



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

ANALYSE DESCRIPTIVE DE L'UTILISATION DU PEMBROLIZUMAB DANS LE TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION DU CANCER MÉTASTATIQUE DU POUMON NON À PETITES CELLULES CHEZ LES PATIENTS QUI PRÉSENTENT UN PD-L1 \geq 50 % DANS LES CHU DU QUÉBEC

PROGRAMME DE GESTION
THÉRAPEUTIQUE DES
MÉDICAMENTS

Rapport d'analyse descriptive

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



Centre universitaire
de santé McGill

McGill University
Health Center



Centre hospitalier
de l'Université de Montréal



CHU Sainte-Justine
Centre hospitalier
de l'Université de Montréal



Centre intégré
universitaire de santé
et de services sociaux
de l'Estrie - Centre
hospitalier universitaire
de Sherbrooke

Québec

Approuvé par le PGTm le 25 mars 2022

AVIS

Les recommandations formulées dans ce document au regard d'un médicament donné sont conformes à l'information scientifique disponible au moment de la publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour objectif de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du Programme de gestion thérapeutique des médicaments (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'usage 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 février de l'année 2022. 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

RÉSUMÉ	5
SECTION 1	Description de l'étude	10
SECTION 2	But et questions de recherche	12
	2.1 Question décisionnelle	12
	2.2 Questions d'évaluation.....	12
SECTION 3	Méthodologie d'évaluation	13
SECTION 4	Description de la population à l'étude	15
SECTION 5	Résultats – Efficacité	21
	5.1 Traitement.....	21
	5.2 Survie sans progression et survie globale	22
SECTION 6	Résultats – Innocuité et réactions indésirables à médiation immunitaire	28
SECTION 7	Résultats – Analyses de sous-groupes	32
	7.1 Survie des patients qui ont reçu ou non la dose recommandée par la monographie	32
	7.2 Survie des patients qui répondaient ou non aux critères de l'INESSS au moment de l'amorce du traitement	34
	7.3 Patients atteints d'une maladie auto-immune.....	37
	7.4 Patients qui ont reçu moins de trois mois de traitement.....	39
	7.5 Autres analyses de sous-groupes	42
	7.6 Survie des patients en fonction du score PD-L1.....	42
	7.7 Survie des patients ayant reçu de la radiothérapie pour une maladie oligométastatique	42
	7.8 Survie des patients qui présentaient un cancer de stade 4A ou 4B à l'amorce du traitement	42
SECTION 8	Résultats – Impact économique de la dose selon le poids jusqu'à un maximum de 200 mg	43
SECTION 9	Analyse et commentaires	44
SECTION 10	Conclusion et recommandations	50
SECTION 11	Auteurs et réviseurs	52
SECTION 12	Bibliographie et références	53
ANNEXE 1	Autres analyses de sous-groupe	55

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AD	Analyse descriptive
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
AMM	Autorisation de mise en marché
CHU	Centre hospitalier universitaire
CPNPC	Cancer du poumon non à petites cellules
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EI	Effet indésirable
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
IC95 %	Intervalle de confiance à 95 %
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IPCI	Inhibiteur du point de contrôle immunitaire
NA	Non atteinte
ND	Non disponible
NSP	Ne sait pas
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAR	Polyarthrite rhumatoïde
PD-1	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PD-L1	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PGTM	Programme de gestion thérapeutique des médicaments
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RIMI	Réaction indésirable à médiation immunitaire
RRI	Rapport de risque instantané (Hazard ratio)
SC	Santé Canada
SG	Survie globale
S/O	Sans objet
SSP	Survie sans progression

RÉSUMÉ

CONTEXTE

Au Québec, on estime à environ 9 000 le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon par année. Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) est le type de cancer du poumon le plus répandu parmi ceux de l'appareil respiratoire.¹ Près de la moitié des patients reçoivent leur diagnostic alors que le cancer est déjà à un stade métastatique², alors que l'état d'un nombre important de ceux qui ont leur diagnostic à un stade précoce évoluera éventuellement vers une maladie métastatique. Parmi les patients dont la maladie évoluera vers un stade métastatique, environ de 23 à 28 % auront un niveau de PD-L1 tumoral de 50 % ou plus.^{3,4}

Dans le passé, les patients atteints d'un CPNPC avancé (non résécable ou métastatique) avaient une survie médiane de 8 à 12 mois.^{5,6} Au cours de la dernière décennie, nous avons constaté un accroissement du nombre de médicaments issus de nouvelles approches thérapeutiques efficaces, comme les thérapies ciblées et l'immunothérapie. Ces traitements ont amélioré considérablement les résultats cliniques, laissant espérer une diminution de la mortalité chez la population atteinte.⁷⁻⁹ Avant l'arrivée de l'immunothérapie, le pronostic de survie à 5 ans des patients était de 15 % pour l'ensemble des cancers du poumon, au maximum de 10 % pour les stades 4A et à peu près nul pour les stades 4B.¹⁰

Le pembrolizumab a été approuvé au Québec, à l'automne 2017, pour traiter le CPNPC avancé en première intention chez les patients qui présentent un score de PD-L1 $\geq 50\%$ sur la base des résultats de l'étude KEYNOTE-024. Cet essai à répartition aléatoire de phase III a montré une survie sans progression (SSP) médiane de 10,3 mois (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %]: 6,7 à non atteinte [NA]) pour le pembrolizumab par rapport à six mois (IC95 %: 4,2-6,2) pour la chimiothérapie, avec un rapport de risque instantané (RRI) (*hasard ratio*) pour la progression de la maladie ou le décès de 0,50 (IC95 %: 0,37-0,68; $p < 0,001$).⁷ Dans l'étude de suivi à cinq ans de KEYNOTE-024, la survie globale (SG) médiane était de 26,3 mois (IC95 %: 18,3 à 40,4) dans le groupe pembrolizumab versus 13,4 mois (IC95 %: 9,4-18,3) dans le groupe chimiothérapie avec un RRI de 0,62 (IC95 %: 0,48-0,81), et ce, malgré le fait que 66 % des patients qui avaient été traités initialement par chimiothérapie pouvaient recevoir le pembrolizumab ou un autre inhibiteur du point de contrôle immunitaire (IPCI) à la suite de la progression de leur cancer malgré leur traitement initial.¹¹ Un autre essai clinique, KEYNOTE-042, a étudié le pembrolizumab dans le traitement de première intention du CPNPC avec un score PD-L1 $\geq 1\%$. Dans le sous-groupe de patients avec PD-L1 $\geq 50\%$, la SSP médiane était de 7,1 mois (IC95 %: 5,9-9,0) dans le groupe pembrolizumab versus 6,4 mois (IC95 %: 6,1-6,9) dans le groupe qui recevait la chimiothérapie et un RRI pour la SG de 0,69 (IC95 %: 0,56-0,85 ; $P = 0,0003$).¹²

Le but de cette analyse descriptive (AD) était d'étudier et de comparer la population réelle traitée dans les centres hospitaliers universitaires (CHU) du Québec à la population incluse dans les essais cliniques. La population traitée dans cette AD diffère potentiellement de celle des essais cliniques, de sorte que l'impact sur l'efficacité du pembrolizumab en première intention de traitement du CPNPC, peut être remis en question. Une première AD réalisée par le PGTM en 2019¹³ avait permis de décrire l'utilisation des anti-PD-1 (pembrolizumab et nivolumab) dans un contexte de vie réelle dans différents types de cancer. Cependant, l'administration du pembrolizumab en première intention de traitement du CPNPC venait tout juste d'être approuvée au moment de la collecte de données et le PGTM n'avait répertorié que 25 patients qui l'avaient reçu pour cette indication. Les données de ces patients, tant sur le plan de la SSP que sur celui de la SG, étaient donc trop fragmentaires et immatures.

Enfin, il est important de mentionner que les molécules d'immunothérapie concernées sont associées à des coûts considérables, surtout que la dose recommandée actuellement dans la monographie du pembrolizumab

correspond à celle qui aurait initialement été proposée à un patient de 100 kg traité pour un mélanome ou un cancer du poumon en deuxième intention selon les premières autorisations du produit – le coût d’acquisition, à la dose de 200 mg, est de 8 800\$ par dose toutes les trois semaines. À l’automne 2018, le PGTM publiait un rapport qui recommandait l’utilisation d’un dosage de pembrolizumab en fonction du poids du patient jusqu’à une dose maximale de 200 mg dans toutes les indications, y compris le traitement de première intention du CPNPC.¹⁴ Cette mesure a été mise en application progressivement dans les établissements de santé à compter de l’été 2017 jusqu’à la fin de l’année 2018.

MÉTHODOLOGIE D’ÉVALUATION

Une analyse rétrospective permettant d’évaluer l’efficacité et l’innocuité du pembrolizumab en monothérapie dans le traitement de première intention du CPNPC dans un contexte de vie réelle a été menée dans les quatre CHU du Québec. Les patients étudiés devaient avoir reçu au moins une dose de pembrolizumab pour traiter un CPNPC métastatique présentant un score PD-L1 de 50 % ou plus entre le 1er novembre 2017 et le 31 octobre 2019. Ils ont été suivis jusqu’au 29 février 2020 inclusivement. La collecte rétrospective des données a été effectuée au cours de l’été 2020 à partir de l’information trouvée dans le dossier médical de ces patients.

RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

Au total, 279 patients ont reçu du pembrolizumab pour l’indication visée dans l’un des quatre CHU du Québec au cours de la période à l’étude.

- *Analyse de survie* : Lorsqu’on compare cette population à celles 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:
 - Après un suivi médian de 7,53 mois, 76 patients (27,2 %) recevaient toujours un traitement actif avec le pembrolizumab, alors que 203 patients avaient cessé le traitement – 100 pour progression de la maladie, 44 des suites d’une réaction indésirable à médiation immunitaire (RIMI) ou d’un autre effet indésirable (EI), 25 en raison d’un décès avant une progression documentée au dossier, 13 à la suite d’une décision personnelle et 21 pour d’autres raisons.
 - Au cours de la période à l’étude, le nombre moyen de cycles reçus par l’ensemble des patients s’élevait à 9,1 avec un écart-type de 8,5. Le nombre médian de cycles était de six (intervalle interquartile de 2 à 13). Les patients ont reçu au minimum un seul cycle et un nombre maximal de 36 cycles. Il est à noter que quatre patients ont reçu le pembrolizumab durant plus de 24 mois; un seul d’entre eux a reçu 36 cycles, dépassant le nombre maximal de 35 cycles de trois semaines permis selon les critères de la Régie de l’assurance maladie du Québec (RAMQ).
 - La SSP et la SG médiane de la population à l’étude ont été estimées à 9,4 mois (IC 95 %: 6,6 – 11,2) et à 17,3 mois (IC95 %: 12,9 – NA). La SSP à 24 mois est estimée à 29,4 %, alors que la SG à 24 mois est estimée à 42 %.
 - A titre de comparaison, les survies sans progression et globale médiane de l’étude KEYNOTE-024 étaient respectivement de 10,3 mois (IC 95 %: 6,7 – NA)⁷ et de 26,3 mois (IC 95 %: 18,3 – 40,4)¹¹, alors que celles du sous-groupe de patients avec un score PD-L1 \geq 50 % de KEYNOTE-042 étaient respectivement de 7,1 mois (IC 95 %: 5,9 – 9,0) et de 20 mois (IC95 %: 15,4 – 24,9).¹²
- *Critères d’utilisation* : Les critères de remboursement du pembrolizumab à la Liste des médicaments – Établissements sont : en monothérapie, pour le traitement en première intention du cancer du poumon non à petites cellules 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 ALK; et
- dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 50 %; et
- dont le statut de performance selon l'échelle de performance du Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) est de 0 ou 1; et
- dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables.

La très grande majorité des patients répondaient aux deux premiers critères (respectivement 260 patients; 93,2 % et 276 patients; 98,9 %). Par contre, seulement 75 % des patients étaient conformes au critère du statut de performance selon l'ECOG qui devait être de 0 ou 1 au début des traitements avec le pembrolizumab (211 patients; 75,6 %). Parmi les patients qui ne répondaient pas au critère du score ECOG, on compte 17 patients (6,1 %) pour lesquels ce score n'était pas clairement inscrit au dossier. En ce qui concerne le critère des métastases cérébrales, selon l'information au dossier, 249 (89,2 %) des patients étaient conformes à ce critère. En regroupant cette information, il est possible de conclure que 173 patients (62 %) répondaient à tous les critères requis conformément à la liste des médicaments disponibles en établissement de la RAMQ et que 93 patients supplémentaires (33,3 %) répondaient à trois des quatre critères. Par contre, le critère du statut de performance selon l'ECOG est plutôt restrictif (score nécessaire de 0-1 comme dans l'étude KEYNOTE-024) et il a été observé que les patients qui avaient un score entre 1 et 2 répondaient sensiblement de la même façon au traitement que les patients ayant un score de 0 à 1 (Figures 9 et 10 à la page 36).

