10,3 % EGFR/ALK+ : 15,5 % / 2 % ≥ 2 intentions de Tx antérieures : 83 % Nombre médian de traitements : ND
<b>KEYNOTE 010</b> (N = 344)	3,9 (≥ 50 % PD-L1 : 5,2)	10,4 (≥ 50 % PD-L1 : 14,9)	ECOG ≥ 2 : 1 % Métastases cérébrales : 16 % PD-L1 ≥ 50 % : 40 %, 1-49 % : 60 % EGFR/ALK + : 8 % / 1 % ≥ 2 intentions de Tx antérieures : 27 % Durée médiane de traitement : 3,5 mois

\*Les autres paramètres de la cohorte sont disponibles dans un supplément de l'étude KEYNOTE 001 de Garon et coll. Cependant, ils sont séparés par dose étudiée. Les valeurs présentées dans le tableau 25 représentent tous les patients traités en 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> intention.

## 7.4 Efficacité du nivolumab pour le traitement du cancer du rein en 2<sup>e</sup> intention de traitement et plus

Tous les patients (N = 63) de la cohorte de cette AD dont le statut de performance a été retrouvé dans le dossier médical (56/63 – 89 %) répondaient au critère, soit un ECOG de 0 à 2. Bien que l’histopathologie des patients de l’étude pivot qui a mené aux critères de remboursement devait être à cellules claires, trois patients (5 %) de la cohorte de cette AD avaient un sous-type histologique non à cellules claires. Enfin, à l’exception de quatre patients qui n’ont pas toléré le traitement de 1<sup>re</sup> intention au stade métastatique, tous les patients ont reçu au moins un traitement, conformément au critère de la RAMQ (**annexe 5**). Un patient avait même reçu cinq traitements pour un cancer du rein métastatique avant de pouvoir recevoir le nivolumab.

L’inscription du nivolumab pour cette indication repose sur une étude de phase III (CHECKMATE 025) menée auprès des patients souffrant d’un cancer du rein de stade avancé ou métastatique<sup>35</sup>. Dans cette étude, Motzer et coll. rapportent un gain de SG de 5,4 mois comparativement à l’évérolimus (25 mois contre 19,6 mois) après un suivi de 18,3 mois. La SG médiane de la cohorte de cette AD, après un suivi de 9,4 mois n’a pas été atteinte. La SSP médiane de 4,6 mois observée dans l’étude pivot était similaire à celle de cette AD (6 mois) et, selon les auteurs, ne se distingue pas des autres traitements pour le cancer du rein dans ce contexte. Les caractéristiques de base des patients étudiés dans cette AD étaient assez comparables à celles des patients inclus dans l’étude pivot. La présence de métastases cérébrales était un facteur d’exclusion dans CHECKMATE 025. Cette étude permettait l’usage d’un ou de deux traitements antiangiogénique avant le nivolumab et pas plus de trois traitements systémiques avant le recours au nivolumab. Soixante-douze pour cent (72 %) des patients de l’étude pivot ont reçu un traitement antiangiogénique avant le recours au nivolumab comparativement à 49 % dans cette AD; la balance des patients (51 %) avait reçu au moins deux traitements systémiques au préalable. Parmi les traitements antérieurs les plus utilisés, le sunitinib est en tête dans les deux cohortes, soit 60 % dans CHECKMATE 025 et 75 % dans cette AD, il est suivi du pazopanib, avec respectivement 29 % et 16 %. La durée médiane de traitement était de 5,5 mois dans l’étude de Motzer et coll. comparativement à quatre mois dans cette AD.

Les résultats d’une seule étude observationnelle ont été publiés jusqu’à présent. Il s’agit de celle d’un groupe italien qui a évalué son usage pour les patients à qui on avait prescrit le nivolumab au moyen d’un programme d’accès compassionnel du fabricant<sup>36</sup> (**tableau 26**). Une autre étude observationnelle est en cours en Allemagne et prévoit recruter 323 patients atteints d’un cancer rénal avancé afin de fournir une estimation plus précise de la SG sur une période de suivi de cinq ans<sup>37</sup>. L’étude, qui a débuté en septembre 2016, est phase de recrutement et prévoit être achevée en octobre 2024.

**Tableau 26. Comparaison des résultats des études pivots et observationnelle à ceux du PGTM relatifs aux patients traités au nivolumab pour le cancer du rein**

	SSP (médiane) (mois)	SG (médiane) (mois)	Autres paramètres de la cohorte
<b>Nivolumab 2<sup>e</sup> intention ou plus</b>			
<b>PGTM (N = 63)</b>	<b>8,7</b>	<b>Non atteinte</b>	Sous-type « non à cellules claires » : 6,7 % ≥ 2 intentions de traitements antérieurs : 44 %
CHECKMATE 025 (N = 410)	4,6	25	
De Giorgi et coll. N = 389	4,5	*	Sous-type « non à cellules claires » : 3 % ≥ 2 intentions de traitements antérieurs : 79 %

\*SG exprimée en pourcentages

## 7.5 Efficacité des anti-PD-1 dans diverses indications (autres que le mélanome, le cancer du poumon et le cancer du rein)

Durant la période de collecte de données, le PGTM a répertorié un patient ayant reçu le pembrolizumab pour un carcinome de Merkel alors que quinze patients ont reçu le nivolumab pour différentes indications, autres que celles déjà présentées, dont huit pour le traitement de 3<sup>e</sup> intention et plus d'un lymphome de Hodgkin et cinq en 2<sup>e</sup> intention d'un cancer de la tête et du cou.

Au moment de rédiger cette AD, seule l'indication pour le traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou à un stade métastatique ou localement avancé en 2<sup>e</sup> intention de traitement a été inscrit à la Liste des médicaments — Établissements de la RAMQ.

En raison du faible nombre de patients répertoriés pour cette indication dans cette AD et de l'absence de paramètres spécifiques collectés pour ce type de cancer, il serait hasardeux de tirer des conclusions relatives à cette indication.

## 7.6 Innocuité des anti-PD-1

Les RIMI découlent du renforcement de l'immunité globale. Elles peuvent se produire pendant ou après le traitement par les anti-PD-1. Elles peuvent affecter tout système, mais touchent essentiellement la peau, le côlon, les poumons, les glandes endocrines et le foie.

Les RIMI apparaissent généralement assez tôt, dans les trois premiers mois de traitement aux anti-PD-1. Cependant, elles peuvent apparaître à tout moment et même après l'arrêt des inhibiteurs du PD-1. Selon le site OnCible<sup>3</sup> qui recense beaucoup de données de la littérature scientifique sur le sujet, dont les informations provenant des guides de pratique, le délai médian d'apparition des RIMI dermatologiques varie de quelques jours à quelques semaines, celui des RIMI gastro-intestinales est d'environ deux mois et il est fréquent que les endocrinopathies et les pneumonites, entres autres, apparaissent dans les trois mois qui suivent l'administration d'anti-PD-1.

## RIMI dermatologiques

Les RIMI dermatologiques regroupent le prurit, les éruptions cutanées, les dermatites inflammatoires, le vitiligo et d'autres affections plus rares telles que le syndrome de Stevens-Johnson ou une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse. On estime qu'environ 10 à 20 % des patients souffriront d'un prurit sous anti-PD-1 alors que 13 à 20 % des patients développeront des éruptions cutanées.

Vingt pourcent (20 %) des patients de la cohorte de cette AD ont souffert d'une RIMI dermatologique ce qui correspond aux résultats rapportés dans la littérature. Ce sont les RIMI qui se sont le plus fréquemment déclarées, 30 % toutes indications confondues et 40 % pour le traitement du mélanome (annexe 3). Le PGTM n'a pas fait de distinction entre les types précis de réaction. Il faut noter que l'intensité de la réaction (grade), lorsqu'elle était disponible, a été colligée ou encore évaluée si la surface corporelle atteinte était connue. Les douze cas de RIMI dermatologiques de grade 3 et 4 retrouvées concernaient le rash ou d'autres types de réaction cutanée non spécifiée. Selon Postow et coll., les RIMI dermatologiques sont souvent celles qui apparaissent en premier<sup>38</sup>. Pour cette AD, près de 12 semaines (médiane) de traitement par un anti-PD-1 ont été administrées avant leur apparition (tous grades confondus). Un seul cas de Stevens-Johnson a été rapporté après que le patient a reçu 33 cycles de nivolumab pour un cancer du poumon.

## Endocrinopathies

Différentes endocrinopathies à médiation immunitaire ont été rapportées sous l'effet des anti-PD-1, telles que l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie, le diabète de type I, l'insuffisance surrénalienne, l'hypopituitarisme, le syndrome de Cushing ou une atteinte hypophysaire. Contrairement aux autres RIMI, leur manifestation est souvent irréversible.

Les endocrinopathies sont le deuxième type de RIMI le plus fréquemment rapporté par les patients dans cette AD (19 %) (annexe 3). L'AD s'est concentrée principalement sur les RIMI de la glande thyroïde qui sont les effets indésirables les plus rapportés pour le système endocrinien et souvent les moins graves. Quatre-vingt-quatorze patients (17 %) avaient une hypothyroïdie préexistante. De ce nombre, 28 (30 %) ont souffert d'une toxicité endocrinienne (14 hypothyroïdies et 14 hyperthyroïdies) au cours de leur traitement par un anti-PD-1. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés dans la littérature en présence du nivolumab et du pembrolizumab soit 8 à 9 % pour l'hypothyroïdie et 4 % pour l'hyperthyroïdie. Aucun patient n'a souffert d'une RIMI de la glande thyroïde de grade 3 et 4. Il est à noter que 31 des 94 patients dont l'hypothyroïdie était préexistante provenaient de la cohorte de patients atteints d'un cancer rénal. La plupart de ces patients avaient reçu le sunitinib en 1<sup>re</sup> intention de traitement, un agent reconnu pour causer des désordres à la glande thyroïde.

## RIMI gastro-intestinales

Selon la littérature, 15 % des patients souffriraient de diarrhées durant le traitement au pembrolizumab et 16 à 44 % durant celui au nivolumab. La colite à médiation immunitaire surviendrait chez environ 1 à 2 % des patients.

La diarrhée et la colite sont les deux manifestations qui ont été recherchées dans les dossiers des patients durant la collecte de données. Lorsque ces deux symptômes sont regroupés, les résultats de l'AD sont de 12 % pour le nivolumab et de 10 % pour le pembrolizumab. Le délai d'apparition se chiffrait à près de 12 semaines (médiane) tous grades confondus alors que le site OnCible rapporte de cinq à 10 semaines<sup>3</sup>. Lorsqu'on isole seulement la colite, 12 patients (2 %) ont rapporté en avoir souffert (tous grades confondus), alors qu'elle a été très sévère (grade 3 ou 4) pour sept patients. Quatre patients ont eu besoin d'infliximab (voir **section 6.2**).

## Pneumonites

Cette RIMI est peu fréquente avec une incidence de 0 à 10 % selon les études et une incidence globale estimée à 2,7 %. Elle peut cependant être potentiellement grave, des décès ayant même été rapportés. Le risque serait plus élevé parmi les patients traités pour un CPNPC ou un carcinome rénal. Contrairement à ce qu'on pourrait penser par contre, le risque ne serait pas plus élevé chez les fumeurs que chez les anciens et les non-fumeurs.

Dans cette AD, la pneumonite a été répertoriée chez 7 % de la population étudiée, ce qui concorde avec les résultats des différentes études. Elle était légèrement plus fréquente lors de CPNPC (8 %) comparativement au mélanome (6,5 %) mais moindre lors de cancer rénal (5 %).

Seul cinq patients ont souffert d'une pneumonite de grade 3 et 4. Un seul patient a repris l'utilisation du pembrolizumab à la prednisone à raison de 10 mg/jour. Le traitement a été cessé après trois cycles supplémentaires pour cause de progression. Il faut noter que le grade du tiers des cas de pneumonite n'était pas mentionné.

## Hépatites à médiation immunitaire

Des perturbations des tests de la fonction hépatique sont rapportés en présence d'anti-PD-1 telles que des élévations des enzymes hépatiques aspartate aminotransférase (AST) et alanine aminotransférase (ALT) avec ou sans élévation de la bilirubine. Une hépatite à médiation immunitaire serait présente chez 1 % des patients sous pembrolizumab et 7 % sous nivolumab.

Cette AD n'a colligé que les données concernant les enzymes hépatiques AST/ALT, lorsqu'il y avait mention d'une RIMI hépatique. Une hépatite potentielle a été détectée chez 32 patients, soit 6 % de la population à l'étude. Neuf patients ont souffert d'une hépatite de grade 3 ou au-delà. Chez ces patients, les valeurs des enzymes hépatiques (AST/ALT) ont varié de 91/98 à 2280/1657. Cinq semaines (médiane) de traitements avaient été administrées avant l'apparition de cette RIMI, neuf pour les grade 3 et 4, délais similaires à ceux rapportés par OnCible soit un temps médian de 1,1 mois à 14 semaines.

Il est à noter que selon Postow et coll. très peu de données concernant l'usage d'anti-PD-1 en présence d'une insuffisance hépatique préexistante sont disponibles<sup>38</sup>. Ces patients pourraient être candidats à un traitement de leur cancer par anti-PD-1. Le PGTM n'a pas colligé cette donnée avant l'administration d'un anti-PD-1, mais seulement au diagnostic de la RIMI.

## Néphrites à médiation immunitaire

Une néphrotoxicité, dont une néphrite et de l'insuffisance rénale, pourrait apparaître sous traitement aux anti-PD-1. Cependant, l'usage d'un anti-PD-1 serait sécuritaire en présence d'une insuffisance rénale préexistante. La néphrite à médiation immunitaire est rare et rapportée chez moins de 1 % des patients.

Conformément à l'incidence rapportée dans la littérature scientifique, cinq patients (< 1 %) ont souffert d'une néphrite à médiation immunitaire mais aucune de grade 3 ou supérieur. Au moment du diagnostic de cette RIMI, la valeur de la créatinine oscillait entre 78 et 168 µmol/L. Il faut noter que le PGTM n'a pas examiné les autres médicaments « non oncologiques » qui étaient associés à l'utilisation des anti-PD-1. Le PGTM ne peut donc pas confirmer l'association d'une atteinte rénale avec l'utilisation, par exemple, d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) tel que suggéré dans l'article de Seethapathy et coll<sup>39</sup>.

La valeur de la créatinine de tous les patients a été colligée au début du traitement par un anti-PD-1. Pour la cohorte de cette AD, 60 patients avaient une valeur préexistante excédant la limite supérieure de la normale,

mais aucun de grade 3 et supérieur. Plus de la moitié des patients (36/60) présentant cette atteinte rénale de base souffrait d'un cancer du rein métastatique. Kartolo et coll. ont associé une valeur de créatinine élevée à un risque accru de développer une RIMI lorsque la clairance à la créatinine était inférieure à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (grade 3a), 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (grade 3b) ou 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (grade 4)<sup>40</sup>.

### Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion se présenteraient chez environ 1 à 2 % des patients sous anti-PD-1. Moins de 1 % des patients de cette AD ont rapporté une réaction liée à la première perfusion. Par contre, aucune n'a entraîné l'arrêt permanent de l'immunothérapie.

### Conditions auto-immunes préexistantes

Selon Postow et coll. les patients souffrant de conditions auto-immunes préexistantes pourraient bénéficier d'un traitement par un anti-PD-1 pour le cancer<sup>38</sup>. Cependant, Kartolo et coll. ont démontré que la présence d'une condition auto-immune préexistante pourrait être associée à un risque plus important de RIMI<sup>40</sup>. Les patients avec une maladie auto-immune préexistante ont été répertoriés dans la cohorte de cette AD. Vingt-neuf patients (5 %) souffraient d'une condition auto-immune préexistante à l'amorce de leur traitement avec un anti-PD-1. Dix-neuf de ces patients (66 %) ont subi une ou des RIMI durant leur traitement, ce qui est supérieur à l'incidence globale (44 %). Huit de ces 29 patients (27,6%) ont présenté une ou des RIMI de grade 3 et 4 (**tableau 19**), par rapport à 8,5 % dans la population ne présentant pas de condition auto-immune préexistante.

### Question exploratoire

Selon la littérature scientifique, le fait d'avoir une RIMI pourrait être associé à une meilleure efficacité de l'immunothérapie. Plus la RIMI est grave plus elle aurait un impact positif sur les taux de réponses. Pour d'autres chercheurs, cette situation n'est pas nécessaire pour que l'immunothérapie aboutisse à des avantages. Des données conflictuelles existent à cet effet, telles que le vitiligo qui affecterait les patients souffrant d'un mélanome<sup>38</sup>. En effet, environ 8 % des patients atteints d'un mélanome développeraient un vitiligo qui serait lié à une réponse tumorale favorable. D'autres études rétrospectives ont démontré des associations similaires ou conflictuelles parmi des patients atteints de CPNPC et souffrant de RIMI dermatologiques ou autres<sup>41</sup>. Certaines études laissent entendre que l'apparition rapprochée de RIMI peut prédire une réponse ou des bienfaits cliniques durables pour les patients souffrant d'un CPNPC traité par un anti-PD-1, ce qui peut aider les cliniciens à améliorer le plan de traitement par immunothérapie, soit en changeant de traitement ou encore en y mettant fin dans l'intervalle précédant l'évaluation normale de la réponse, par exemple<sup>42-43</sup>. Enfin, Osorio et coll. rapportent qu'un délai d'apparition court (42 jours) d'une hypothyroïdie est associé à un meilleur pronostic pour les patients atteints de CPNPC et traités au pembrolizumab<sup>44</sup>. Le délai d'apparition des endocrinopathies, toutes indications et tous grades confondus, est de 12 semaines pour cette AD (**figure 9**). L'annexe 6 présente des courbes de SSP et de SG illustrant l'impact des RIMI (tous grades confondus) sur l'efficacité de l'immunothérapie par indication. L'absence, dans cette AD, d'un exercice d'appariement de chaque patient ayant subi une RIMI à un autre patient dont l'évolution de la maladie est au même stade que le premier introduit un biais qui empêche de tirer des conclusions pour cette question exploratoire.

## 7.7 Prise en charge des RIMI

Étant donné l'utilisation relativement récente des anti-PD-1, les professionnels de la santé tendent à être moins familiers avec la détection rapide des RIMI et un retard dans la gestion de ces dernières pourrait occasionner des conséquences graves, telles que des hospitalisations, des séjours aux soins intensifs et même des décès. À cet effet, le Programme québécois de cancérologie (PQC) a émis une mise en garde le 10 avril 2017 concernant les effets secondaires indésirables graves des immunothérapies inhibitrices du point de contrôle immunitaire. Dans sa lettre, le PQC mentionnait la disponibilité de guides d'administration détaillant la conduite à tenir face aux RIMI et les feuillets de conseils à donner aux patients et les cartes d'alerte en format portefeuille publiés sur le site Internet du Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ, [www.geoq.info](http://www.geoq.info)). Ces outils sont utilisés par les CHU afin de sensibiliser les patients à l'importance de mentionner rapidement à leur équipe traitante tout symptôme inhabituel, mais aussi de s'assurer que les professionnels de la santé associent ces effets indésirables à l'immunothérapie reçue par leurs patients. Ces outils sont maintenant disponibles dans une section avec un accès au public libre de code d'accès. Des formations destinées aux urgentologues et aux autres professionnels de la santé ont également permis de faire connaître ces outils et de combler un besoin d'information sur cette nouvelle classe de traitement.

Bien que les effets indésirables de l'immunothérapie soient différents de ceux des chimiothérapies classiques, les RIMI sont souvent prévisibles. Leur détection précoce et leur prise en charge en temps opportun peuvent apporter au patient un certain soulagement et l'inciter à demeurer fidèle à sa thérapie ciblée. Bien qu'aucun décès ne soit survenu, 68 patients (12 %) ont dû cesser la thérapie aux anti-PD-1 durant la période de collecte de données pour cause d'effets indésirables. Seize RIMI de grade 3-4 ont provoqué l'arrêt du traitement.