- *Dose fixe ou selon le poids* : Conformément aux recommandations du PGTM en septembre 2018¹⁴ – et selon l'avis subséquent de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) publié en septembre 2020¹⁵ –, 230 patients, soit 82,4 % de la population, ont commencé leur traitement en recevant la dose de pembrolizumab de 2 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 200 mg (dorénavant référée dans ce document comme la dose selon le poids) et 49 patients (17,6 %) ont reçu la dose fixe de 200 mg comme recommandé par la monographie du produit. Même si le nombre de patients qui ont reçu une dose fixe est faible, cette étude a permis d'observer, comme il est possible de le constater dans les figures 1 et 2 et à la page 25 et dans la régression de Cox (avec un RRI = 0,97; IC95 % : 0,61 - 1,53), que les patients qui ont reçu la dose ajustée à leur poids jusqu'à un maximum de 200 mg n'ont pas eu des résultats de survie inférieurs à ceux des patients qui ont reçu la dose fixe de 200 mg toutes les trois semaines.
- *Facteurs pronostiques* : Un modèle de régression univariée de Cox a été réalisé à partir des patients étudiés. Cette analyse a permis de déterminer que le fait d'avoir un score ECOG plus grand que 2, un poids inférieur à 50 kg, un stade de la maladie plus avancé (4B vs 4A) ainsi que la présence de métastases cérébrales non traitées ou instables au moment d'amorcer le traitement étaient des facteurs prédictifs d'une évolution défavorable. Ces patients étaient traités significativement moins longtemps que les autres patients de la population étudiée et décédaient plus précocement.
- *Courte durée de traitement* : Un total de 113 patients (40,5 % de la population) ont reçu quatre cycles ou moins de pembrolizumab (administré toutes les trois semaines), soit l'équivalent de moins de douze semaines de traitement. En comparant les caractéristiques des patients qui ont reçu plus de quatre cycles de traitement aux caractéristiques de ceux qui ont reçu quatre cycles et moins, on constate qu'un score ECOG plus grand que 2 (11 des 14 patients qui avaient un score ECOG supérieur à 2) et la présence de métastases cérébrales instables ou non traitées (7 des 10 patients avaient des métastases cérébrales non traitées ou instables) sont des facteurs défavorables qu'on a observé en plus grand nombre chez les patients ayant reçu quatre cycles ou moins de traitement. À ces caractéristiques, on peut également ajouter la présence d'une maladie auto-immune (15 des 25 patients qui avaient une maladie auto-immune ont reçu quatre cycles ou moins) et le fait d'avoir une maladie métastatique de stade 4B à l'amorce du traitement – 24 des 40 patients de stade 4B ont reçu quatre cycles ou moins.
- *Traitements subséquents*: Parmi les 203 patients qui ont cessé le traitement avec le pembrolizumab, 56 (27,6 %) ont reçu une ou plusieurs intentions de traitement de chimiothérapie subséquentement, y

compris trois reprises de traitement avec le pembrolizumab. La grande majorité des traitements subséquents était constituée d'une combinaison de sels de platine avec la gemcitabine ou avec le pémétréxed. Un petit nombre de patients ont reçu soit du docétaxel, de la vinorelbine ou de la gemcitabine en monothérapie, et deux patients ont reçu une thérapie ciblée. Parmi les trois patients chez qui un second traitement avec le pembrolizumab a été repris, deux n'ont reçu qu'un seul cycle avant de cesser définitivement le traitement et un patient a reçu deux cycles. Le traitement de ce dernier était toujours en cours au 29 février 2020.

- *Antécédent de maladie auto-immune* : Comme observé dans l'AD réalisée par le PGTM en 2019¹³, un suivi particulier doit être fait auprès des patients qui présentent un antécédent de maladie auto-immune. Dans notre cohorte, 25 patients (9 % de la population globale) avaient un antécédent de maladie auto-immune au moment de commencer leur traitement par le pembrolizumab. En proportion, davantage de ces patients ont dû interrompre leur traitement par le pembrolizumab comparativement à la population globale en raison d'une RIMI. En effet, 11 des 25 patients atteints d'une maladie auto-immune ont subi une RIMI (44 %) par rapport à 67 sur 254 patients sans maladie auto-immune (26,4 %). Chez les patients qui avaient un antécédent de maladie auto-immune, une RIMI a été rapportée comme principale raison de l'arrêt des traitements chez sept (28 %) des 25 patients, alors qu'une telle réaction a été rapportée comme principale raison de l'arrêt des traitements chez 34 (13,4 %) des 254 patients sans antécédent de maladie auto-immune. De plus, 15 de ces 25 patients (60 %) ont reçu quatre cycles de traitement ou moins.
- *Impact économique* : Un des objectifs de l'étude était également de mesurer l'impact économique de l'application de la dose selon le poids de la personne traitée jusqu'à la dose maximale de 200 mg toutes les trois semaines. Pour ce faire, nous avons calculé la dose totale réellement reçue par chacun des patients et l'avons comparée à la dose totale théorique que chacun aurait dû recevoir s'il avait été traité avec la dose fixe de 200 mg à chacun des cycles. Pour les patients qui avaient changé de la dose fixe à la dose selon le poids en cours de traitement, nous avons calculé la dose totale reçue en tenant compte du nombre de cycles à la dose de 200 mg et du nombre de cycles avec la dose selon le poids. Le prix d'acquisition du pembrolizumab étant demeuré constant tout au long de la période étudiée, au coût de 4 400 \$ par fiole de 100 mg (prix en date du 17 février 2022), la somme de 16 462 820 \$ a été nécessaire pour traiter les 279 patients plutôt que les 22 255 200 \$ qui auraient été déboursés si tous ces patients avaient été traités avec la dose fixe de pembrolizumab, soit une économie de 5 792 380 \$. Cela équivaut à 26 % du coût total théorique qui aurait été nécessaire si tous les patients avaient été traités avec la dose fixe. Une économie de près d'un million de dollars supplémentaire aurait pu être réalisée si la modalité avait été appliquée plus tôt, si 49 des patients à l'étude (17,6 %) n'avaient pas reçu la dose fixe de pembrolizumab et si les rares patients qui avaient été traités avec une dose de plus de 200 mg en raison de leur poids n'avaient reçu que 200 mg.

Avis du comité scientifique du PGTM

À la lumière des résultats obtenus pour la population traitée par le pembrolizumab pour un cancer métastatique du poumon non à petites cellules, le PGTM recommande:

- De documenter au dossier médical les caractéristiques liées au patient ou à la maladie qui soutiennent l'amorce, l'interruption ou l'arrêt définitif du traitement. Les résultats de cette analyse démontrent l'absence, dans plusieurs dossiers, de documentation sur le statut de performance (ECOG) et le stade de la maladie à l'amorce du traitement.
- De sensibiliser les cliniciens aux critères à favoriser lors de la sélection des patients et de veiller à ce que le score ECOG de ces patients soit évalué rigoureusement et consigné tout au long du traitement :
 - Bien que seuls les patients avec un statut ECOG de 0 à 1 soient admissibles au pembrolizumab, il pourrait être raisonnable, selon les données recueillies dans cette analyse, d'offrir le traitement à certains patients ciblés qui ont un score ECOG entre 1 et 2, selon leurs caractéristiques individuelles.
 - Par contre, comme les résultats de l'analyse démontrent qu'un statut selon l'ECOG supérieur à 2 ainsi que la présence de métastases cérébrales non traitées ou instables au moment d'amorcer le traitement étaient des facteurs prédictifs d'une évolution défavorable, le pembrolizumab ne devrait pas être administré à ces patients.
- De sensibiliser les cliniciens à la survenue des RIMI, particulièrement de grades 3 et 4, chez l'ensemble des patients et notamment ceux qui présentent une condition auto-immune préalable. En effet, l'incidence de ces réactions indésirables et d'arrêts précoces en raison d'une RIMI a été plus importante chez ces patients que chez ceux qui ne présentaient pas de maladie auto-immune à l'amorce des traitements par le pembrolizumab.
- D'utiliser une dose de pembrolizumab selon le poids du patient jusqu'à un maximum de 200 mg ou de 400 mg selon la fréquence d'administration du traitement (toutes les trois ou six semaines). En concordance avec les avis du PGTM et ceux de l'INESSS publiés au cours des dernières années, les données sur l'efficacité tirées de cette analyse relative à l'usage d'une dose selon le poids ne semblent pas inférieures à celles associées à la dose fixe administrée dans le cadre des études pivots.

SECTION 1 DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

Le cancer du poumon est un des cancers les plus courants et des plus mortels avec plus de 2,2 millions de nouveaux diagnostics et près de 1,8 million de décès associés par an dans le monde. En 2020, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le cancer du poumon occupait la première place en termes de mortalité avec 1,796 million de décès estimés par an (hommes = 1,188 million de décès estimés par an et femmes = 0,6 million de décès estimés par an), et il était deuxième en termes d'incidence avec 2,2 millions de nouveaux cas estimés (hommes = 1,435 million de cas estimés par an et femmes = 700 000 cas estimés par an), ce qui représente 11,4 % de tous les nouveaux cas de cancer.²

Au Québec, on estime à environ 9 000 le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon par année. Le CPNPC est le type de cancer du poumon le plus répandu parmi les cancers de l'appareil respiratoire.¹ Près de la moitié des patients reçoivent leur diagnostic alors que le cancer est déjà à un stade métastatique, alors qu'un nombre important des patients dont le diagnostic a été établi à un stade précoce évolueront éventuellement vers une maladie métastatique. Parmi les patients dont l'état évoluera vers un stade métastatique, environ 23 à 28 % auront un niveau de PD-L1 tumoral de 50 % ou plus.^{3,4}

Dans le passé, les patients atteints d'un CPNPC avancé (non résécable ou métastatique) avaient une survie médiane de 8 à 12 mois.^{5,6} Au cours de la dernière décennie, nous avons constaté un accroissement du nombre de nouveaux médicaments issus de nouvelles approches thérapeutiques efficaces, comme les thérapies ciblées et l'immunothérapie. Ces traitements ont amélioré considérablement les résultats cliniques, laissant espérer une diminution de la mortalité chez cette population.⁷⁻⁹ Avant l'arrivée de l'immunothérapie, le pronostic de survie à 5 ans des patients était de 15 % pour l'ensemble des cancers du poumon, alors qu'il était au maximum de 10 % pour les cancers de stade 4A et à peu près nul pour ceux de stade 4B.¹⁰

Le pembrolizumab a été approuvé pour le traitement du CPNPC avancé en première intention chez les patients qui présentent un score de proportion de tumeurs PD-L1 ≥ 50 %, au cours de l'automne 2017 au Québec, sur la base des résultats de KEYNOTE-024. Cet essai à répartition aléatoire de phase III a montré une SSP médiane de 10,3 mois (IC95 % : 6,7 à NA) pour le pembrolizumab par rapport à six mois (IC95 % : 4,2-6,2) pour la chimiothérapie, avec un RRI pour la progression de la maladie ou le décès de 0,50 (IC95 % : 0,37-0,68; $p < 0,001$).⁷ La SG médiane était de 26,3 mois (IC95 % : 18,3-40,4) dans le groupe pembrolizumab versus 13,4 mois (IC95 % : 9,4-18,3) dans le groupe chimiothérapie avec un RRI de 0,62 (IC95 % : 0,48-0,81).¹¹ Un autre essai, KEYNOTE-042, a étudié le pembrolizumab pour le traitement en première intention du CPNPC avec un score PD-L1 ≥ 1 %. Dans le sous-groupe de patients avec PD-L1 ≥ 50 %, la SSP médiane était de 7,1 mois (IC95 % : 5,9-9,0) dans le groupe pembrolizumab versus 6,4 mois (IC95 % : 6,1-6,9) dans le groupe qui recevait la chimiothérapie et un RRI pour la SG de 0,69 (IC95 % : 0,56-0,85; $P = 0,0003$).¹² L'impact le plus significatif des traitements par immunothérapie est la survie à long terme de certains patients. Ainsi, la survie à 5 ans des patients dans l'étude KEYNOTE-024 était de 32 % dans le groupe pembrolizumab et de 16 % dans le groupe chimiothérapie.¹¹

Ces résultats confirment l'avantage du pembrolizumab en première intention pour le traitement du CPNPC avancé. Cependant, il existe peu de données sur son utilisation dans la pratique clinique dans un contexte de vie réelle en termes d'innocuité et d'efficacité en dehors du cadre des essais cliniques.

Le but de cette AD était d'étudier et de comparer les résultats obtenus dans un contexte de vie réelle de la population traitée dans les CHU du Québec aux résultats obtenus dans les essais cliniques. La population traitée dans cette AD diffère potentiellement de celle des essais cliniques, de sorte que l'impact sur l'efficacité du pembrolizumab en première intention de traitement du CPNPC, peut être remis en question. De plus, près de 70 % des patients inclus dans les études pivots ont présenté une réaction indésirable à un moment ou l'autre

dans leur traitement (tous grades : 63-73,4 % et grades 3 et 4 : 8-9,7 %).^{11,12} Cette AD a permis également de vérifier comment cela se traduisait dans un contexte de vie réelle. Une première AD réalisée par le PGTM en 2019¹³ avait permis de décrire l'utilisation des anti-PD-1 (pembrolizumab et nivolumab) dans un contexte de vie réelle pour traiter différents types de cancer, mais l'utilisation du pembrolizumab en première intention de traitement du CPNPC venait tout juste d'être approuvée et le PGTM n'avait répertorié, à ce moment-là, que 25 patients qui avaient reçu du pembrolizumab pour cette indication. Les données sur ces patients, tant au niveau de la SSP que de la SG, étaient trop fragmentaires et immatures au moment de la première collecte pour permettre d'en tirer des conclusions.

Enfin, il est important de mentionner que les traitements d'immunothérapie sont associés à des coûts considérables, surtout quand la dose recommandée actuellement dans la monographie du pembrolizumab correspond à la dose qui aurait initialement été proposée à un patient de 100 kg traité pour un mélanome ou un cancer du poumon en deuxième intention selon les premières autorisations du produit – le coût d'acquisition, à la dose de 200 mg, est de 8 800 \$ par dose toutes les trois semaines. À l'automne 2018, le PGTM publiait un rapport qui recommandait l'utilisation d'un dosage de pembrolizumab en fonction du poids du patient jusqu'à une dose maximale de 200 mg dans toutes les indications, y inclus le traitement de première intention du CPNPC.¹⁴ Cette mesure a été mise en application progressivement dans les établissements de santé à compter de l'été 2017 jusqu'à la fin de l'année 2018. Il est à noter que l'INESSS a également évalué l'utilisation de doses en fonction du poids jusqu'à une dose maximale pour le pembrolizumab et le nivolumab et qu'il a publié les mêmes conclusions en septembre 2020.¹⁵

SECTION 2 BUT ET QUESTIONS DE RECHERCHE

Cette étude s'inscrit dans un processus d'assurance de la qualité de l'acte dont l'étape finale consiste à la diffusion des résultats et la mise en place d'interventions cliniques afin d'assurer l'usage optimal de ce médicament.

2.1 Question décisionnelle

Quelles sont les données sur l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab administré en première intention de traitement du CPNPC métastatique pour les patients dont la tumeur exprime un PD-L1 $\geq 50\%$ dans un contexte de vie réelle au Québec durant la période d'intérêt?

2.2 Questions d'évaluation

Quelle est la conformité aux critères de l'INESSS pour l'utilisation du pembrolizumab en monothérapie en traitement de première intention du CPNPC au stade métastatique ?

Les critères de l'INESSS sont les suivants :

- la tumeur ne présente pas de mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ou un réarrangement du ALK;
- le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 50 %;
- le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;
- les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables.

Quel est le pourcentage de prescription d'une dose personnalisée en fonction du poids (c.-à-d. dose en mg par kg jusqu'à un maximum de 200 mg toutes les trois semaines) par rapport à une dose fixe (200 mg)?

Y a-t-il une différence concernant la réponse entre les patients qui ont reçu la dose fixe par rapport à ceux qui ont reçu la dose personnalisée en fonction du poids et à ceux qui ont changé de l'une à l'autre en cours de traitement?

Quelles sont les RIMI occasionnant des retards ou des interruptions dans les traitements par le pembrolizumab et comment sont-elles prises en charge?