La prise en charge des RIMI peut varier selon le système affecté. Les recommandations suivantes sont basées sur la population adulte et n'incluent pas les combinaisons chimiothérapie-immunothérapie.

- Poursuivre le traitement des toxicités de grade 1 et l'accompagner d'un suivi rapproché, sauf s'il s'agit de toxicités neurologiques, cardiaques et hématologiques.
- Suspendre le traitement aux anti-PD-1 lors de l'apparition de la plupart des RIMI de grade 2 et envisager une reprise lorsque le grade de la RIMI est égal ou inférieur à 1. Examiner la possibilité d'administrer des corticostéroïdes.
- Suspendre l'immunothérapie des RIMI de grade 3 et amorcer un traitement par des doses élevées de corticostéroïdes (prednisone 1 à 2 mg/kg/jour ou méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg/jour). Les doses de corticostéroïdes doivent être ajustées à la baisse sur une période de quatre à six semaines. Si le traitement à des doses élevées de corticostéroïdes n'atténue pas les symptômes dans une fenêtre de 48 à 72 heures, utiliser l'infliximab ou autre immunosuppresseur pour des toxicités particulières.
- En général, il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement aux anti-PD-1 en présence de RIMI de grade 3 ou 4, à l'exception des effets indésirables endocriniens contrôlés par un traitement hormonal de remplacement.

Postow et coll. indiquent que la plupart des RIMI sont effectivement traitées par le report du traitement aux anti-PD-1 ou en induisant une immunosuppression temporaire à l'aide de glucocorticoïdes oraux ou autres lors de réactions les plus graves<sup>38</sup>. La prednisone est le corticostéroïde par voie orale qui a été utilisé pour traiter 38 des 52 RIMI (73 %) de grade 3 et 4 répertoriées au **tableau 21**. Elle est recommandée pour certaines affections lorsque la RIMI est de grade 3, mais elle peut également être utilisée pour un grade 2 à moindre dose. Les corticostéroïdes pour usage par voie orale ou intraveineuse peuvent être prescrits à différents

dosages en fonction du grade de la réaction. En général, 1 ou 2 mg/kg/jour de prednisone sont administrés en présence de RIMI de grade 3 ou 4. Dans cette AD, la dose médiane de départ de prednisone, toutes indications confondues, allait de 0,56 à 1 mg/kg. On propose l'usage à une dose moindre, soit 0,5 mg/kg/jour de prednisone pour soigner des RIMI de grade 2. Seize patients ont cessé définitivement leur immunothérapie à la suite d'une RIMI de grade 3 et 4.

La méthylprednisolone par voie intraveineuse sera administrée à raison de 1 à 2 mg/kg/jour en présence de RIMI plus graves, qui requièrent une hospitalisation, telles que l'équivalent d'au moins sept diarrhées par jour, qu'elles soient accompagnées ou non de fièvre ou d'une occlusion intestinale, des éruptions cutanées graves avec une desquamation couvrant  $\geq 30\%$  de la surface corporelle accompagnée de symptômes (ex. : érythème, purpura ou décollement épidermique) ou une hépatite avec des valeurs de transaminases hépatiques supérieures à cinq fois la limite supérieure de la normale. Sept patients ont dû recevoir de la méthylprednisolone par voie intraveineuse à l'urgence ou à l'unité de soins pour une RIMI de grade 3 et 4 dans cette AD : cinq patients pour une colite et deux pour une neutropénie et une encéphalite. Tous les patients ont débuté avec une dose de 1 mg/kg de méthylprednisolone, comparable à la dose recommandée et trois d'entre eux l'ont reçue deux fois par jour pendant 24 heures. Deux patients ont nécessité une augmentation de la dose (1 mg/kg trois fois par jour ou 2 mg/kg) et deux patients ont eu besoin d'infliximab. Les sept patients ont cessé l'immunothérapie à cause de cette toxicité de grade 3 et 4.

Les glucocorticoïdes peuvent augmenter le risque d'infection opportuniste, par exemple, une pneumonie à *Pneumocystis Jiroveci*. Selon Postow et coll. le triméthoprim-sulfaméthoxazole, l'atovaquone ou la pentamidine devraient être utilisés lorsqu'on prévoit que le patient recevra une dose minimale de 20 mg de prednisone ou un équivalent pendant au moins quatre semaines. Dans cette AD, treize patients atteints de toxicité de grade 3 et 4 se sont vu prescrire une prophylaxie ; douze au triméthoprim-sulfaméthoxazole et un à l'atovaquone. Onze autres patients l'ont reçu pour une toxicité de grade 1 et 2 (10 triméthoprim-sulfaméthoxazole et un atovaquone). La prescription d'un IPP comme protection gastrique ainsi qu'une prophylaxie contre l'ostéoporose doivent être envisagées durant un usage prolongé de glucocorticoïdes. Ces données n'ont pas été colligées pour cette AD.

L'infliximab est un anticorps contre le facteur de nécrose tumorale alpha. Il est utilisé pour la prise en charge de la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. Il a également démontré son efficacité pour les patients souffrant de colite modérée à sévère induite par les anti-PD-1 lorsque les glucocorticoïdes n'ont pas eu l'effet escompté. Son utilisation est également possible en présence d'une pneumonite sévère. L'infliximab n'est pas l'option à privilégier pour traiter l'hépatite grave en raison du risque potentiel d'insuffisance hépatique idiosyncrasique due au médicament. L'usage du mycophénolate mofetil (MMF) serait la première avenue de traitement dans ces situations. Cinq patients ont eu recours à l'infliximab pour soigner une RIMI de grade 3 et 4 de nature gastro-intestinale durant la période de collecte de données et un patient a reçu le MMF pour une RIMI hépatique.

Postow et coll. mentionnent la possibilité, pour une population atteinte de cancer du poumon, de renouveler le traitement à un anti-PD-1 des patients qui ont subi une première RIMI<sup>38</sup>. Les auteurs indiquent que 50 % des patients n'ont pas eu d'autres RIMI à la reprise d'un anti-PD-1, 24 % ont eu une récurrence de l'événement initial et 26 %, une récurrence avec un autre type de RIMI. En résumé, les auteurs invitent les cliniciens à prendre en considération cette situation et le degré de gravité de la RIMI initiale pour les aider à planifier le traitement. Les auteurs soulignent que les résultats d'efficacité sans reprise du traitement pourraient être similaires, tel que le démontre une étude portant sur le CPNPC. Des patients de cette AD qui ont subi une RIMI ( $n = 243$ ), toutes indications confondues, 14 (6 %) ont eu des récurrences de la même RIMI après la poursuite du traitement (sept RIMI dermatologiques, cinq endocrinopathies, une hépatique et deux pulmonaires). Vingt-cinq patients (23 %) qui ont eu une réaction dermatologique (rash ou autre) ont développé un autre type de réaction dans les

cycles subséquents (huit rash, six RIMI pulmonaires, cinq endocrinopathies, trois gastro-intestinales, une hépatique, une arthrite et une uvéite). Parmi les patients souffrant plus spécifiquement d'un CPNPC, 80 ont subi une première RIMI et 34 en ont subi au moins une deuxième et même davantage. Dix patients ont eu plusieurs RIMI à divers moments, dont trois, une récurrence de la RIMI initiale (hépatique, dermatologique et dermatologique couplée à pulmonaire) alors que six ont eu un rash et ont développé une autre RIMI par la suite.

### **Question exploratoire**

Lorsque le traitement des RIMI nécessite de renverser la réponse immunitaire, l'usage des corticostéroïdes devient la pierre angulaire du traitement. Par contre, la plupart des études s'attardant à l'immunothérapie ont exclu les patients recevant des corticostéroïdes. L'inquiétude provient du fait que le mécanisme d'action des corticostéroïdes comme immunosuppresseurs pourrait aller à l'encontre de l'activation du système immunitaire médiée par les lymphocytes-T. Une revue de la littérature a été conduite par un groupe de recherche à Montréal pour répondre à cette question. Les données de cette étude ont démontré que les résultats cliniques des patients recevant des corticostéroïdes de manière concomitante avec l'immunothérapie à la suite de l'apparition d'effets indésirables ne sont pas nécessairement inférieurs<sup>45</sup>. Les lignes directrices de 2017 de l'ESMO mentionnent aussi l'absence de données probantes sur l'impact négatif des corticostéroïdes<sup>46</sup>. Par contre, ces conclusions rassurantes restent préliminaires et d'autres études sont nécessaires pour répondre à cette controverse. Selon Postow et coll., aucune étude prospective n'a été réalisée sur l'interférence d'un glucocorticoïde avec l'efficacité thérapeutique des anti-PD-1<sup>38</sup>.

Dans notre AD, vingt-six patients ont repris leur traitement anti-PD-1 tout en poursuivant leur traitement de la RIMI avec la prednisone. Six de ces patients excédaient la dose de 10 mg de prednisone par jour, trois avec une dose de 20 mg par jour, un avec une dose de 40 mg et deux avec une dose de 50 mg. L'impact de la poursuite ou non du traitement des RIMI par un corticostéroïde à la reprise de l'immunothérapie est présenté à l'annexe 7 à l'aide de courbes d'efficacité. Le faible nombre de patients par indication empêche de tirer des conclusions, mais on observe certaines tendances. La poursuite d'un traitement par corticostéroïdes ne semble pas avoir nui à l'efficacité du traitement en 2<sup>e</sup> intention ou plus du CPNPC par les anti-PD-1 ni à la SSP lors du traitement au nivolumab du cancer du rein en 2<sup>e</sup> intention et plus. Selon Postow et coll., les réponses bénéfiques aux inhibiteurs du point de contrôle peuvent persister malgré l'usage d'immunosuppresseur pour contrer les RIMI<sup>38</sup>. La reprise dépend aussi de la gravité initiale de la RIMI. Quelques études démontrent même que des patients qui ont eu des réponses favorables aux anti-PD-1 et qui ont dû cesser le traitement pour cause de RIMI maintiennent leur réponse au traitement.