Y a-t-il eu des cas de retraitement par le pembrolizumab – second épisode de traitement par le pembrolizumab à la suite d'un arrêt, tel qu'approuvé par la RAMQ?

Quelles sont les économies réalisées dans l'ensemble des quatre CHU par l'administration d'une dose de pembrolizumab personnalisée en fonction du poids, comme recommandé par le PGTM ?

SECTION 3 MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION

Devis de recherche

Il s'agit d'une étude rétrospective. Une liste de l'ensemble des patients de chacun des quatre CHUs qui ont reçu le pembrolizumab en monothérapie pour le traitement en première intention du CPNPC a été établie à partir des logiciels de saisie d'ordonnances de la pharmacie.

Population

Tout patient de l'un des quatre CHU ayant amorcé un traitement par le pembrolizumab et qui a reçu au moins une dose dans l'indication visée entre le 1^{er} novembre 2017 et le 31 octobre 2019. Les patients inclus ont été suivis jusqu'au 29 février 2020 inclusivement.

Période de collecte

La collecte de données a été effectuée au cours de l'été ou de l'automne 2020, selon le CHU.

Collecte de données

À partir du logiciel utilisé pour la saisie d'ordonnances par les départements de pharmacie, une liste de tous les patients traités avec du pembrolizumab de chacun des CHU du PGTM a été établie. Par la suite, chaque patient a été évalué pour s'assurer qu'il satisfaisait aux critères d'inclusion à l'étude et qu'il ne présentait aucun critère d'exclusion. La collecte de données rétrospective a été effectuée à partir du dossier patient électronique. Les données confidentielles, qui ont été codées et anonymisées, ont été enregistrées dans un fichier Excel. La clé permettant de concilier l'information avec les patients était conservée dans un autre fichier. Le coordonnateur PGTM de chaque site était chargé de superviser la collecte de données.

Analyse

Des statistiques descriptives ont été employées afin de représenter les patients à l'étude. Les caractéristiques recueillies lors de la revue des dossiers sont présentées dans un tableau sous forme de moyennes, médianes (variables continues) et de proportions (variables discrètes). L'efficacité a aussi été évaluée à partir de statistiques descriptives. En ce qui concerne l'efficacité, la SG et la SSP, elles sont visualisées grâce à des courbes de Kaplan-Meier. Les analyses statistiques et les courbes présentées ont été réalisées à l'aide du logiciel R (v4.3.3) (2021).

Enfin, les résultats obtenus pour notre population ont été comparés à ceux des études pivots de phase III KEYNOTE-024 et KEYNOTE-042 qui ont mené à l'approbation du pembrolizumab dans le traitement de première intention du CPNPC ainsi qu'à deux études observationnelles (PEMBREIZH et cohorte de l'Alberta).

Aspects éthiques et confidentialité

Cette étude rétrospective a été approuvée par le Comité d'éthique à la recherche du CIUSSS de l'Estrie - CHUS.

Les mesures suivantes ont été prises pour assurer la confidentialité des données des patients inclus dans l'étude :

- Le nom et les données personnelles de chaque patient ont été dénominalisés et sont conservés dans des fichiers sécurisés par mot de passe; ils ne sont accessibles qu'aux chercheurs du CHU où ces patients ont été traités.
- Les données recueillies, les analyses statistiques et les résultats complets n'ont été accessibles qu'aux chercheurs de l'étude et à un statisticien pour permettre l'analyse des données.
- Lors de l'étude, les données ont été conservées dans les ordinateurs du CHU des chercheurs, qui ont veillé à ce que personne d'autre n'ait accès à ces données, soit par l'utilisation personnelle unique de l'équipement et par la protection par code de sécurité.
- Ce protocole de recherche n'a eu aucun impact négatif sur les soins aux patients. L'analyse des données permettra de réévaluer la pratique actuelle afin d'offrir des soins cliniques optimaux.
- Les résultats de l'étude pourront faire l'objet d'une présentation lors de conférences scientifiques et/ou d'une publication future. Les participants ne seront pas identifiables lors de cette diffusion.

Le protocole complet de l'étude est disponible au :

http://pgtm.org/documentation/FSW/Protocole%20AD%20pembrolizumab_final.pdf

SECTION 4 DESCRIPTION DE LA POPULATION À L'ÉTUDE

Entre le 1er novembre 2017 et le 31 octobre 2019, un total de 279 patients ont été sélectionnés. Ils avaient reçu du pembrolizumab pour le traitement en première intention du CPNPC avec un niveau de PD-L1 supérieur ou égal à 50 % dans un des quatre CHU adulte du Québec. De ce nombre, 129 patients étaient des hommes (46,2 %) et 150 des femmes (53,8 %). L'âge moyen et médian au début du traitement était tous les deux de 68 ans et l'écart allait de 34 à 94 ans, l'écart interquartile était de 62 à 74 ans et 123 patients (44,1 %) étaient âgés de 70 ans ou plus. Le poids moyen des patients était de 68,3 kg, et 75,6 % des patients avaient un score ECOG de 0 ou 1 (tableau 1).

Un total de 262 patients, soit 93,9 % des participants, étaient soit des fumeurs actifs (84 patients; 30,1 %) ou d'anciens fumeurs (178 patients; 63,8 %). Seuls neuf patients n'avaient jamais fumé et étaient considérés comme des non-fumeurs. Finalement, nous avons été incapables de déterminer le statut tabagique de huit patients de façon rétrospective à partir de l'information présente dans leur dossier numérisé.

La très grande majorité des patients avaient une maladie métastatique au début du traitement par le pembrolizumab. En effet, 244 patients (87,5 %) étaient dans cette situation et, de ce nombre, 41 avaient une maladie métastatique de stade 4A et 40 une maladie de stade 4B. Par contre, l'information relative à la distinction du stade de la maladie (4A vs 4B) n'a pas été trouvée dans le dossier de 163 patients qui avaient une maladie métastatique. Il est à noter qu'il aurait été probablement possible de le faire en convertissant le score de la classification TNM (habituellement inscrit au dossier) vers le stade, mais l'exercice n'a pas été réalisé au moment de la collecte. Trente-cinq patients avaient une maladie autre que métastatique au moment de commencer le traitement; tous ces patients avaient une maladie de stade III pour laquelle il était impossible d'administrer un traitement de chimio-radiothérapie concomitante.

Dans cette cohorte, 208 patients ont présenté un cancer de type adénocarcinome (74,6 %) et 62 patients un cancer de type épidermoïde (22,2 %). Chez neuf patients (3,2 %), le sous-type histologique de la maladie n'a pu être trouvé lors de la revue des notes au dossier électronique.

Un total de 197 patients (70,6 %) n'avaient pas de métastases cérébrales au début du traitement par le pembrolizumab, alors qu'elles étaient présentes chez 63 patients (22,6 %). De ce nombre, 52 patients avaient reçu un traitement de radiothérapie et les métastases pouvaient être jugées stables, alors que les métastases de 10 patients n'avaient pas été traitées et/ou ne pouvaient être jugées stables à l'amorce du traitement par le pembrolizumab. Pour un patient qui avait des métastases cérébrales, il n'a pas été possible de déterminer si celles-ci avaient été traitées ou non et si elles étaient stables au moment d'amorcer le traitement. Finalement, l'information relative à la présence ou non de métastases cérébrales n'a pu être retracée dans le dossier de 19 patients.

Sur les 279 patients à l'étude, 243 (87,1 %) recevaient un traitement pour une maladie métastatique de novo, alors que 36 patients (12,9 %) avaient reçu auparavant un diagnostic ainsi qu'un traitement pour un CPNPC à un stade plus précoce.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population (n = 279) à l'amorce du traitement par le pembrolizumab

	Nombre brut de patients	%
Sexe		
Homme	129	46,2
Femme	150	53,8
Âge		
Moyen \pm écart-type	68,1 \pm 8,5	
Médian	68	
Écart (Min – Max)	34 - 94	
Écart interquartile	62 - 74	
Patients de 70 ans ou plus	123	44,1%
Poids (kg)		
Moyen \pm écart-type	68,3 \pm 16,6	
Médian	67	
Écart (Min – Max)	32 - 127	
Écart interquartile	56 - 80	
ECOG		
	Nombre brut de patients	%
0	66	23,7
0-1	17	6,1
1	128	45,9
1-2	13	4,7
2	24	8,6
2-3	1	0,4
3	10	3,6
3-4	3	1,1
4	0	-
Inconnu / NSP	17	6,1
Maladie auto-immune		
Oui	25	9,0
Non	254	91,0
Statut tabagique		
Fumeur actif	84	30,1
Ancien fumeur	178	63,8
Non-fumeur	9	3,2
NSP/Info non trouvée	8	2,9

	Nombre brut de patients	%
Stade de la maladie		
Métastatique (stade IV)	244	87,5
4A	41	14,7
4B	40	14,3
NSP/Info non trouvée	163	58,4
Stade III sans possibilité de chimio-radiothérapie concomitante	35	12,5
Histologie		
Adénocarcinome	208	74,6
Épidermoïde	62	22,2
NSP/Info non trouvée	9	3,2
Score PD-L1		
Positif $\geq 50\%$	276	98,9
Positif, mais $< 50\%$	2	0,7
Négatif	0	-
NSP / Info non trouvée	1	0,4
Métastases cérébrales		
Absence	197	70,6
Présence	63	22,6
Traitées et stables	52	18,6
Non traitées et/ou instables	10	3,6
NSP si traitées ou non	1	0,4
NSP/Info non trouvée	19	6,8
Traitement antérieur pour un CPNPC à un stade plus précoce		
Oui	36	12,9
Non	243	87,1

Abréviation : NSP - Ne sait pas

Sur les 279 patients, 25 personnes (9 %) présentaient une maladie auto-immune avant de commencer le traitement. De ce nombre, dix avaient une maladie arthritique (polyarthrite rhumatoïde (PAR) /Arthrite/polymyalgia rheumatica), huit souffraient d'hypothyroïdie, de goître ou de la maladie de Graves, cinq de psoriasis, deux de lupus, un de sclérodémie et un de colite ulcéreuse (tableau 2). Selon l'analyse des dossiers, deux patients étaient atteints de deux maladies auto-immunes.

Tableau 2 : Patients qui présentaient une maladie auto-immune à l'amorce du traitement par le pembrolizumab

Maladie auto-immune	Nombre de patients *
PAR /Arthrite/polymyalgia rheumatica	10
Hypothyroïdie / Goître /Maladie de Graves	8
Psoriasis	5
Lupus	2
Sclérodémie	1
Colite ulcéreuse	1

* Deux patients étaient atteints de deux maladies auto-immunes différentes.

Des tests moléculaires ont été faits chez les patients atteints d'un cancer de type adénocarcinome. Une recherche du statut mutationnel n'a pas été nécessaire chez les 62 patients atteints d'un cancer épidermoïde (donc recherche applicable à 217 patients de notre cohorte – tableau 3). La recherche de la mutation génétique ROS1 s'est ajoutée à la pratique clinique durant la période à l'étude, ce qui explique que chez plusieurs patients (n = 125, soit 44,8 %) l'information relative à cette mutation n'est pas inscrite au dossier.

Tableau 3 : Statut mutationnel des tumeurs à l'amorce du traitement par le pembrolizumab

Mutation		Nombre brut de patients	%
EGFR	Absence	199	71,3
	Présence	1	0,4
	NSP / Info non trouvée	17	6,1
	S/O (re : épidermoïde)*	62	22,2
ALK	Absence	210	75,3
	Présence	0	-
	NSP / Info non trouvée	7	2,5
	S/O (re : épidermoïde)*	62	22,2
ROS1	Absence	90	32,3
	Présence	2	0,7
	NSP / Info non trouvée	125	44,8
	S/O (re : épidermoïde)*	62	22,2

*La recherche de mutation n'est pas nécessaire chez les patients atteints d'un cancer épidermoïde

Abréviations : S/O – sans objet; NSP – Ne sait pas

Comme rapporté au tableau 1, sur les 279 patients, 276 présentaient une tumeur exprimant le PD-L1 dans 50 % ou plus des cellules au moment d'entreprendre le traitement par le pembrolizumab. De ce nombre, 61 avaient un PD-L1 de 100 %, 94 avaient un score de PD-L1 compris entre 75 et 99 % et 96 avaient un score entre 50 et 74 %.

Pour 25 patients, il était inscrit au dossier que les tumeurs présentaient un score supérieur ou égal à 50 %, mais la valeur exacte n'était pas indiquée. Deux patients avaient un score de PD-L1 positif, mais inférieur à 50 %, et l'information relative au niveau de PD-L1 n'a pu être trouvée dans un seul dossier (tableau 4).

Tableau 4 : Score PD-L1 de la maladie à l'amorce du traitement

PD-L1	Nombre brut de patients	%
≥ 50 %	276	98,9
100 %	61	21,9
75 – 99 %	94	33,7
50 – 74 %	96	34,4
NSP/Info non trouvée	25	9,0
Positif, mais < 50 %	2	0,7
NSP / Info non trouvée	1	0,4

Abréviation : NSP – Ne sait pas

Au Québec, le pembrolizumab est inscrit et remboursé selon la liste des médicaments disponibles en établissements de la RAMQ 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.

Dans notre population, comme il est possible de le voir au tableau 5, la très grande majorité des patients répondaient aux deux premiers critères (respectivement 260 patients, 93,2 %; et 276 patients, 98,9 %). Par contre, seuls les trois quarts des patients étaient conformes au critère du statut de performance selon l'ECOG qui devait être de 0 ou de 1 au début des traitements par le pembrolizumab (211 patients, 75,6 %). Parmi les patients qui ne répondaient pas au critère du score ECOG, on compte 17 patients (6,1 %) pour lesquels ce score n'était pas clairement inscrit au dossier (tableau 1). En ce qui concerne le critère des métastases cérébrales, selon l'information au dossier, 249 patients (89,2 %) étaient conformes à ce critère. En regroupant cette information (tableau 6), il est possible de conclure que 173 patients (62 %) répondaient à tous les critères requis conformément à la Liste des médicaments – Établissements de la RAMQ et que 93 patients supplémentaires (33,3 %) répondaient à trois des quatre critères.