## **7.8 Limites**

Le protocole choisi de cette AD comportait certaines limites. En effet, les informations recueillies étaient basées sur le dossier médical informatisé du patient. La précision ou l'exactitude des données pourraient avoir été influencées par cette méthode de collecte. Puisque la plupart des informations étaient disponibles dans des notes médicales, il a fallu procéder une recherche exhaustive et redoubler de vigilance pour éviter de manquer certaines données à collecter. Cependant, une feuille de collecte de données a été utilisée afin de rendre la cueillette d'information plus systématique. Finalement, il est important de mentionner que certaines informations à collecter n'étaient pas disponibles ou encore illisibles dans les dossiers médicaux, ce qui a engendré des données manquantes.

Pour le volet sur les RIMI, il est important de comprendre que comme pour les rapports d'effets indésirables recueillis dans les études pivots et observationnelles publiées, elles sont subjectives, si bien que leur reconnaissance et leur repérage reposent sur les épaules des investigateurs / collecteurs. Il est donc possible que les RIMI les plus fréquentes et les plus connues, telles que la colite, l'hépatite, la pneumonite et l'hypothyroïdie aient été plus facilement repérées et colligées que celles en émergence, par exemple les RIMI musculo-squelettiques, oculaires et cardiaques qui apparaissent à plus long terme et qui échappent donc souvent à l'étude. Cette situation était aussi le lot des collecteurs pour cette AD, qui devaient aussi s'assurer que des effets indésirables non spécifiques, tels que la douleur ou la fièvre ou encore une diarrhée n'était pas imputée à l'immunothérapie.

Enfin, les collecteurs de données devaient porter une attention accrue à l'usage de corticostéroïdes pour traiter les nausées, la fatigue ou encore pour diminuer l'inflammation des métastases au cerveau afin que ces cas ne soient pas retenus, ce qui aurait eu pour effet de surestimer le nombre de patients qui en auraient utilisé pour traiter des RIMI.

Les études rétrospectives offrent l'avantage de pouvoir détecter des lacunes dans la tenue des dossiers des patients suivis en oncologie. Étonnamment, le statut tabagique n'était mentionné que pour 79 % des patients. Par ailleurs, les grades des toxicités manquaient souvent, particulièrement ceux de la pneumonie, dont le tiers ne comportait pas de grades.

## **SECTION 8 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

---

Bien que les anti-PD-1 soient utilisés depuis 2011 en lien avec des études pivots ou encore de programmes compassionnels, leur usage a décuplé à partir de 2016 à la suite des premières recommandations positives de l'INESSS pour le traitement du mélanome, puis de 2017 pour le cancer du poumon et du rein. Depuis lors, leur utilisation est courante et l'immunothérapie est même devenue une première ligne de traitement pour certaines indications. L'emploi d'un anti-PD-1 a également fait l'objet d'études (cancer urothélial, tête et cou, hépatique, etc.) et de nouvelles recommandations d'inscription à la Liste des médicaments — Établissements depuis cette AD. Certains inhibiteurs du point de contrôle immunitaire sont maintenant également utilisés en combinaison entre eux ou avec une chimiothérapie. Tous ces scénarios justifient le fait que l'utilisation des anti-PD-1 doit être optimisée, tant sur le plan de la sécurité que de l'efficacité, puisqu'un nombre grandissant de patients en recevront.

Les résultats du PGTM procurent un instantané portant sur des patients plus vulnérables et souvent exclus des études pivots, ce qui permet de transposer l'expérience acquise par des études clinique à la pratique quotidienne. Cependant, le traitement de la population étudiée pour certaines indications du présent rapport ne permettait pas assez de recul au moment de la collecte de données ou encore l'approbation était récente de sorte que le nombre de patients étudiés (par exemple en traitement de 1<sup>re</sup> intention du CPNPC) n'est pas le reflet de la réalité actuelle. Comme dans plusieurs études réalisées dans un contexte de vie réelle, l'utilisation des anti-PD-1 semble être moins efficace que dans les études pivots comme en témoignent les valeurs de SG en 1<sup>re</sup> intention de traitement du mélanome et du cancer du poumon rapportées dans cette AD. L'impact des critères de sélection des patients, tel que le statut de performance (ECOG), est souvent cité comme un facteur déterminant. Les résultats des traitements de 2<sup>e</sup> intention et plus sont similaires aux études pivots et observationnelles et reflètent la lourdeur de la prise en charge de la population à l'étude.

L'absence de prise en charge des effets indésirables de tous grades pourrait avoir entaché la durée de traitement (ex. : 4 cycles de pembrolizumab en 1<sup>re</sup> intention pour le cancer du poumon) et, par ricochet, les résultats d'efficacité. En plus des seize RIMI de grade 3 et 4 qui commandent souvent un arrêt de traitement, 52 patients (10 %), toutes indications confondues, ont dû cesser le traitement pour cause d'effets indésirables. Quant à la prise en charge des RIMI, particulièrement de grade 3 et 4, la dose de prednisone au début du traitement pourrait être plus élevée.

Avec la venue de nouvelles indications pour l'usage d'anti-PD-1, de leur présence en 1<sup>re</sup> intention de traitement et dans un contexte de traitement adjuvant, les cliniciens devront redoubler de vigilance pour détecter les RIMI et favoriser leur prise en charge. Ils devront être à même de bien cerner les manifestations d'effets indésirables imputables à la chimiothérapie par rapport aux anti-PD-1 lorsque l'utilisation d'une combinaison est requise. La prise en charge des effets indésirables dans un contexte adjuvant par exemple devra être optimale pour éviter de nuire aux plans de traitement et de faire un mauvais usage des deniers publics.

### **Recommandations scientifiques du PGTM**

Au printemps 2017, le Programme québécois de cancérologie a publié une mise en garde. Cette lettre invitait les cliniciens à effectuer un suivi de l'utilisation des médicaments de la classe des immunothérapies inhibitrices du point de contrôle immunitaire pour en constater l'utilisation et étudier les résultats thérapeutiques.

#### **À la lumière des résultats obtenus pour la population traitée par un anti-PD-1 dans les CHU, le PGTM :**

- Ne recommande pas de maintenir la tenue d'une liste ni d'effectuer une étude de suivi pour analyser les résultats thérapeutiques puisque les algorithmes de traitement ont changé depuis. En effet, (1) de nouveaux médicaments se sont ajoutés à l'arsenal thérapeutique de plusieurs types de cancer, (2) l'usage des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire se fait dans un contexte moins avancé de la maladie (adjuvant et 1<sup>ère</sup> intention de traitement) et (3) des combinaisons entre eux ou encore avec une chimiothérapie font actuellement l'objet d'études et sont approuvées ou en voie de l'être;
- Recommande, à la suite du traitement d'une RIMI, de s'assurer d'avoir atteint une dose équivalente ou inférieure à 10 mg de prednisone avant de reprendre le traitement par immunothérapie le cas échéant. Le clinicien devra clarifier les risques avec le patient et documenter la dose de prednisone à la reprise;
- Recommande de retrouver les paramètres mentionnés dans la littérature, pouvant influencer l'efficacité du traitement et favoriser une discussion entre cliniciens avant l'amorce du traitement;
- Recommande de mieux documenter les dossiers médicaux afin de :
  - Faire un suivi de la durée de traitement par une immunothérapie en invitant les cliniciens à inscrire clairement la date de début dans l'historique de traitement et de reprise du traitement (lorsque cela est applicable);
  - Retrouver les détails permettant de mieux juger de la gravité des effets indésirables ce qui favorise une meilleure prise en charge;
- Recommande de privilégier un suivi clinique plus étroit en début du traitement (ex. : toutes les deux semaines pour le nivolumab) pendant les trois ou quatre premiers mois. Ceci permettrait une détection plus rapide des RIMI apparaissant relativement tôt après l'amorce du traitement;
- Recommande d'inscrire au dossier médical la présence d'une condition auto-immune préalable chez le patient et de signaler clairement l'apparition d'effets indésirables immunologiques;
- Recommande d'instaurer un système de codification spécifique aux RIMI dans les dossiers médicaux afin de faciliter leur repérage, par exemple, par les archivistes. Bien qu'elles soient attendues, celles de grades 3 et 4 ayant mené à une hospitalisation pourront faire d'emblée l'objet d'une description plus approfondie, comme le demande la loi Vanessa.

## SECTION 9 AUTEURS ET RÉVISEURS

---

### Rédaction du document PGTM

Chantal Guévremont, pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Nathalie Letarte, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

### Révision du document PGTM (membre du PGTM)

Ghislain Bérard, pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie - Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CIUSSS de l'Estrie - CHUS)

Nathalie Marcotte, pharmacienne, CHU de Québec – Université Laval

### Révision expert

D<sup>re</sup> Rahima Jamal, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

D<sup>r</sup> Normand Blais, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Layal El Raichani, pharmacienne, Hôpital Charles-Le Moyne (CISSS de la Montérégie – Centre)

### Réviseurs (membres du comité scientifique du PGTM)

D<sup>re</sup> Louise Deschênes, CHU de Québec – Université Laval

D<sup>r</sup> Paul Farand, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie - Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CIUSSS de l'Estrie - CHUS)

D<sup>r</sup> Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Marie-Claude Michel, pharmacienne, CHU de Québec – Université Laval

Nathalie Marcotte, pharmacienne, CHU de Québec – Université de Laval

Élaine Pelletier, pharmacienne, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

D<sup>r</sup> Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

France Varin, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

### Base de données et compilation des résultats :

Conception et extraction des données: Nathalie Letarte, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Layal El Raichani, lors de sa résidence spécialisée en oncologie au CHUM

### Collaboration à la collecte des données :

Justine Cantin (CUSM)

Cindy Dupont (CUSM)

Laura Bouabdallah (CIUSSS de l'Estrie – CHUS)

Kelly Dodier (CHU de Québec – Université Laval)

Chloé Didelot (CHU de Québec – Université Laval)

Étienne Camiré (CHU de Québec – Université Laval)

Mathieu Robichaud (CHU de Québec – Université Laval)

**Titre du document :** *Analyse descriptive de l'utilisation des anti-PD-1 pour des patients atteints de cancer dans les CHU adultes du Québec.*

**Protocole approuvé par le Comité d'éthique et de la recherche du CHUM le 6 février 2018 et par le Comité scientifique du PGTM le 27 mars 2018.**

**Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le 28 janvier 2020.**

**Les membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêts lors de la préparation de ce document.**

**Révisé et approuvé par le comité exécutif du PGTM le 20 juillet 2020.**

**Disponible sur le site web du PGTM : [www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca)**

## SECTION 10 BIBLIOGRAPHIES ET RÉFÉRENCES

---

1. Institute for Clinical Immuno-Oncology. Recognizing and Managing Immune-Specific Adverse Events 2015. <http://acc-iclio.org/resources/recognizing-and-managing-immune-specific-adverse-events/>. Consulté le 17 août 2017.
2. Marcotte N, Jolivet C, Letarte N. Analyse descriptive de l'utilisation d'ipilimumab dans le traitement du mélanome avancé non résecable ou métastatique dans les CHU du Québec. Consulté le 14MAI2019 [http://pgtm.org/documentation/FSW/Ipilimumab\\_AD\\_rapportfinal\\_2016-03-23.pdf](http://pgtm.org/documentation/FSW/Ipilimumab_AD_rapportfinal_2016-03-23.pdf)
3. Guide OnCible consulté le 14MAI2019 <https://ontargetonco.com/fr#>
4. Robert C, Long GV, Brady B, et coll. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-30.
5. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et coll. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;33:23-34.
6. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et coll. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1345-56.
7. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et coll. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067) : 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2018;19(11):1480-1492.
8. Larkin J, Minor D, D'Angelo S, et coll. Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in CheckMate 037: A randomized controlled, open-label phase III trial. *J Clin Oncol* 2018;36(4):383-390.
9. Taquin H, Fontas E, Massol O, et coll. Efficacy and safety data for checkpoint inhibitors in advanced melanoma under real-life conditions: A monocentric study conducted in Nice from 2010 to 2016. *Ann Dermatol Venerol* 2018, 145(11), 649-658. doi: 10.1016/j.annder.2018.06.008
10. Colle E, Leccia MT, Dalle S, et coll. Efficacité et tolérance « en vie réelle » des immunothérapies anti-PD1 chez les patients atteints de mélanome stade III inopérable ou IV au sein de la cohorte nationale MelBase. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2015;142(12) :S466 (supp.)
11. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et coll. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomized, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:908-918.
12. Hamid O, Puzanov I, Dummer R, et coll. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *European Journal of Cancer* 2017;86:37-45
13. Robert C, Schachter J, Long GV, et coll. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2521-2532.
14. Robert C, Ribas A, Schachter J, et coll. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicenter, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019. Published online July 22, 2019: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30388-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30388-2)
15. Ribas A, Hamid O, Daud A, et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. *JAMA.* 2016; 315:1600-1609.
16. Cowey CL, Xiaoqing Liu F, Black-Shinn J, et al. Pembrolizumab utilization and outcomes for advanced melanoma in US community oncology practices. *J Immunotherapy* 2018; 41:86-95
17. SO A CP, Board RE. Real-world experience with pembrolizumab toxicities in advanced melanoma patients: a single-center experience in the UK. Accès en ligne à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6122523/pdf/mmt-05-05.pdf>

18. Cimminiello C, Indini A, Di Guardo L, et coll. Pembrolizumab in the treatment of advanced/metastatic melanoma: a single-center institution experience. *Melanoma Research* 2018 published online DOI: 10.1097/CMR
19. Gonzalez-Cao M, Arance A, Piulats JM, et coll. Pembrolizumab for advanced melanoma : experience from the Spanish Expanded Access Program. *Clinical and Translational Oncology* 2017;19(6):761-768
20. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et coll. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med* 2015;373:123-35.
21. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627-39.
22. Juergens RA, Mariano C, Jolivet J, et coll. Real-world benefit of nivolumab in a canadian non-small-cell lung cancer cohort. *Curr oncol* 2018;25(6):384-392
23. Brustugun OT, Sprauten M, Helland Å. Real-world data on nivolumab treatment of non-small cell lung cancer. *Acta Oncologica* 2017; 56: 438-40
24. Areses Manrique C, Mosquera Martinez J, Garcia Gonzalez J, et coll. Real world data of nivolumab for previously treated non-small cell lung cancer patients : a Galician lung cancer group clinical experience. *Transl Lung Cancer Res* 2018;7(3):404-415.
25. Merino Almazan M, Duarte Perez JM, Marin Pozo JF, et coll. A multicentre observational study of the effectiveness, safety and economic impact of nivolumab on non-small-cell lung cancer in real clinical practice. *International Journal of Clinical Pharmacy* 2019; 41:272-279.
26. Kobayashi K, Nakachi I, Naoki K, et coll. Real-world efficacy and safety of nivolumab for advanced non-small-cell lung cancer: a retrospective multicenter analysis. *Clinical Lung Cancer* 2018; 19(3):349-58.
27. Lin SY, Yang CY, Liao BC, et coll. Tumor PD-L1 expression and clinical outcomes in advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with nivolumab or pembrolizumab: Real-world data in Taiwan. *Journal of Cancer* 2018; 9(10):1813-1820.
28. Ahn BC, Pyo KH, Xin CF, et coll. Comprehensive analysis of the characteristics and treatment outcomes of patients with non-small cell lung cancer treated with anti-PD-1 therapy in real-world practice. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019. doi: 10.1007/s00432-019-02899-y
29. Fujimoto, D., Yoshioka, H., Kataoka, Y., Morimoto, T., Kim, Y. H., Tomii, K., Hirai, T. (2018). Efficacy and safety of nivolumab in previously treated patients with non-small cell lung cancer: A multicenter retrospective cohort study. *Lung Cancer*, 119, 14-20. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.02.017
30. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al; KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med*. 2015 May 21;372(21):2018-28.
31. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et coll. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823-1833.
32. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol* 2019;37(8): 537-46.
33. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et coll. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1 expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE – 042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. Published online April 4, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7)
34. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PDL1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-50
35. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et coll; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Eng J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1803-13.

36. De Giorgi U, Carteni G, Giannarelli D, et coll. Safety and efficacy of nivolumab for metastatic renal cell carcinoma : real-world results from an expanded access programme. *BJU Int* 2019;123:98-105.
37. Bedke J, Grimm MO, Grunwald V. Collection of real-world data on nivolumab's effectiveness in renal cell carcinoma: rationale for an observational study. *Future Oncol* 2018; 14(11): 1023-1034. doi: 10.2217/fon-2017-0637.
38. Postow MA, Sidlow R, Hellman MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158-68.
39. Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, et coll. The incidence, causes, and risk factors of acute kidney injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *CJASN* 2019;14:1692-1700.
40. Kartolo A, Sattar J, Sahai V, et coll. Predictors of immunotherapy-induced immune-related adverse events. *Curr Oncol* 2018;25(5):e403-e410.
41. Ksienski D, Wai ES, Croteau N, et coll. Efficacy of nivolumab and pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer needing treatment interruption because of adverse events : a retrospective multicenter analysis. *Clinical Lung Cancer* 2018;20(1):97-106.
42. Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, et coll. Nivolumab in resected and unresectable metastatic melanoma: characteristics of immune-related adverse events and association with outcomes. *Clin Cancer Res* (2016); 22:886–894. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-15-1136>
43. Hasan Ali O, Diem S, Markert E, et coll. Characterization of nivolumab-associated skin reactions in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *OncoImmunology* (2016); 5:11, e1231292 <https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1231292>
44. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, et coll. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* (2017); 28:583–589. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw640>
45. Garant A, Vuong T. Concomitant Use of Steroids and Immunotherapy in Cancer Patients: A Comprehensive Review. *European Society Of Radiation and Oncology 36th Congress*. 2017 May. Vienna, Austria.
46. Haanen J, Carbonnel F, Robert C, et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee: Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, Volume 28, issue suppl\_4, 1 July 2017, Pages iv 119-iv 142.

# ANNEXE 1 STRATÉGIES DE RECHERCHE ÉTUDE OBSERVATIONNELLES

La recherche a été réalisée sur PubMed

Équation de recherche sur PubMed

```
(((((Real-World*[Title/Abstract]) OR RWD[Title/Abstract]) OR RWE[Title/Abstract]) OR RWEs[Title/Abstract]) OR "Clinical Trials, Phase IV as Topic"[Mesh]) OR "Phase IV"[Title/Abstract]) OR "Phase 4"[Title/Abstract]) OR "phase four"[Title/Abstract]) OR "Observational Study" [Publication Type]) OR Observational-Stud*[Title/Abstract])) AND (((("pembrolizumab"[Supplementary Concept]) OR ((pembrolizumab[Title/Abstract]) OR Lambrolizumab[Title/Abstract]) OR Keytruda[Title/Abstract]) OR "MK-3475"[Title/Abstract])) OR ((("nivolumab"[Supplementary Concept]) OR (((nivolumab[Title/Abstract]) OR Opdivo[Title/Abstract]) OR "MDX-1106"[Title/Abstract]) OR "ONO-4538"[Title/Abstract]) OR "BMS-936558"[Title/Abstract]))) AND (((((((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR Non-Small-Cell*[Title/Abstract]) OR Nonsmall-Cell*[Title/Abstract]) OR ((NSCLC[Title/Abstract]) OR NSCLCs[Title/Abstract]) OR squamous-cell-lung-carcinoma*[Title/Abstract]) OR lung-adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR large-cell-lung-carcinoma*[Title/Abstract])) OR (((Melanoma*[Title/Abstract]) OR "Melanoma"[Mesh])) OR (((("Kidney Neoplasms"[Mesh]) OR (((((((((((Kidney Neoplasm[Title/Abstract]) OR Kidney Neoplasms[Title/Abstract]) OR Renal Neoplasm[Title/Abstract]) OR Renal Neoplasms[Title/Abstract]) OR Renal Cancer[Title/Abstract]) OR Renal Cancers[Title/Abstract]) OR Kidney Cancer[Title/Abstract]) OR Kidney Cancers[Title/Abstract]) OR Cancer of Kidney[Title/Abstract]) OR Cancers of Kidney[Title/Abstract]) OR Cancer of Kidneys[Title/Abstract]) OR Cancers of Kidneys[Title/Abstract]) OR Cancer of the Kidney[Title/Abstract]) OR Cancers of the Kidney[Title/Abstract]) OR Cancer of the Kidneys[Title/Abstract]) OR Cancers of the Kidneys[Title/Abstract])) OR ((("Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]) OR (((((((((((((((((((Renal Cell Carcinoma[Title/Abstract]) OR Renal Cell Carcinomas[Title/Abstract]) OR Renal Cell Adenocarcinoma[Title/Abstract]) OR Renal Cell Adenocarcinomas[Title/Abstract]) OR Adenocarcinoma Of Kidney[Title/Abstract]) OR Adenocarcinomas Of Kidney[Title/Abstract]) OR Adenocarcinoma Of Kidneys[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma of the kidney[Title/Abstract]) OR adenocarcinomas of the kidneys[Title/Abstract]) OR Renal Cell Cancer[Title/Abstract]) OR Renal Cell Cancers[Title/Abstract]) OR Renal Adenocarcinoma[Title/Abstract]) OR Renal Adenocarcinomas[Title/Abstract]) OR Nephroid Carcinoma[Title/Abstract]) OR Nephroid Carcinomas[Title/Abstract]) OR Renal Cell Carcinoma[Title/Abstract]) OR Renal Cell Carcinomas[Title/Abstract]) OR Grawitz Tumor[Title/Abstract]) OR Grawitz Tumors[Title/Abstract]) OR Grawitz's tumor[Title/Abstract]) OR Grawitz's tumors[Title/Abstract]) OR Hypernephroid Carcinoma[Title/Abstract]) OR Hypernephroid Carcinomas[Title/Abstract]) OR Hypernephroma[Title/Abstract]) OR Hypernephromas[Title/Abstract]) OR Collecting Duct Carcinoma[Title/Abstract]) OR Collecting Duct Carcinomas[Title/Abstract]))))
```