Tableau 5 : Conformité aux critères de la RAMQ pour l'utilisation du pembrolizumab

Critère	Nombre brut de patients	%
La tumeur ne présente pas de mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK	260	93,2
Le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 50 %	276	98,9
Le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1	211	75,6
Absence de métastases cérébrales ou si présence de métastases au système nerveux central, elles sont traitées et stables	249	89,2

Tableau 6 : Patients traités par le pembrolizumab conformément aux critères de la RAMQ

Critère	Nombre brut de patients	%
Patients répondant à tous les critères	173	62,0
Patients répondant à 3 des 4 critères	93	33,3
Patients répondant à 2 des 4 critères	12	4,3
Patients répondant à 1 des 4 critères	1	0,4

SECTION 5 RÉSULTATS – EFFICACITÉ

5.1 Traitement

En date du 29 février 2020 (date de la fermeture de l'étude), la durée du suivi médian des patients était de 7,53 mois (suivi moyen de 9,07 mois avec un écart-type de 7,25 mois). Le temps de suivi le plus court a été de 0,03 mois (ce patient est décédé le lendemain de sa première dose) et le temps de suivi le plus long de 26,84 mois. L'intervalle interquartile (25 % et 75 % des patients) se situait entre 2,65 mois et 14,19 mois.

Au cours de la période à l'étude, le nombre moyen de cycles de traitement reçus s'élevait à 9,1 avec un écart-type de 8,5. Le nombre médian de cycles pour tous les patients était de six (intervalle interquartile de 2 à 13). Les patients ont reçu au minimum un seul cycle de traitement et un nombre maximal de 36 cycles (tableau 7). Il est à noter que quatre patients ont reçu le pembrolizumab durant plus de 24 mois; un seul d'entre eux a reçu 36 cycles, dépassant le nombre maximal de 35 cycles de trois semaines permis dans l'étude clinique.

Tableau 7 : Nombre de cycles de pembrolizumab reçus au 29 février 2020 pour l'ensemble de la population

Nombre de cycles reçus	
Moyen ± écart-type	9,1 ± 8,5
Médian	6
Écart (Min – Max)	1 - 36
Écart interquartile	2 - 13

À la suite des recommandations du PGTM en septembre 2018 (et de l'avis subséquent de l'INESSS publié en septembre 2020), 230 patients, soit 82,4 % de la population à l'étude, ont commencé leur traitement en utilisant la dose de pembrolizumab de 2 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 200 mg et 49 patients (17,6 %) ont reçu la dose de 200 mg (dose fixe) comme recommandé par la monographie du produit. Sur les 49 patients qui ont commencé avec la dose fixe, la dose de 13 patients a été changée pour la dose selon le poids (26,5 % de 49 patients), alors que 34 patients ont conservé la dose fixe tout au long de leur traitement avec le pembrolizumab (69,4 % de 49 patients). Deux patients qui avaient commencé avec la dose fixe n'ont reçu qu'un seul cycle de médicament (tableaux 8 et 9). Le nombre de cycles reçus avant le changement vers la dose selon le poids variait entre 1 et 30. Aucun patient qui avait amorcé son traitement avec une dose selon le poids n'a changé pour recevoir la dose fixe. Trente patients qui avaient commencé avec la dose selon le poids n'ont reçu qu'un seul cycle de médicament.

Tableau 8 : Dose de pembrolizumab administrée à l'amorce du traitement

Dose utilisée	Nombre brut de patients	%
Dose fixe (200 mg)	49	17,6
Dose selon poids jusqu'à un maximum de 200 mg	230	82,4

Tableau 9 : Patients qui ont commencé avec la dose fixe et ont changé pour dose selon poids (n=49)

Changement de dose	Nombre brut de patients	%
Oui	13	26,5
Non	34	69,4
S/O*	2	4,1

*Deux patients ont reçu un seul cycle pendant la période de collecte

Abréviation : S/O - Sans objet

5.2 Survie sans progression et survie globale

À la fin de la période de suivi au 29 février 2020, 76 patients (27,2 %) recevaient toujours le pembrolizumab, alors que 203 patients avaient cessé leur traitement de première intention avec ce médicament. De ce nombre, 118 étaient décédés (42,3 %) et 77 patients (27,6 %) étaient toujours en vie et recevaient ou non un autre traitement contre leur cancer. Par ailleurs, huit patients ont été perdus au suivi, dont six pendant que leur traitement était toujours actif (voir tableau 10) et deux à la suite de l'arrêt du pembrolizumab.

Tableau 10 : Statut des patients à la fin de la période de suivi (29 février 2020) pour l'ensemble de la population

	Nombre brut de patients	%
Traitement en cours	76	27,2
Décès	118	42,3
Pembrolizumab cessé, patient en vie – Avec ou sans traitement subséquent	77	27,6
Perte au suivi	8	2,9

Les raisons de l'arrêt du traitement par le pembrolizumab ont été répertoriées dans le tableau 11. À la fin de la période de collecte, comme mentionné précédemment, 76 patients (27,2 %) étaient encore en traitement actif avec le pembrolizumab. Cent patients (35,8 %) avaient cessé en raison d'une progression de la maladie, 44 (15,8 %) en raison d'effets indésirables du traitement (RIMI ou non). Vingt-cinq patients (9 %) sont décédés au cours des trois semaines suivant leur dernier cycle de pembrolizumab – ils étaient donc encore « officiellement » en traitement. Treize patients (4,7 %) ont décidé d'arrêter leur traitement après concertation avec leur médecin traitant sans que la maladie ait progressé ou en raison d'EI, un patient (0,4 %) a cessé après avoir obtenu une rémission complète de la maladie, six patients ont été perdus au suivi avant l'arrêt officiel de leur traitement et 14 patients (5 %) ont cessé pour diverses autres raisons.

Tableau 11 : Raisons de l'arrêt du traitement par le pembrolizumab

		Nombre brut de patients	%
Traitement initial en cours		76	27,2
Traitement cessé		203	72,8
Raison de l'arrêt du traitement :			
El ou RIMI	Progression de la maladie	100	35,8
	El ou RIMI	44	15,8
Décès	Décès en cours de traitement	25	9,0
Décision du patient	Décision du patient	13	4,7
Réponse complète au traitement	Réponse complète au traitement	1	0,4
Autres	Autres	14	5,0
Perte au suivi	Perte au suivi	6	2,2

Abbréviations : El – effets indésirables; RIMI - réaction indésirable à médiation immunitaire

Parmi les autres raisons de l'arrêt du pembrolizumab, notons : transfert en soins palliatifs avec dégradation de l'état général sans progression franche du cancer (situation répertoriée chez au moins sept patients), découverte d'une maladie auto-immune non diagnostiquée à l'amorce du pembrolizumab, découverte d'une mutation de l'EGFR après l'amorce du traitement par le pembrolizumab (une erreur de laboratoire avait initialement conclu à une absence de mutation et le traitement avait été changé pour géfitinib), détérioration progressive de l'état général après le début du traitement par le pembrolizumab et arrêt en vue d'une chirurgie colorectale (le traitement a repris après le 29 février 2020). Enfin, les raisons de l'arrêt du traitement n'ont pas été spécifiées pour deux patients.

Parmi les 203 patients qui ont cessé le traitement par le pembrolizumab, 57 (28,1 %) ont reçu une ou plusieurs lignes de traitements de chimiothérapie subséquemment, y compris trois reprises de traitement par le pembrolizumab. Cent trente-quatre patients n'ont reçu aucun traitement subséquent (66 %) et l'information n'a pu être retracée pour douze patients (5,9 %). La grande majorité des traitements subséquents était constituée d'une combinaison de sels de platine avec soit la gemcitabine ou le pémétréxed. Un petit nombre de patients ont reçu soit du docétaxel, de la vinorelbine ou de la gemcitabine en monothérapie (tableau 12). Parmi les trois patients chez qui un second traitement par le pembrolizumab a été entrepris, deux n'ont reçu qu'un seul cycle avant de cesser définitivement et un a reçu deux cycles. Le traitement de ce dernier patient était toujours en cours au 29 février 2020.

Tableau 12 : Nature des traitements anticancéreux subséquents reçus (n=70)

Protocoles reçus	Nombre brut de patients	%
Sel de platine/gemcitabine	15	21,4
Sel de platine/pémétréxed	35	50,0
Autre	17	24,3
Docétaxel	8	11,4
Vinorelbine	4	5,7
Gemcitabine	3	4,3
Crizotinib*	1	1,4
Géfitinib**	1	1,4
Reprise pembrolizumab	3	4,3

*Crizotinib chez patient avec mutation ROS1

**Géfitinib pour patient avec mutation ALK

Les survies sans progression et globale médianes de la population à l'étude sont estimées à 9,4 mois (IC95 % : 6,6 – 11,2) et à 17,3 mois (IC95 % : 12,9 – NA) (figures 1 et 2). La SSP à 24 mois est estimée à 29,4 % tel que rapporté au tableau 13, alors que la SG à 24 mois est estimée à 42 % tel que rapporté au tableau 14.

Tableau 13 : Survie sans progression en fonction du temps

	Survie sans progression (%)	Intervalle de confiance 95 %
6 mois	57,4	51,8 % - 63,7 %
12 mois	41,7	35,9 % - 48,6 %
18 mois	31,2	25,0 % - 39,0 %
24 mois	29,4	22,8 % - 37,8 %

Tableau 14 : Survie globale en fonction du temps

	Survie globale (%)	Intervalle de confiance 95 %
6 mois	70,1	64,8 % - 75,9 %
12 mois	59,1	53,1 % - 65,7 %
18 mois	49,5	42,7 % - 57,3 %
24 mois	42,0	33,1 % - 53,4 %

Figure 1 : Survie sans progression de la population étudiée (n=279)

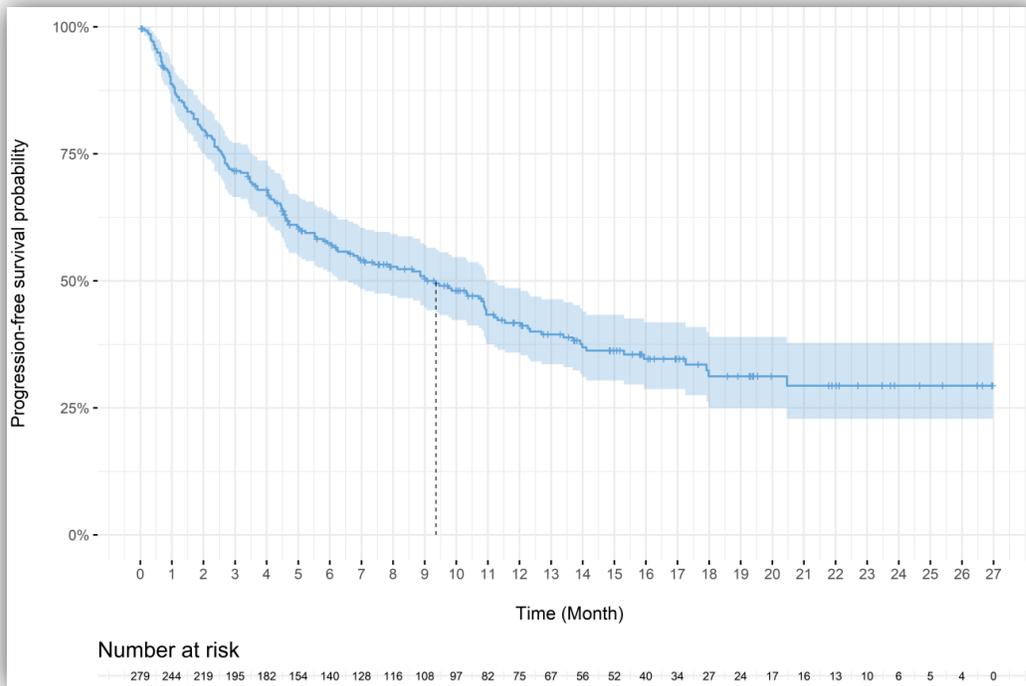
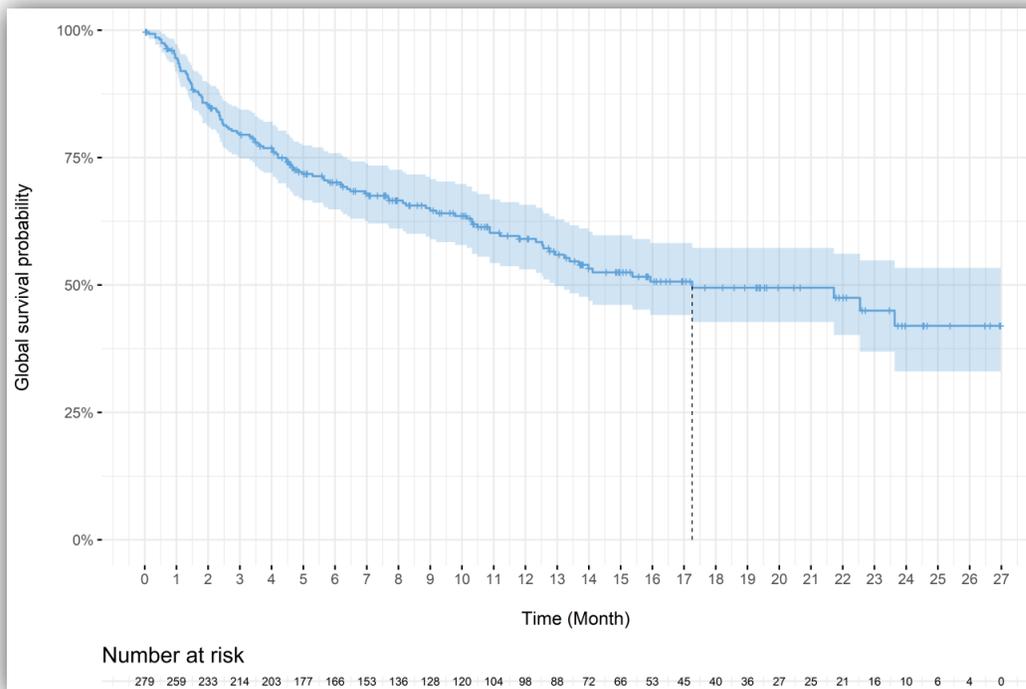


Figure 2 : Survie globale de la population étudiée (n=279)



Une régression de Cox a été effectuée afin de déterminer si l'une ou l'autre des variables présentées par le patient pouvait avoir une incidence sur sa réponse au traitement ou sur sa survie, soit : le sexe, le statut tabagique (non-fumeur vs fumeur actif vs fumeur ancien), le score ECOG au moment d'amorcer le traitement (plus petit ou égal à 2 vs plus grand que 2), la présence de métastases cérébrales non traitées ou instables ainsi que la présence ou non d'une maladie auto-immune. Il a également été possible de vérifier si le fait d'avoir reçu la dose fixe ou la dose en fonction du poids jusqu'à un maximum de 200 mg avait un impact sur la SG des patients.