## ANNEXE 2 ARRÊTS PRÉMATURÉS (< 12 SEMAINES) DE TRAITEMENT

### Pembrolizumab en 1re intention de traitement du mélanome

27 patients sur les 78 de la cohorte ont cessé le traitement avant 84 jours soit 32 %.

Raison de l'arrêt < 12 semaines	n = 27	Sur la cohorte totale n = 78
Effets indésirables	4	5 %
Progression	12	15 %
Décès	8	10 %
Décision du patient	3	4 %

### Pembrolizumab en 2e intention de traitement ou plus du mélanome

12 patients sur les 56 de la cohorte ont cessé le traitement avant 84 jours soit 21 %.

Raison de l'arrêt < 12 semaines	n = 12	Sur la cohorte totale n = 56
Effets indésirables	2	3,6 %
Progression	7	12,5 %
Décès	1	1,8 %
Ne sait pas	2	3,6 %

### Nivolumab en 1re intention de traitement du mélanome

18 patients sur les 55 de la cohorte ont cessé le traitement avant 84 jours soit 33 %.

Raison de l'arrêt < 12 semaines	n = 17	Sur la cohorte totale n = 55
Effets indésirables	4	7 %
Progression	6	11 %
Décès	3	5 %
Décision du patient	1	2 %
Ne sait pas	2	4 %

### Nivolumab en 2e intention de traitement ou plus du mélanome

2 patients sur les 11 de la cohorte ont cessé le traitement avant 84 jours soit 18 %.

Raison de l'arrêt < 12 semaines	n = 2	Sur la cohorte totale n = 11
Progression	1	9 %
Décès	1	9 %

Pembrolizumab en 1re intention de traitement du CPNPC

9 patients sur les 25 de la cohorte ont cessé le traitement avant 84 jours soit 36 %

Raison de l'arrêt < 12 semaines	n = 9	Sur la cohorte totale n = 25
Effets indésirables	1	4 %
Progression	5	20 %
Décès	2	8 %
Décision du patient	1	4 %

Pembrolizumab en 2e intention de traitement ou plus du CPNPC

21 patients sur les 61 de la cohorte ont cessé le traitement avant 84 jours soit 34 %

Raison de l'arrêt < 12 semaines	n = 21	Sur la cohorte totale n = 61
Progression	10	16 %
Décès	10	16 %
Décision du patient	1	2 %

Nivolumab en 2e intention de traitement ou plus du CPNPC

70 patients sur les 182 de la cohorte ont cessé le traitement avant 84 jours soit 38 %

Raison de l'arrêt < 12 semaines	n = 70	Sur la cohorte totale n = 182
Effets indésirables	15	8 %
Progression	44	24 %
Décès	7	4 %
Décision du patient	3	2 %
Ne sait pas	1	0,5 %

Nivolumab en 2e intention ou plus du cancer du rein

23 patients sur les 63 de la cohorte ont cessé le traitement avant 84 jours soit 37 %

Raison de l'arrêt < 12 semaines	n = 23	Sur la cohorte totale n = 63
Effets indésirables	6	10 %
Progression	12	19 %
Décès	3	5 %
Décision du patient	1	1,6 %
Ne sait pas	1	1,6 %

## ANNEXE 3 TYPE DE RIMI (TOUS GRADES ET GRADE 3 ET 4) PAR INDICATION

Type de RIMI	ANTI-PD-1 1 <sup>RE</sup> INTENTION MÉLANOME (n = 86)	ANTI-PD-1 2 <sup>E</sup> INTENTION ET + MÉLANOME (n = 68)	PEMBROLIZUMAB 1 <sup>RE</sup> INTENTION CANCER DU POU MON (n = 10)	ANTI-PD-1 2 <sup>E</sup> INTENTION CANCER DU POUMON (n = 158)	NIVOLUMAB 2 <sup>E</sup> INTENTION CANCER DU REIN (n = 39)	NIVOLUMAB AUTRES INDICATIONS (n = 14)
Dermatologiques	35	26	4	35	8	2
Gastro-intestinales	10	7	3	35	3	3
Pulmonaires	6	7	2	20	3	0
Endocrinopathies	22	19	1	40	15	6
Hépatiques	9	6	0	12	4	1
Rénales	1	0	0	3	1	1
Mucosite	0	0	0	4	0	0
Arthrite	0	0	0	3	3	0
Pancréatiques	0	0	0	1	0	0
Neutropénie	0	0	0	1	0	0
Autres <sup>1</sup>	5	3	0	4	2	1

<sup>1</sup> purpura thrombocytopénique auto-immun, myositis gravis, uvéite (2), encéphalite (2), myasthénie, myocardite (2), fasciite/tendinite, réaction anaphylactique, fatigue, myosite, thrombocytopénie, névrite, fièvre et difficulté respiratoire

Type de RIMI	ANTI-PD-1 1 <sup>RE</sup> INTENTION MÉLANOME (n = 86)	ANTI-PD-1 2 <sup>E</sup> INTENTION ET + MÉLANOME (n = 68)	PEMBROLIZUMAB 1 <sup>RE</sup> INTENTION CANCER DU POU MON (n = 10)	ANTI-PD-1 2 <sup>E</sup> INTENTION CANCER DU POUMON (n = 158)	NIVOLUMAB 2 <sup>E</sup> INTENTION CANCER DU REIN (n = 39)	NIVOLUMAB AUTRES INDICATIONS (n = 13)
RIMI Grade 3 et 4	15	4	1	23	7	2
Dermatologiques	3	0	0	6	3	0
Gastro-intestinales	5	1	1	7	1	1
Pulmonaires	2	0	0	2	1	0
Hépatiques	3	3	0	2	0	1
Autres <sup>1</sup>	2*	0	0	6**	2***	0

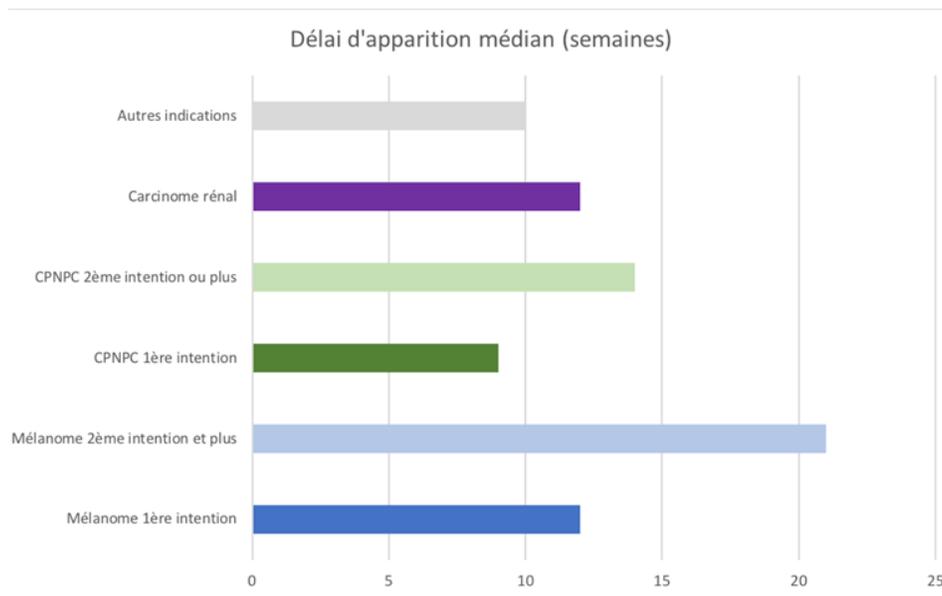
Autres :

\*encéphalite, myocardite;

\*\* : thrombocytopénie, myosite, pancréatite, neutropénie, anaphylaxie, mucosite;

\*\*\* : névrite, difficulté respiratoire

## ANNEXE 4 DÉLAI D'APPARITION MÉDIAN DES RIMI PAR INDICATION



## ANNEXE 5 CRITÈRES D'UTILISATION LISTE DES MÉDICAMENTS – ÉTABLISSEMENTS

Les indications suivantes sont celles en monothérapie pour le nivolumab et le pembrolizumab inscrites à la Liste des médicaments - Établissements de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) en date du 15 août 2019.