À partir du modèle de régression de Cox, il a été possible de déterminer que le fait d'avoir un score ECOG plus grand que 2, une maladie plus avancée (4B vs 4A), ainsi que des métastases cérébrales non traitées ou instables au moment d'amorcer le traitement étaient des facteurs prédictifs d'une évolution défavorable et que les patients concernés étaient statistiquement traités moins longtemps que les autres patients de la population étudiée et décédaient plus précocement (tableau 15).

Concernant la SG, les patients qui recevaient la dose selon le poids avaient un RRI de décès 0,97 fois plus élevés que celui des individus qui recevaient la dose fixe. On ne peut pas conclure à une différence statistiquement significative ($p = 0,88$). En ajustant selon les différents facteurs de confusion (sexe, statut tabagique, ECOG et maladie auto-immune), cet effet est toujours non significatif.

Tableau 15 : Régression de Cox univariée et impact sur la survie globale

Variables*		RRI			Valeur de P
			Borne inférieure	Borne supérieure	
Dose	Fixe vs selon poids (n = 49 vs n = 230)	0,97	0,61	1,53	0,88
Âge	Moins de 70 vs 70 et plus (n = 156 vs n = 123)	1,02	0,71	1,47	0,91
Sexe	Homme vs femme (n = 129 vs n = 150)	1,02	0,71	1,47	0,92
Poids	50 kg et plus vs moins de 50 kg (n = 246 vs n = 33)	2,61	1,65	4,13	< 0,001
Statut tabagique (n = 271)	Réf. : Non-fumeur				
Fumeur actif	Non-fumeurs vs fumeurs actifs (n = 9 vs n = 84)	1,64	0,51	5,33	0,41
Ancien fumeur	Non-fumeurs vs anciens fumeurs (n = 9 vs n = 178)	1,45	0,46	4,59	0,53
ECOG > 2 (n = 262)	2 et moins vs plus de 2 (n = 248 vs n = 14)	4,11	2,13	7,93	< 0,001
ECOG > 1 (n)	1 et moins vs plus de 1 (n = 211 vs n = 51)	1,34	0,77	2,34	0,07
Métastases cérébrales (n = 259)	Aucune ou traitées vs non-traitées/instables (n = 249 vs n = 10)	2,18	1,01	4,7	0,047
Maladie auto-immune	Non vs Oui (n = 254 vs n = 25)	1,34	0,77	2,34	0,31
Stade de la maladie (n = 81)	4a vs 4b (n = 41 vs n = 40)	2,65	1,26	5,55	0,01
Traitement antérieur pour un CPNPC à un stade plus précoce	Non vs Oui (n = 243 vs n = 36)	0,99	0,58	1,67	0,961
Histologie (n = 270)	Adénocarcinome vs épidermoïde (n = 208 vs n = 62)	1,36	0,90	2,07	0,15

*Si non spécifié (n = 279)

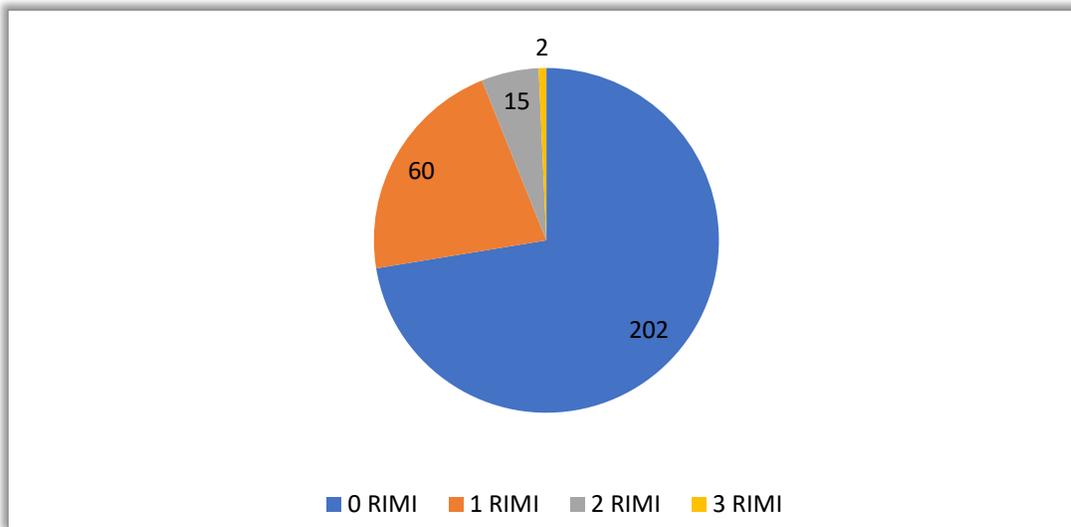
Abréviations : CPNPC – Cancer du poumon non à petites cellules; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; RRI - rapport de risque instantané.

SECTION 6 RÉSULTATS – INNOCUITÉ ET RÉACTIONS INDÉSIRABLES À MÉDIATION IMMUNITAIRE

Durant la période d'observation, parmi les 279 patients étudiés, un total de 96 RIMI qui ont eu pour conséquence l'interruption temporaire ou l'arrêt définitif du traitement par le pembrolizumab ont été répertoriées chez 77 patients (27,6 % de la population) (moyenne de 1,25 RIMI par patient, écart 1 à 3 RIMI). Chez ceux qui avaient subi au moins une réaction indésirable, 47 patients n'ont pas repris les traitements par la suite, et cette réaction a été considérée comme la principale raison de l'arrêt du traitement par le pembrolizumab chez 41 patients (14,7 % de la population totale). Cette différence peut être expliquée par le fait que la maladie de certains patients a progressé pendant l'interruption, que d'autres patients auraient pu reprendre le traitement, mais ont pris la décision d'arrêter les traitements actifs ou encore ils sont décédés durant la période d'arrêt – sans que la RIMI soit la cause directe du décès.

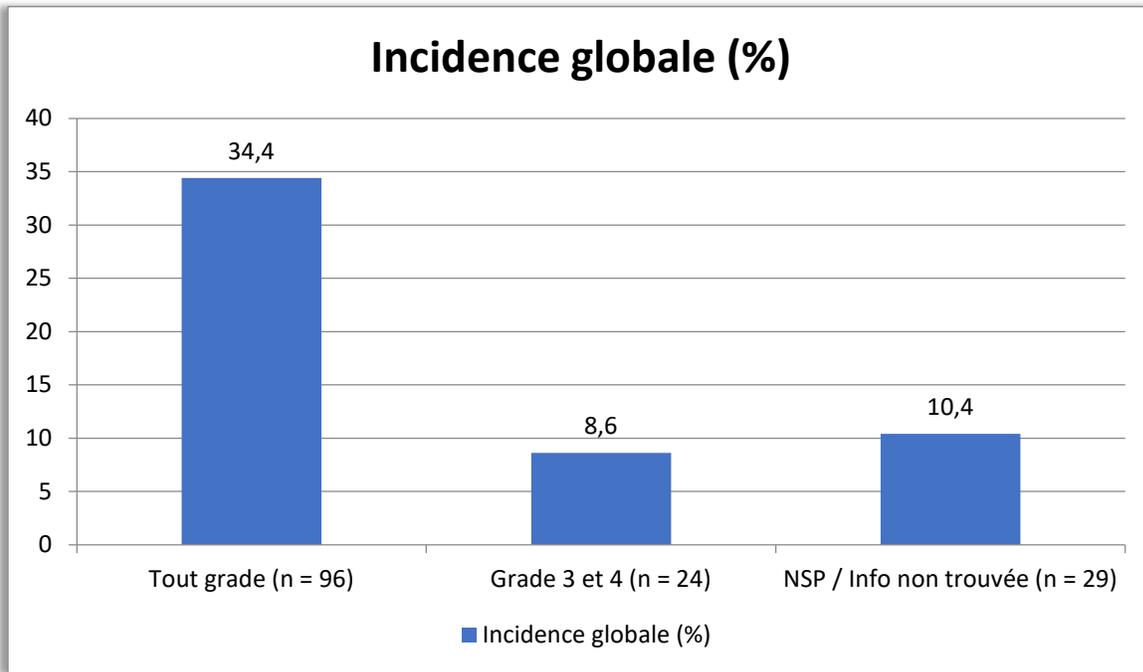
Chez les 37 patients qui ont repris le traitement à la suite d'une première RIMI, 11 patients ont expérimenté une seconde réaction indésirable (RIMI₂) qui a nécessité une interruption temporaire ou un arrêt définitif du traitement. Chez ces patients, neuf n'ont pas repris leur traitement à la suite de leur deuxième épisode de RIMI. Les deux patients qui avaient repris le traitement à la suite de leur deuxième RIMI n'ont pas subi de nouvelle suspension de leur traitement. Pour les deux patients chez qui une troisième RIMI a été rapportée (RIMI₃), un n'avait pas repris les traitements à la suite de sa première réaction indésirable et le second après sa deuxième réaction.

Figure 3 : Nombre de patients qui ont subi une RIMI causant une interruption temporaire ou l'arrêt définitif du traitement



Selon l'information disponible dans les dossiers des patients, il a été possible de déterminer que 24 des 96 RIMI qui ont causé une interruption temporaire ou un arrêt définitif des traitements par le pembrolizumab étaient de grade 3 ou 4, ce qui est cohérent avec la survenue globale de RIMI de grade 3 ou 4 rapportée dans la plupart des études portant sur le pembrolizumab en monothérapie – 8,6 % de RIMI de grades 3 et 4; RIMI de tout grade = 96/279 (34,4 %) (Figure 4).

Figure 4 : Grade des RIMI qui ont causé un arrêt définitif ou une interruption du traitement (n=279)



Abréviation : NSP – Ne sait pas

Tableau 16 : Nombre de patients dont la RIMI a causé l'interruption temporaire ou définitive du traitement

	Nombre brut de patients	%
Arrêt ou interruption temporaire secondaire à une 1 ^{re} RIMI (RIMI 1)	77	
Traitement non repris à la suite d'une RIMI 1 (n = 77)	40 de 77	51,9
Traitement repris à la suite d'une RIMI 1 (n = 77)	37 de 77	48,1
Arrêt ou interruption temporaire secondaire à une 2 ^e RIMI (RIMI 2)	17	
Traitement non repris à la suite d'une RIMI 2 (n = 17)	15 de 17	88,2
Traitement repris suite à RIMI 2 (n = 17)	2 de 17	11,8
Arrêt ou interruption temporaire secondaire à une 3 ^e RIMI (RIMI 3)	2	
Traitement non repris à la suite d'une RIMI 3 (n = 2)	2 de 2	100
Traitement repris à la suite d'une RIMI 3 (n = 2)	0 de 2	

Parmi les 77 patients qui ont dû interrompre leur traitement, 11 (14,3 %) présentaient un antécédent de maladie auto-immune. Une analyse plus détaillée des patients atteints d'une maladie auto-immune est présentée à la section 7.3 à la page 37.

La durée médiane du traitement au moment de la première RIMI (n = 77 patients) était de 15,4 semaines (moyenne de 18,8 semaines). La durée médiane du traitement était respectivement de 27,4 et de 29,5 semaines au moment de la deuxième RIMI (n = 17 patients) et de la troisième (n = 2 patients). Chez les 19 patients qui ont présenté une 2^e ou une 3^e RIMI, huit ont subi une récurrence ou un retour de la réaction indésirable initiale.

Tableau 17 : Type et grade des RIMI qui ont causé l'interruption temporaire ou définitive du traitement

Type de RIMI	Nombre de patients Tout grade	%	Nombre de patients qui ont eu une RIMI de grades 3 et 4	%
Colite et autre toxicité gastro-intestinale	28	10,0	10	3,6
Pneumonite	27	9,8	4	1,4
Toxicité dermatologique	11	3,9	3	1,1
Hépatite	8	2,9	4	1,4
Toxicité musculosquelettique	8	2,9	0	-
Endocrinopathie	4	1,4	1	0,4
Néphrite et toxicité rénale	3	1,1	2	0,7
Toxicité cardiaque	3	1,1	0	-
Autres*	4	1,4	0	-
Total	96	34,4	24	8,6

*Autres RIMI de tout grade: anémie inflammatoire, lupus (2 patients), information non trouvée (1 patient)

Comme il est possible de le constater au tableau 17, les RIMI les plus fréquentes qui ont causé une interruption temporaire ou un arrêt définitif des traitements par le pembrolizumab touchaient surtout le système gastro-intestinal (colites) avec 28 personnes atteintes et le système respiratoire (pneumonites) avec 27, la peau avec 11, le foie et le système musculosquelettique avec 8 personnes chacun.

Tableau 18 : Traitement des RIMI (n = 96 RIMI)

Traitement des RIMI	Nombre brut de RIMI	%
Corticostéroïdes	78	81,8
Immunosuppresseurs	0	-
Corticostéroïdes + immunosuppresseurs	5	5,2
Non traitées / NSP / Info non trouvée	13	13,5

Abréviation : NSP – Ne sait pas

La majorité des RIMI ont été traitées avec des corticostéroïdes et seulement cinq réactions ont nécessité un traitement combiné de corticostéroïdes et d'immunosuppresseurs. Il a été impossible de préciser le traitement

de 13 de ces réactions indésirables (tableau 18). Il faut cependant noter que certaines d'entre elles ont pu être traitées à l'extérieur des CHU où les traitements par le pembrolizumab avaient été reçus, d'où le manque d'information relative à la gestion de ces réactions.

Parmi les 77 patients qui avaient subi une première interruption de leur traitement ou un arrêt définitif en raison d'une RIMI, 37 (47,7 %) ont pu reprendre le traitement par le pembrolizumab après un délai moyen de 1,71 mois (médiane de 1,18 mois). De ce nombre, en excluant les patients qui avaient reçu des corticostéroïdes topiques, 13 recevaient encore des corticostéroïdes au moment de la reprise du traitement – douze patients recevaient de la prednisone et un patient de la dexaméthasone. La dose médiane reçue au moment de reprendre le pembrolizumab, en équivalent prednisone, était de 10 mg par jour. Parmi les 17 patients qui ont subi une seconde interruption du traitement ou un arrêt définitif en raison d'une RIMI, seuls deux patients ont repris le pembrolizumab. Le délai moyen avant de reprendre les traitements était de 1,84 mois – 0,3 mois pour un patient et 3,4 mois pour le second. Sur les deux patients qui recevaient encore des corticostéroïdes, un patient recevait de la prednisone orale et le second du budénoside intrarectal. La dose de prednisone reçue au moment de reprendre le pembrolizumab était de 10 mg par jour.

SECTION 7 RÉSULTATS – ANALYSES DE SOUS-GROUPES

7.1 Survie des patients qui ont reçu ou non la dose recommandée par la monographie

Au moment de l'arrêt du suivi, les patients qui avaient amorcé leur traitement avec une dose fixe avaient eu un suivi médian de 3,78 mois (moyenne de 7,04 mois), alors que ceux qui avaient reçu une dose selon le poids avaient eu un suivi médian de 4,67 mois (moyenne de 6,71 mois). À ce moment, 10 patients (20,4 %) du groupe « dose fixe » recevaient toujours le pembrolizumab contre 66 patients (28,7 %) dans le groupe « dose selon le poids ». Chez 32 patients (65,3 %) du groupe « dose fixe », la maladie avait progressé ou les patients étaient décédés contre 131 patients (57,0 %) du groupe « dose selon le poids ». Comme présenté dans la régression de Cox au tableau 15, le tableau 19 et selon les figures 5 et 6, l'amorce du traitement avec la dose fixe de 200 mg (recommandée par la monographie canadienne) ou la dose selon le poids (comme suggérée par le PGTM et l'INESSS) ne semble pas avoir eu d'impact sur la SSP ou la SG des patients, les courbes de survie de Kaplan-Meier étant relativement superposables. De plus, le taux de RIMI qui avait occasionné un arrêt définitif ou une interruption des traitements étaient également très similaires entre les deux groupes, ce taux étant de 28,6 % dans le groupe de patients qui avaient reçu la dose fixe et de 27,8 % dans le groupe de ceux qui avaient reçu la dose selon le poids.

Tableau 19 : Nombre de cycles de pembrolizumab reçus au 29 février 2020 selon la modalité posologique

Nombre de cycles reçus	Dose fixe (n = 49)	Dose selon poids jusqu'à une dose maximale de 200 mg (n = 230)
Moyen ± écart-type	9,3 ± 9,7	9 ± 8,2
Médian	5	6
Écart (Min – Max)	1 – 36	1 – 34
Écart interquartile	2 – 14	2,25 – 13

Figure 5 : Survie sans progression en fonction de la dose initiale administrée

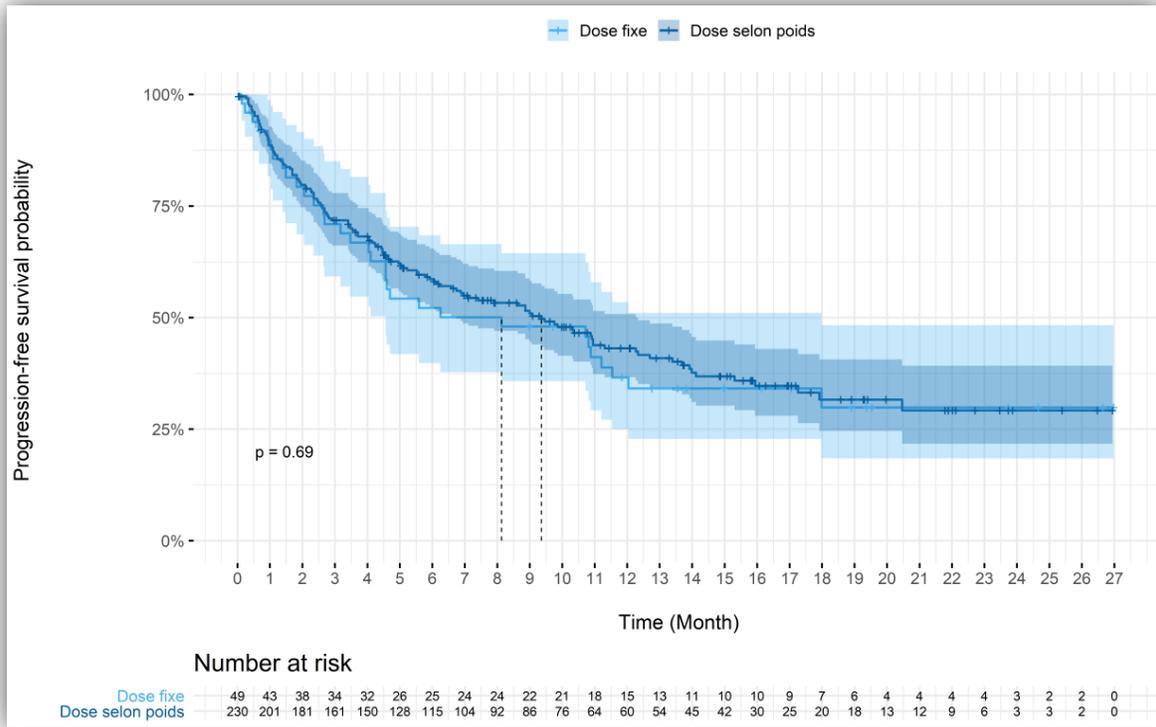
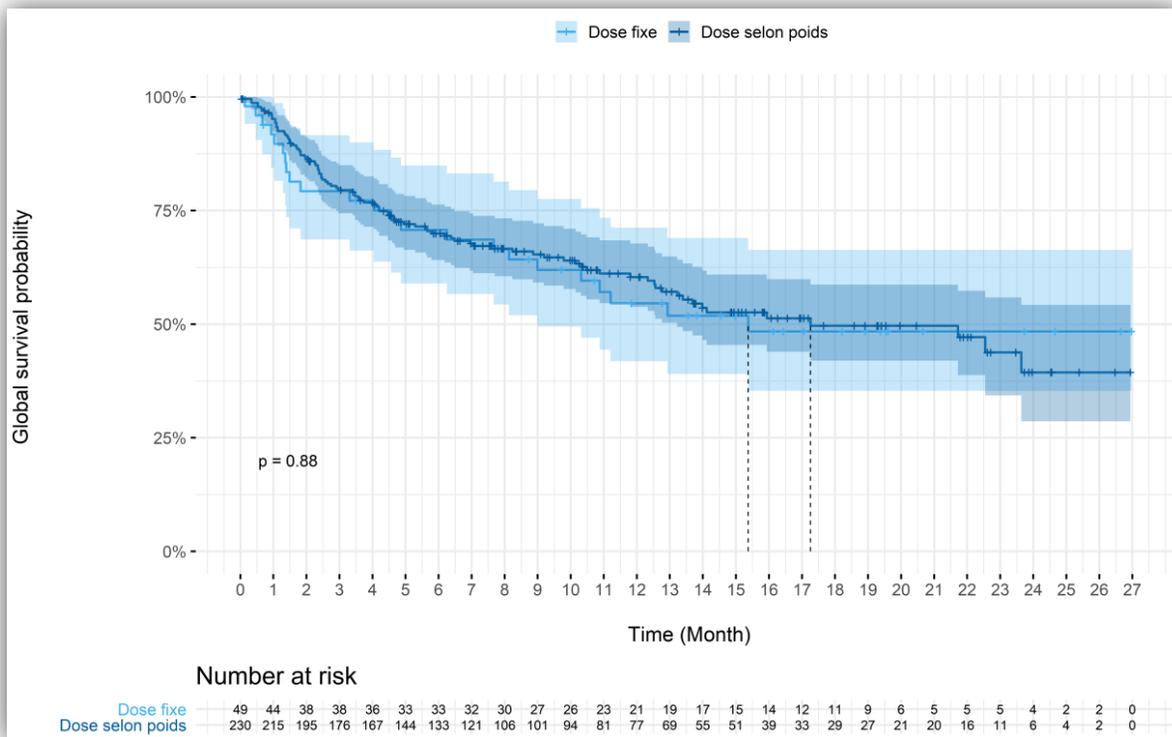


Figure 6 : Survie globale en fonction de la dose initiale administrée



D'autres figures montrant les courbes de survie des patients ayant reçu la dose fixe comparativement à ceux ayant reçu la dose selon le poids jusqu'à un maximum de 200 mg, mais excluant les treize patients qui ont changé de modalité de dose en cours de traitement, sont présentées à l'annexe 1. Les résultats demeurent similaires.

7.2 Survie des patients qui répondaient ou non aux critères de l'INESSS au moment de l'amorce du traitement

Une analyse de sous-groupe comparait le devenir des patients qui répondaient à tous les critères de la RAMQ à celui des patients qui ne répondaient pas à ces quatre critères – voir les critères énumérés au tableau 5. Dans cette analyse, les 173 patients qui répondaient à tous les critères d'utilisation du pembrolizumab (62 % de la population totale) ont eu une SSP de 10,7 mois (IC95 %: 8,1 – 13,7 mois) par rapport à 5,6 mois (IC95 %: 4,0 – 10,9 mois) ($p = 0,058$) (Figure 7). Quoique la différence soit non significative, cette analyse montrait une tendance à une moins bonne SSP pour les patients qui ne répondaient pas à tous les critères. Du côté de la SG, elle était de 21,7 mois (IC95%: 13,2 - NA) chez les patients qui répondaient à tous les critères à la Liste des médicaments – Établissements de la RAMQ par rapport à 14,2 mois (IC95%: 8,9 - NA) chez les patients ne répondant pas à tous les critères (Figure 8).

Figure 7 : Survie sans progression en fonction du respect des critères d'utilisation

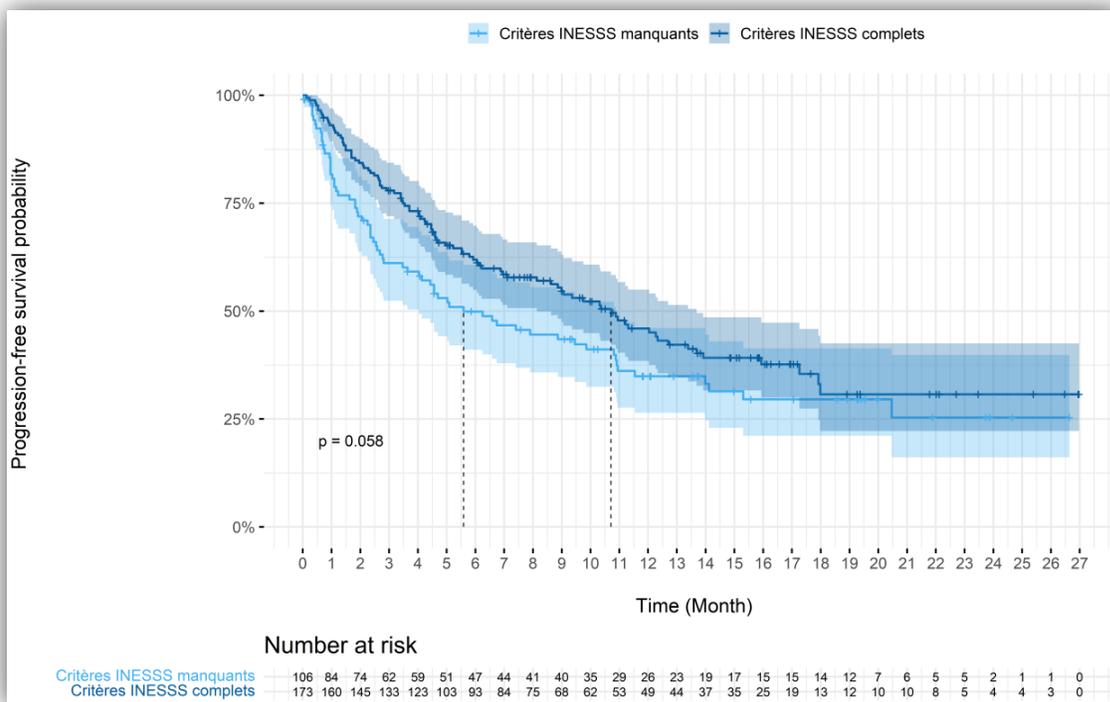
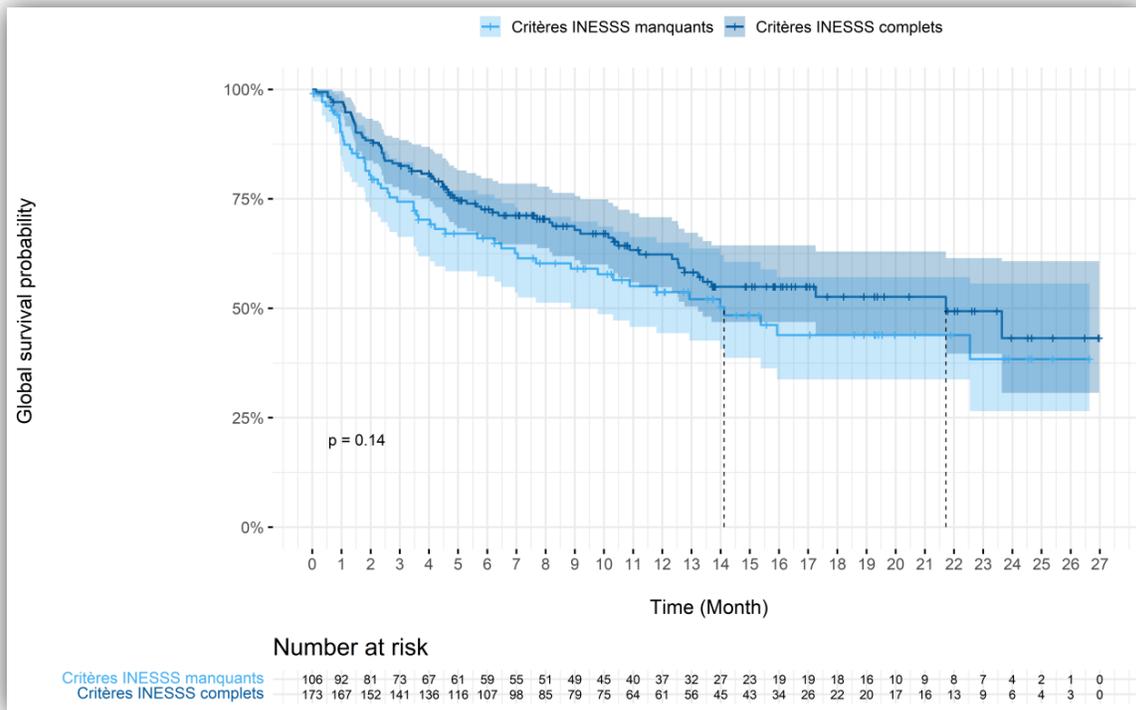


Figure 8 : Survie globale en fonction du respect des critères d'utilisation



En poussant plus loin l'analyse de ces patients qui ne répondaient pas à tous les critères d'utilisation du pembrolizumab, les patients dont le score ECOG était supérieur à 1 au moment de commencer le traitement ont été observés de plus près. Comme le montre la régression univariée de Cox (tableau 15), le fait d'avoir un score ECOG supérieur à 2 au moment de commencer le traitement était associé à une augmentation du RRI de 4,11 de décéder plus précocement par rapport aux patients qui avaient un score ECOG de 2 ou moins, quoique le nombre de patients dans cette catégorie était limité (n = 14). Les patients qui avaient un score ECOG entre 1 et 2 (n = 37) semblaient, par contre, faire aussi bien en termes de SSP et de SG que les patients (n = 211) qui avaient un score inférieur ou égal à 1, les courbes de Kaplan-Meier de ces deux groupes étant presque superposables (figures 9 et 10).