### Mélanome

Nivolumab : (01 mars 2017)

- En monothérapie pour le traitement de première intention d'un mélanome non résecable ou métastatique ne présentant pas de mutation V600 du gène BRAF, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

Pembrolizumab : (19 août 2016)

- En monothérapie, pour le traitement d'un mélanome non résecable ou métastatique, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1 :
  - En première intention;  
**ou**
  - En deuxième intention ou plus à la suite d'un échec à :
    - une chimiothérapie;
  - ou**
  - l'ipilimumab;
  - ou**
  - un inhibiteur BRAF, en monothérapie ou en association avec un inhibiteur MEK

Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1 si celui-ci a été administré pour le traitement du mélanome

### CPNPC

Nivolumab : (1 mars 2017)

- en monothérapie pour le traitement du CPNPC au stade localement avancé ou métastatique chez les personnes :
  - dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine. De plus, chez les personnes dont la tumeur présente une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK, le cancer doit également avoir progressé malgré l'administration d'un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR ou de l'ALK;
  - 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.

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 PD-L1, si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer du poumon.

Pembrolizumab : (1<sup>re</sup> intention : août 2017) (2<sup>e</sup> intention : novembre 2017)

- en monothérapie, pour le traitement de première intention du CPNPC au stade métastatique, chez les personnes :
  - dont la tumeur ne présente pas de mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK;
  - et**
  - dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 50 %;
  - et**
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;
  - et**
  - dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables.

Les autorisations sont données pour une durée maximale totale du traitement de 24 mois.

Un retraitement avec le pembrolizumab est autorisé chez les personnes :

- ayant présenté une réponse complète ou partielle, ou une stabilisation de la maladie, selon les critères iRECIST, au moment de l'arrêt du traitement à 24 mois;
- et**
- dont le cancer a progressé après l'arrêt de ce traitement.

*Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer du poumon.*

- en monothérapie, pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules au stade localement avancé ou métastatique chez les personnes :
  - dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine. De plus, chez les personnes dont la tumeur présente une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK, le cancer doit également avoir progressé malgré l'administration d'un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR ou de l'ALK;
  - et**
  - dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 1 %;
  - et**
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;
  - et**
  - dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables.

Les autorisations sont données pour une durée maximale totale du traitement de 24 mois.

Un retraitement avec le pembrolizumab est autorisé chez les personnes :

- ayant présenté une réponse complète ou partielle, ou une stabilisation de la maladie, selon les critères iRECIST, au moment de l'arrêt du traitement à 24 mois;
- et**
- dont le cancer a progressé après l'arrêt de ce traitement.

*Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer du poumon.*

### **Cancer du rein en deuxième intention de traitement** (mars 2017)

#### Nivolumab

- en monothérapie, pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes :
  - dont le cancer a progressé malgré l'administration d'au moins un traitement anti-angiogénique,
  - et**
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

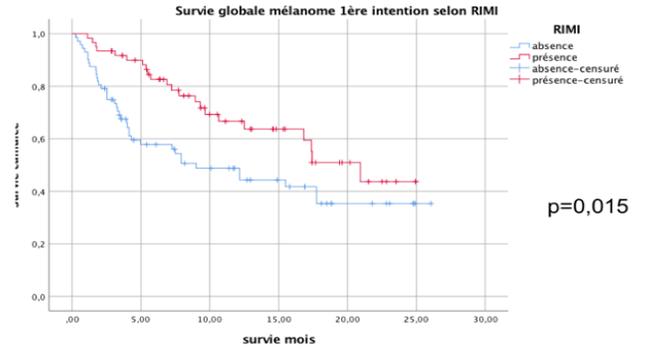
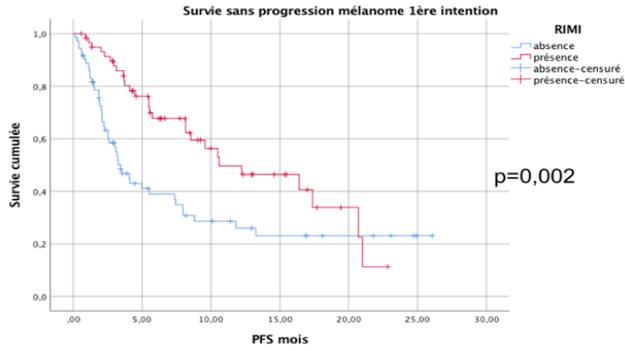
### **Carcinome épidermoïde de la tête et du cou** (février 2018)

#### Nivolumab

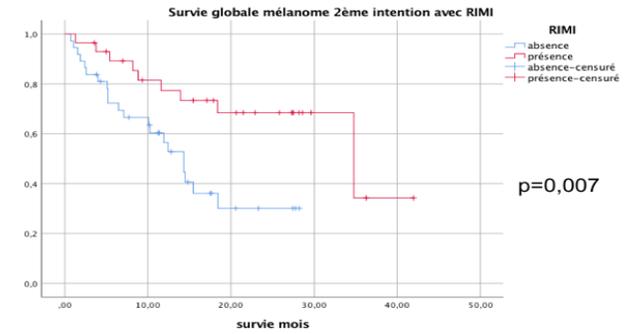
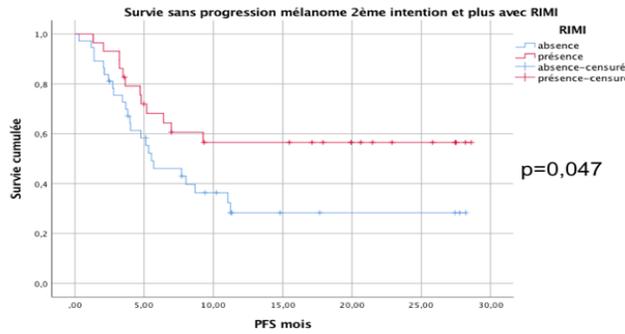
- en monothérapie, pour le traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou à un stade métastatique ou localement avancé, sans possibilité de traitement local à visée curative, chez les personnes :
  - dont la maladie a progressé pendant ou dans les 6 mois suivant la dernière dose de chimiothérapie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

# ANNEXE 6 IMPACT DES RIMI SUR L'EFFICACITÉ DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

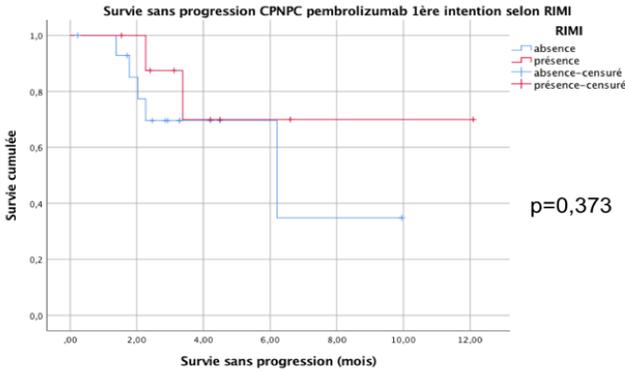
## Impact des RIMI sur la SSP et la SG lors du traitement de 1<sup>re</sup> intention du MÉLANOME



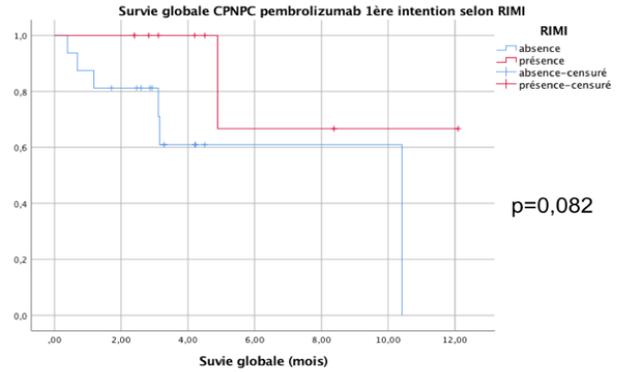
## Impact des RIMI sur la SSP et la SG lors du traitement de 2<sup>e</sup> intention et plus du MÉLANOME



**Impact des RIMI sur la SSP et la SG lots du traitement de 1<sup>re</sup> intention du CPNPC au PEMBROLIZUMAB**

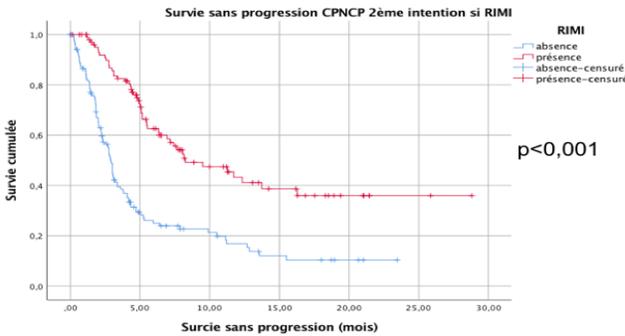


Non atteinte vs 6,210 mois

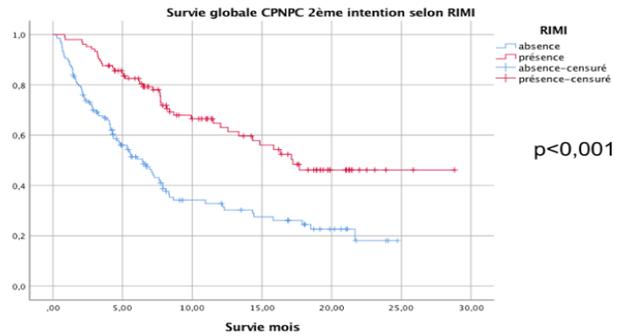


Non atteinte vs 10,415 mois

**Impact des RIMI sur la SSP et la SG lors du traitement de 2<sup>e</sup> intention et plus du CPNPC**

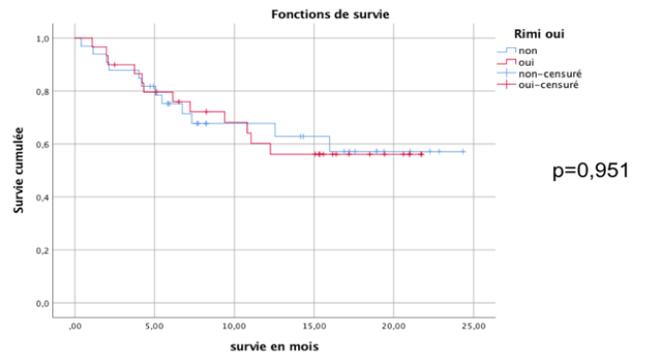
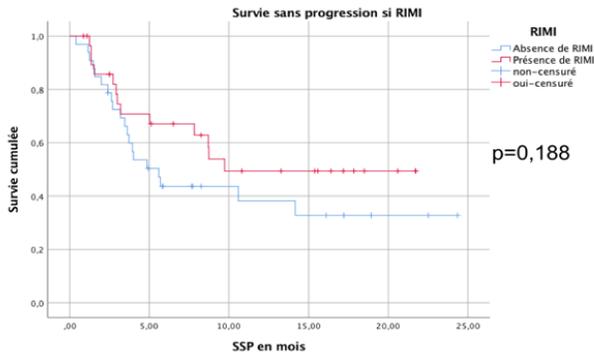