Figure 9 : Survie sans progression en fonction du score ECOG à l'amorce du traitement

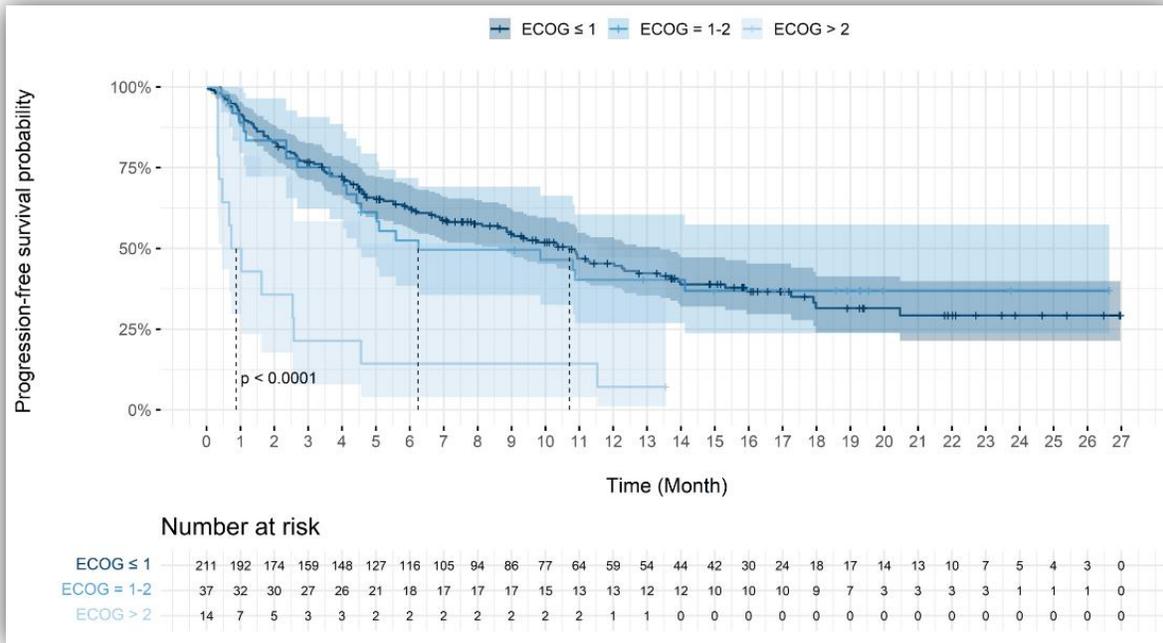
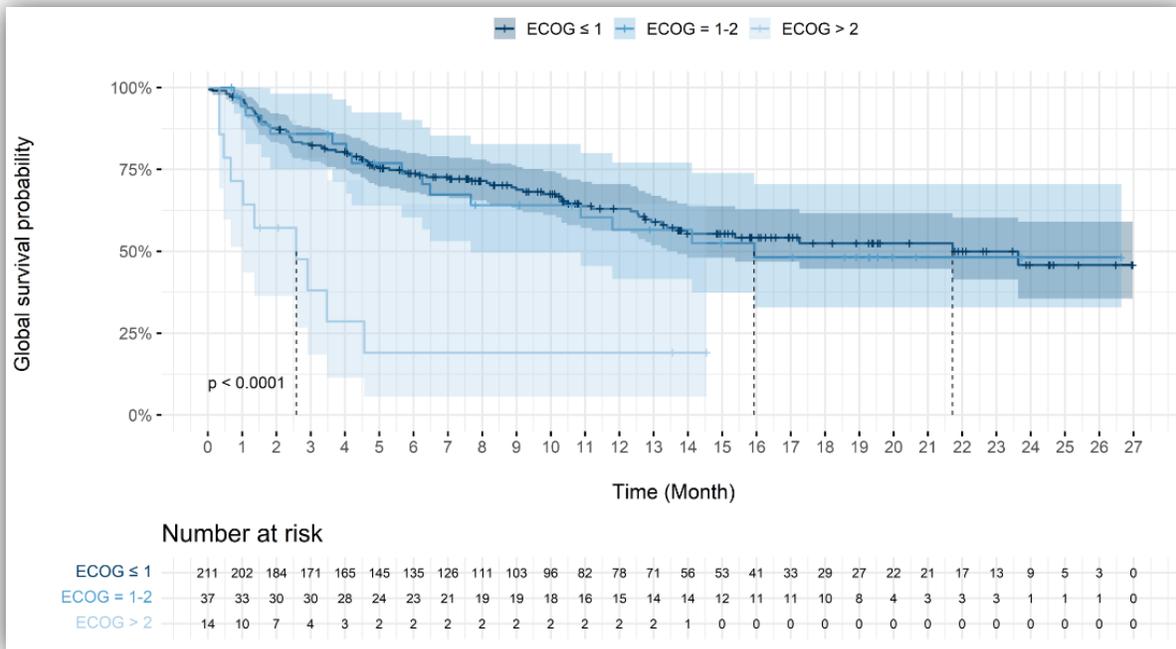


Figure 10 : Survie globale en fonction du score ECOG à l'amorce du traitement



7.3 Patients atteints d'une maladie auto-immune

Comme le rapporte le tableau 1, 25 patients de la cohorte avaient un antécédent de maladie auto-immune au moment de commencer leur traitement par le pembrolizumab. De par la nature et la pathophysiologie de leur maladie, on pourrait être porté à croire que ces patients seraient plus sujets à développer des RIMI plus tôt dans le cours de leur traitement et, incidemment, à être traités moins longtemps par le pembrolizumab.

En proportion, davantage de patients qui avaient un antécédent de maladie auto-immune ont dû interrompre leur traitement par le pembrolizumab comparativement à la population globale. En effet, ces patients sont plus susceptibles de développer une RIMI (11 sur 25 patients, soit 44 %) que les patients sans antécédent de maladie auto-immune (66 sur 254 patients soit 26 %). Par ailleurs, trois des 25 patients atteints d'une maladie auto-immune ont subi une seconde RIMI (12 %) par rapport à 13 sur 254 patients sans maladie auto-immune (5,1 %). À la suite d'une première RIMI, la proportion de patients qui ont repris le traitement est la même, peu importe la présence ou non d'une maladie auto-immune; toutefois, aucun patient qui avait subi une seconde RIMI n'a repris le traitement par la suite (tableau 20). Un patient parmi les 11 qui avaient un antécédent de maladie auto-immune a présenté deux RIMI de façon synchrone, et sans reprise du traitement par la suite. Chez trois patients, la RIMI était une exacerbation ou encore une récurrence de leur maladie auto-immune sous-jacente – problème dermatologique chez un patient atteint de psoriasis de base; exacerbation de polyarthrite rhumatoïde (PAR); récurrence de lupus. Par ailleurs, seulement cinq patients avec antécédent de maladie auto-immune et qui avaient subi une RIMI (5/11= 45,5 %) ont repris le pembrolizumab à la suite de leur première RIMI. Chez ces cinq patients, trois ont subi une seconde RIMI et aucun n'a repris le pembrolizumab par la suite. La ou les RIMI subies ont été considérées comme la principale raison de l'arrêt des traitements chez sept de ces patients – 28 % des 25 avec antécédent de maladie auto-immune.

Chez les patients sans antécédent de maladie auto-immune, une RIMI a été rapportée comme principale raison de l'arrêt des traitements chez 34 (13,4 %) des 254 patients, alors qu'une de ces réactions a été rapportée comme principale raison de l'arrêt des traitements chez sept (28 %) des 25 patients avec antécédent de maladie auto-immune.

Tableau 20 : Nombre de patients qui ont présenté une RIMI causant l'interruption temporaire ou définitive du traitement en fonction de la présence ou non d'une maladie auto-immune

	Population sans antécédent de maladie auto-immune (n= 254)		Population avec antécédent de maladie auto-immune (n = 25)	
	Nombre brut	%	Nombre brut	%
Arrêt ou interruption secondaire à une 1 ^{re} RIMI (RIMI 1)	67 de 254	26,4	11 de 25	44,0
Traitement non repris à la suite d'une RIMI 1	35 de 67	52,2	6 de 11	54,5
Traitement repris à la suite d'une RIMI 1	32 de 67	47,8	5 de 11	45,5
Arrêt ou interruption secondaire à une 2 ^e RIMI (RIMI 2)	14 de 254	5,5	3 de 25	12,0
Traitement non repris à la suite d'une RIMI 2	12 de 14	85,7	3 de 3	100
Traitement repris à la suite d'une RIMI 2	2 de 14	14,3	0 de 3	-
Arrêt ou interruption secondaire à une 3 ^e RIMI (RIMI 3)	2 de 254	0,8	-	-
Traitement non repris à la suite d'une RIMI 3	2 de 2	100	-	-
Traitement repris à la suite d'une RIMI 3	0 de 2	-	-	-

Ces réactions ont effectivement eu un impact, quoique non significatif, sur l'exposition au pembrolizumab, comme le démontrent le tableau 21 et les courbes de survie (voir à l'annexe 1).

Tableau 21 : Nombre de cycles de pembrolizumab reçus au 29 février 2020 chez la population avec ou sans antécédent de maladie auto-immune

Nombre de cycles reçus	Population globale (n = 254)	Population avec antécédent de maladie auto-immune (n = 25)
Moyen \pm écart-type	9,2 \pm 8,3	7,5 \pm 9,7
Médian	6,5	3
Écart (Min – Max)	1 - 36	1 - 33
Écart interquartile	2 - 13	2 - 8

7.4 Patients qui ont reçu moins de trois mois de traitement

Au total, 113 patients (40,5 % de la population) ont reçu quatre cycles ou moins de pembrolizumab (administré toutes les trois semaines), soit l'équivalent de moins de 12 semaines de traitement. Étant donné la différence entre la fin de la période de recrutement (31 décembre 2019) et la fin de la période d'observation (29 février 2020), la plupart des patients qui avaient reçu quatre cycles ou moins de pembrolizumab avaient bel et bien cessé leur traitement avec ce médicament. Le traitement d'un seul de ces patients était toujours en cours à la fin de la période d'observation, car celui-ci avait eu des retards de 2,34 mois dans l'administration de ses cycles en raison d'une RIMI survenue tôt (trois semaines) après le début de ses traitements.

En comparant les caractéristiques des patients qui ont reçu plus de quatre cycles de traitement et celles des patients qui ont reçu quatre cycles et moins, on constate, comme le démontre la régression de Cox (tableau 15 à la page 27), que le fait d'avoir un score ECOG plus grand que 2 (11 des 14 patients qui avaient un score ECOG supérieur à 2) et le fait d'avoir des métastases cérébrales instables ou non traitées (7 des 10 patients qui avaient des métastases cérébrales non traitées ou instables) sont des facteurs que l'on trouve proportionnellement plus fréquemment chez les patients qui ont reçu quatre cycles ou moins de traitement. À ces caractéristiques, on peut également ajouter la présence d'une maladie auto-immune (15 des 25 patients qui avaient une maladie auto-immune ont reçu quatre cycles ou moins), le fait d'avoir une maladie métastatique de stade 4B à l'amorce du traitement (24 des 40 patients de stade 4B ont reçu quatre cycles ou moins), le fait d'avoir un poids de moins de 50 kg, ainsi que celui d'avoir une maladie métastatique et de ne pas avoir reçu de traitement pour un CPNPC à un stade plus précoce (tableau 22).

Tableau 22 : Caractéristiques de la population au début du traitement par le pembrolizumab

	Plus de 4 cycles de pembrolizumab (n = 166)		4 cycles de pembrolizumab ou moins (n = 113)		Valeur de p
	Nombre brut de patients	%	Nombre brut de patients	%	
Âge					
70 ans ou plus	76	45,8	47	41,6	0,49
Poids (kg)					
Moins de 50 kg	12	7,2	21	18,6	0,004
ECOG					
0 - 2	158	95,2	90	79,6	0,002
> 2	3	1,8	11	9,7	
Inconnu / NSP	5	3,0	12	10,6	
Maladie auto-immune					
Oui	10	6,0	15	13,3	0,037
Non	156	94,0	98	86,7	
Stade de la maladie					
Métastatique	140	84,3	104	92,0	0,005
4A	29	64,4	12	33,3	
4B	16	35,6	24	66,7	
NSP/Info non trouvée	95	-	68	-	
Localement avancé	26	15,7	9	8,0	
Métastases cérébrales					
Absence	123	74,1	74	65,5	0,176
Présence	33	19,9	30	26,5	
Traitées et stables	29	87,9	23	76,7	
Non traitées et/ou instables	3	9,1	7	23,3	
NSP si traitées ou non	1	3,0	0	-	
NSP/Info non trouvée	10	6,0	9	8,0	
Traitement antérieur pour un CPNPC à un stade plus précoce					
Oui	28	16,9	8	7,1	0,017
Non	138	83,1	105	92,9	
NSP/Info non trouvée	0	-	0	-	

Abréviation : NSP - Ne sait pas

Tableau 23 : Raisons de l'arrêt du traitement par le pembrolizumab

	Plus de 4 cycles de pembrolizumab (n = 166)		4 cycles de pembrolizumab ou moins (n = 113)	
	Nombre brut de patients	%	Nombre brut de patients	%
Traitement initial en cours	75	45,2	1	0,9
Traitement cessé	91	54,8	112	99,1
Raison de l'arrêt du traitement :				
Progression de la maladie	58	34,9	42	37,2
EI ou RIMI	23	13,9	21	18,6
Décès	1	0,6	24	21,2
Décision du patient	1	0,6	12	10,6
Réponse complète au traitement	1	0,6	0	-
Autres	5	3,0	9	8,0
Perte au suivi	2	1,2	4	3,5

Abréviation : EI - Effets indésirables; RIMI - Réaction indésirable à médiation immunitaire

Comme on peut l'observer dans le tableau 23, le pourcentage de patients dont la maladie a progressé en cours de traitement est similaire entre le groupe de patients qui ont reçu plus de quatre cycles de pembrolizumab et celui des patients qui en ont reçu quatre ou moins. Cependant, 45 des 52 patients (86,5 %) qui sont décédés, qui avaient arrêté leur traitement volontairement ou qui avaient cessé leur traitement pour une raison autre, y compris le transfert en soins palliatifs sans progression franche de la maladie, avaient reçu moins de douze semaines de traitement.