Survie sans progression médiane  
8,247 mois vs 2,891 mois



Survie médiane 17,216 mois vs 6,44 mois

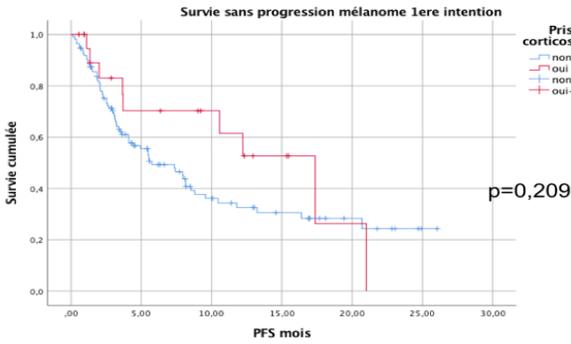
Impact des RIMI sur la SSP et la SG lors du traitement de 2<sup>e</sup> intention et plus du cancer du rein au NIVOLUMAB



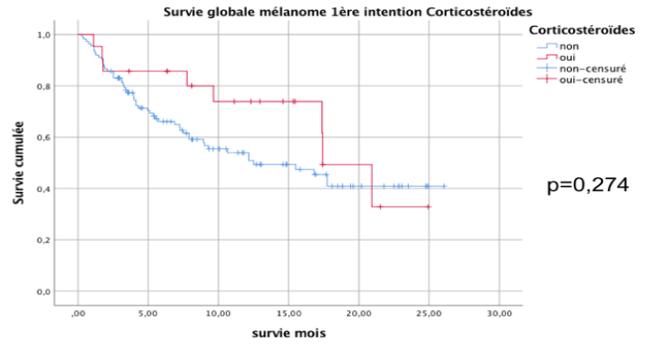
Survie sans progression médiane 9,725 mois vs 5,585 mois    Survie médiane non atteinte

# ANNEXE 7 IMPACT DE L'USAGE DES CORTICOSTÉROÏDES SUR L'EFFICACITÉ DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

## Impact des corticostéroïdes sur la SSP et la SG lors du traitement de 1<sup>re</sup> intention du MÉLANOME

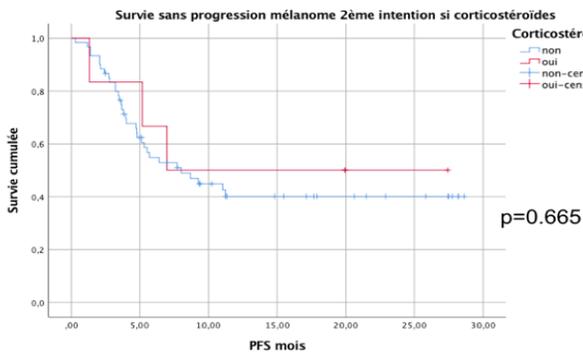


Survie sans progression médiane 17,38 mois vs 5,750 mois

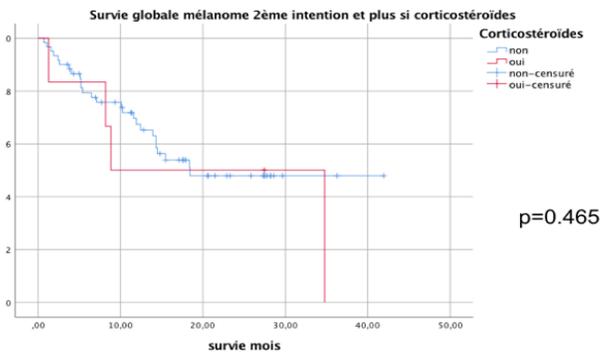


Survie médiane 17,413 mois vs 12,516 mois

## Impact des corticostéroïdes sur la SSP et la SG lors du traitement de 2<sup>e</sup> intention et plus du MÉLANOME

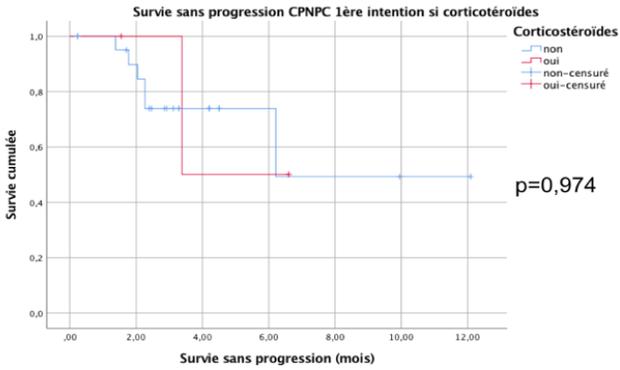


Survie sans progression médiane 6,965 vs 8,016 mois

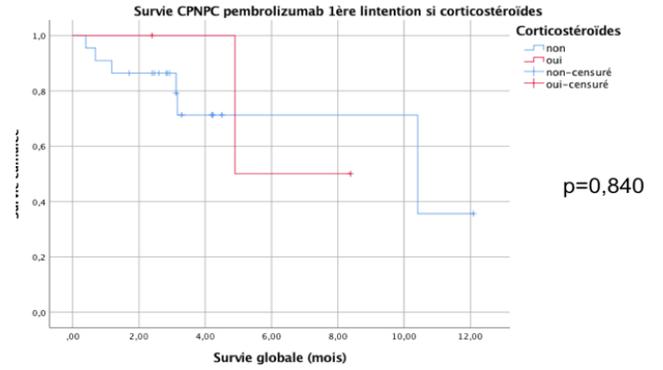


Survie médiane 8,837 mois vs 18,430 mois

Impact des corticostéroïdes sur la SSP et la SG lors du traitement de 1<sup>re</sup> intention du CPNPC au PEMBROLIZUMAB

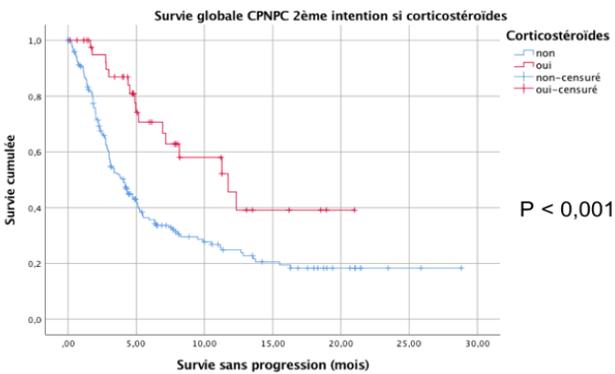


3,384 mois (oui) vs 6,210 mois (non)

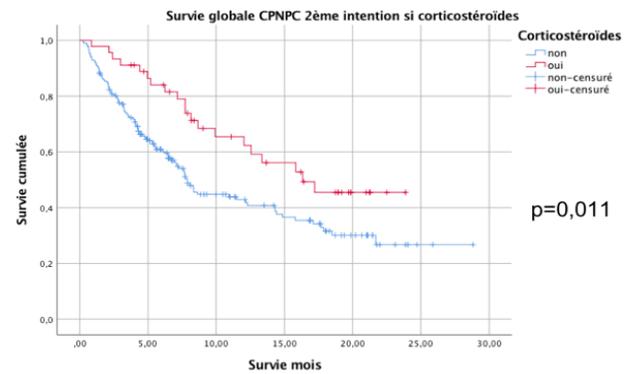


4,895 mois (oui) vs 10,415 mois (non)

Impact des corticostéroïdes sur la SSP et la SG lors du traitement de 2<sup>e</sup> intention et plus du CPNPC



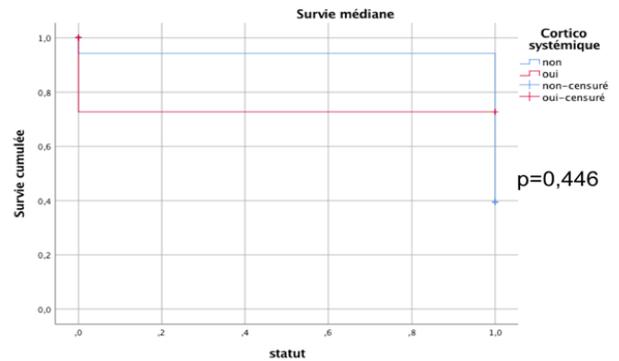
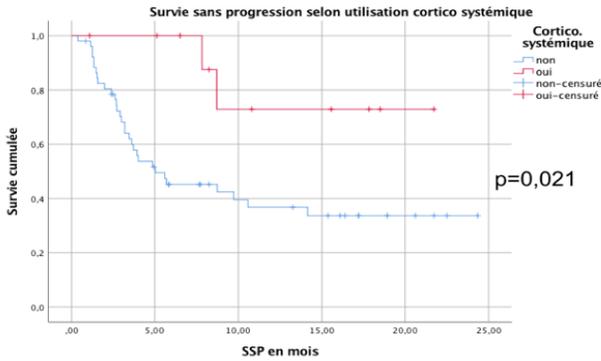
11,729 mois vs 4,074 mois



16,329 mois vs 7,885 mois

1

Impact des corticostéroïdes sur la SSP et la SG lors du traitement de 2<sup>e</sup> intention et plus du cancer du rein au NIVOLUMAB



PFS non atteinte vs 5,027 mois