Tableau 24 : Statut des patients à la fin de la collecte de données (29 février 2020)

	Plus de 4 cycles de pembrolizumab (n = 166)		4 cycles de pembrolizumab ou moins (n = 113)	
	Nombre brut de patients	%	Nombre brut de patients	%
Traitement en cours	75	45,2	1	0,9
Décès	36	21,7	82	72,6
Pembrolizumab cessé, patient en vie – Avec ou sans traitement subséquent	53	31,9	24	21,2
Perte au suivi	2	1,2	6	5,3

7.5 Autres analyses de sous-groupes

D'autres analyses de sous-groupes ont été réalisées et les résultats sous forme de graphiques sont présentés à l'annexe 1.

7.6 Survie des patients en fonction du score PD-L1

Le score PD-L1 n'a pas été un facteur déterminant dans la réponse au traitement par le pembrolizumab, à condition que celui-ci soit supérieur à 50 % (figures à l'annexe 1). En effet, même si la survie médiane selon la courbe de Kaplan-Meier est différente, elle n'a pas démontré de signification statistique.

7.7 Survie des patients ayant reçu de la radiothérapie pour une maladie oligométastatique

Parmi les patients à l'étude, 74 (26,5 % de la population globale) ont reçu un traitement de radiothérapie dans le but de traiter une maladie oligométastatique qui se définit comme suit: une maladie comportant d'une à cinq métastases synchrones ou métachrones qui sont habituellement bien circonscrites. Le temps médian entre le début du traitement par le pembrolizumab et le traitement de la maladie oligométastatique par radiothérapie était de 2,56 mois. Les traitements pour la maladie oligométastatique ont été amorcés entre 0,13 mois à 21,52 mois après avoir commencé le traitement par le pembrolizumab (25^e percentile = 0,92 mois; 75^e percentile = 6,38 mois). Le traitement de la maladie oligométastatique par radiothérapie a permis aux patients qui ont développé des oligométastases d'avoir des survies sans progression et globale similaires à celles des patients qui n'ont pas développé d'oligométastases (figures à l'annexe 1).

7.8 Survie des patients qui présentaient un cancer de stade 4A ou 4B à l'amorce du traitement

Il est attendu que les patients avec un stade 4B aient un moins bon pronostic que les patients avec une maladie de stade 4A (figures à l'annexe 1). Il est à noter cependant que seuls les patients pour lesquels le stade initial était clairement inscrit au dossier ont été inclus dans cette analyse. Puisque le nombre de patients pour lesquels le stade était indiqué était plutôt faible ($n = 81$) par rapport à la population totale, la puissance qui découle de cette analyse est réduite et de nouvelles analyses sur ces deux populations pourraient être nécessaires.

SECTION 8 RÉSULTATS – IMPACT ÉCONOMIQUE DE LA DOSE SELON LE POIDS JUSQU'À UN MAXIMUM DE 200 MG

Un des objectifs de l'étude était également de mesurer l'impact économique de l'application de la dose selon le poids jusqu'à la dose maximale de 200 mg toutes les trois semaines. Pour ce faire, nous avons calculé la dose totale réellement reçue par chacun des patients et l'avons comparée à la dose totale théorique que chacun aurait dû recevoir s'il avait été traité avec la dose fixe de 200 mg à chacun de ses cycles. Pour les patients qui avaient changé de la dose fixe à la dose selon le poids en cours de traitement, nous avons calculé la dose totale reçue en tenant compte du nombre de cycles à la dose de 200 mg et du nombre de cycles avec la dose selon le poids.

Tableau 25 : Nombre de cycles et dose cumulative reçue par les patients à l'étude (n = 279)

	Nombre de cycles	Dose cumulative
Moyenne ± écart-type	9,1 ± 8,5	1 341,05 ± 1 341,80
Médiane	6	900
Min – Max	1 – 36	65 – 7200
25 ^e – 75 ^e percentile	2 – 13	363 – 1900

Le prix d'acquisition du pembrolizumab étant demeuré constant tout au long de la période étudiée, soit 4 400 \$ par fiole de 100 mg (prix en date du 17 février 2022) donc un coût par mg de 44 \$, l'ensemble des quatre CHU ont dû payer 16 462 820 \$ pour traiter les 279 patients durant la période à l'étude plutôt que les 22 255 200 \$ qui auraient été nécessaires si tous ces patients avaient été traités avec la dose fixe de pembrolizumab, soit une économie de 5 792 380 \$. Cela équivaut à 26 % du coût total théorique qui aurait été nécessaire si tous les patients avaient été traités avec la dose fixe (tableau 26).

Tableau 26 : Coût réel total pour traiter la population à l'étude

	Dose totale cumulative (mg)	Coût total (\$)
Dose réelle utilisée par la population à l'étude	374 155	16 462 820
Dose théorique utilisée par la population à l'étude si dose fixe pour tous	505 800	22 255 200
Économie réalisée		5 792 380

L'économie moyenne par patient a été de 20 761 \$ (médiane de 11 132 \$). L'économie minimale a été, dans les faits, une dépense supplémentaire de 48 048 \$ – un patient a reçu la dose en fonction de son poids réel, sans que la dose maximale de 200 mg lui ait été donnée, soit 242 mg pour la durée totale de ses traitements – et l'économie maximale pour un patient a été de 125 644 \$ (patient de 58 kg qui a reçu 34 cycles de 116 mg, soit une économie de 84 mg [près de 3 700 \$] par cycle de traitement).

SECTION 9 ANALYSE ET COMMENTAIRES

Cette étude observationnelle rétrospective dans le monde réel a évalué le pembrolizumab comme traitement de première intention du CPNPC avancé chez des patients présentant un PD-L1 $\geq 50\%$ et elle a montré une SSP de 9,4 mois (IC95 %: 6,6 – 11,2). Au moment de l'analyse des données, la SG dans notre population était estimée à 17,3 mois (IC95 %: 12,9 – NA). Au moment de la fermeture de l'étude, 118 patients étaient décédés (42,3 % de la population). Ces données sur la survie sont comparables à celles des autres études sur le pembrolizumab administré pour la même indication, que ce soit les études pivots KEYNOTE-024¹¹, le sous-groupe de l'étude KEYNOTE-042¹² ou encore les études en condition de vie réelle comme l'étude PEMBREIZH¹⁶ et celle de Grosjean et coll. portant sur une cohorte albertaine¹⁷ (tableaux 27 et 28).

Toutefois, à la différence de KEYNOTE-024, notre étude était une analyse rétrospective d'une population non sélectionnée qui incluait 18,3 % de patients qui avaient un score ECOG supérieur à 1. Au contraire, les patients inclus dans l'étude KEYNOTE-024 ont été sélectionnés comme suit : sur un total de 1 653 patients dont les tumeurs pouvaient être évaluées pour le score PD-L1, 500 patients exprimaient le PD-L1 à la hauteur de 50 %, mais seulement 300 d'entre eux avaient été inclus dans l'étude. Ainsi, la différence de SG entre notre étude et KEYNOTE-024 pourrait en partie s'expliquer par le fait que les patients de l'étude pivot étaient plus jeunes (l'âge médian dans KEYNOTE-024 était de 64,5 ans, alors qu'il est de 68 ans dans notre cohorte), avaient un meilleur score ECOG (1 seul patient avait un ECOG = 2 dans KEYNOTE-024) et, proportionnellement, environ la moitié moins de patients avaient des métastases cérébrales et aucun n'avait de métastases non traitées ou instables.

Il est à noter que les résultats avec le pembrolizumab en traitement de première intention du CPNPC chez les patients dont le score PD-L1 était de 50 % ou plus varient d'une étude à l'autre. En effet, les auteurs de l'étude KEYNOTE-042 ont rapporté les résultats des patients atteints d'un CPNPC non traité qui avaient un score de PD-L1 de 1 % et plus qui ont reçu du pembrolizumab ou de la chimiothérapie. Dans cette étude, la SSP du sous-groupe de patients avec un PD-L1 de 50 % ou plus était de 7,1 mois (IC95 %: 5,9-9,0), loin des 10,3 mois de KEYNOTE-024. Aucune explication pour la différence de SSP n'a été donnée par les auteurs, à l'exception de l'hétérogénéité de la population pour KEYNOTE-042.

Le taux de SSP à six mois pour notre AD est de 57,4 % et la SG de 70,1 %. Ces valeurs sont légèrement en deçà des taux observés dans les autres études comparables. Elles peuvent être en partie expliquées par la sélection des patients. Il faut rappeler qu'un total de 113 patients (40,5 % de la population) ont reçu douze semaines de traitement ou moins. Ce nombre est presque identique au taux d'arrêt précoce qui avait été objectifé dans notre dernière évaluation sur l'immunothérapie en 2019.¹³ Cette évaluation avait montré un taux d'abandon précoce (moins de 12 semaines) de 36 % dans le traitement du CPNPC en première intention. Dans cette même étude, le taux d'abandon précoce à l'immunothérapie, que ce soit au nivolumab ou au pembrolizumab pour toutes les indications confondues se situait entre 18 et 38 %.

Dans cette analyse, le taux de RIMI de tout grade était faible (34,8 %) par rapport au taux rapporté dans l'étude PEMBREIZH (46,3 %), et surtout dans KEYNOTE-024 et KEYNOTE-042 (respectivement 73,4 % vs 63 %). Cependant, une partie de cette différence peut être expliquée par le fait que nous n'avons colligé que les réactions qui ont causé une interruption temporaire ou un arrêt définitif des traitements. Cette façon de colliger les réactions indésirables a exclu de l'étude tous les cas d'hypo et d'hyperthyroïdie ainsi que les insuffisances surrénaliennes qui sont parmi les RIMI les plus fréquentes des traitements d'immunothérapie et qui nécessitent la prise de médicaments, mais pas nécessairement l'arrêt ou la suspension des traitements. De plus, il peut être plus difficile de comparer ces résultats avec ceux de KEYNOTE-024 et KEYNOTE-042, puisque

cette collecte a été réalisée de façon rétrospective et qu'elle peut possiblement sous-estimer le taux de RIMI. Néanmoins, le taux de RIMI de grade 3 ou 4 de cette AD, qui est habituellement plus facile à objectiver même de façon rétrospective, est similaire aux taux observés dans les autres études observationnelles sur le pembrolizumab pour cette population.

Tableau 27 : Comparaison des résultats de SSP, SG et RIMI de notre population avec ceux des autres études sur le pembrolizumab en traitement de première intention du CPNPC chez les patients avec un PD-L1 ≥ 50.

	PGTM	PEMBREIZH	KEYNOTE-024	KEYNOTE-042 (sous-groupe des patients avec PD-L1 ≥ 50 %)
Nombre de patients	279	108	154	299
Âge médian	68 ans	67 ans	64,5 ans	63 ans
ECOG > 1	18,3 %	23,1 %	0,6 %	-
Métastases cérébrales	22,6 %	17,6 %	11,7 %	6 %
Instables ou non traitées	3,6 %	9,2 %	-	-
Suivi médian (écart)	7,53 mois (0,03* – 26,84)	8,2 mois (0,9 – 20,9)	11,2 mois	12,8 mois
SSP (mois) (IC 95 %)	9,4 mois (6,6 – 11,2)	10,1 mois (8,8 – 11,4)	10,3 mois (6,7 – NA)	7,1 mois (5,9 – 9,0)
SSP 6 mois	57,4 %	62,7 %	62,1 %	Env. 53 %
SG (mois) (IC 95 %)	17,3 mois (12,9 – NA)	15,2 mois (13,9 – NA)	26,3 mois (18,3 – 40,4)	20,0 mois (15,4 – 24,9)
SG 6 mois	70,1 %	86,2 %	80,2 %	Env. 74 %
RIMI Tout grade	34,4 %**	46,3 %	73,4 %	63,0 %
RIMI Grades 3 et 4	8,6 %	8,0 %	9,7 %	8,0 %

Abbréviations : ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; IC - Intervalle de confiance; PGTM - Programme de gestion thérapeutique des médicaments; NA - Non atteinte; ND - Non disponible; RIMI - Réaction indésirable à médiation immunitaire; SG - Survie Globale; SSP - Survie sans progression

*Un patient est décédé le lendemain de sa première dose de pembrolizumab

**Seulement les RIMI causant une interruption temporaire ou un arrêt définitif du médicament

Du côté canadien, les résultats de la cohorte de patients de l'Alberta¹⁷ ont permis aux auteurs (Grosjean et coll.) de conclure que l'âge des patients ne semblait pas avoir un effet délétère sur leur devenir. En effet, la publication avait séparé la cohorte en deux, soit les patients de moins de 70 ans et les patients de 70 ans et plus. Elle avait montré que les patients plus âgés n'évoluaient pas statistiquement moins bien et ne présentaient pas plus d'EI que les patients plus jeunes. Ce constat a également été confirmé dans notre AD comme le témoigne le RRI de décès de 1,02 fois (0,71 – 1,47; $p = 0,91$); celui chez les patients de 70 ans et plus par rapport aux patients de moins de 70 ans est présenté dans le modèle de régression univarié de Cox (tableau 15).

Grosjean et coll. ont utilisé le temps avant l'échec au traitement qui était défini comme le temps entre le début du pembrolizumab jusqu'à la date de l'arrêt, peu importe la cause plutôt que le temps avant la progression de la maladie pour cette AD qui était définie comme le temps entre le début du pembrolizumab jusqu'à la progression radiologique de la maladie, la mention de progression au dossier médical ou le décès. Malgré cette différence, il est possible de comparer certains de leurs résultats à ceux de cette AD. Comme pour cette étude rétrospective, les auteurs ont évalué la SG de leurs patients, la survie à 12 et 24 mois, ainsi que les EI significatifs qui, selon leur définition, avaient requis l'ajout de corticostéroïdes oraux ou causés des retards dans les traitements.

Le groupe de patients observé dans notre AD était légèrement plus jeune que la cohorte albertaine (PGTM 44,1 % de patients de 70 ans et plus vs 51,2 % dans la cohorte albertaine) et avait un meilleur statut de performance (13,6 % des patients présentaient un score ECOG \geq 2 vs 25,6 - 26,6 %). Cependant, une plus grande proportion des patients de notre AD avaient des métastases cérébrales. Malgré tout, les patients de notre analyse semblent avoir eu de meilleurs résultats en termes de survie que les patients albertains, comme en témoignent la SG médiane, la survie à 12 et 24 mois et le pourcentage de patients qui ont reçu un traitement subséquent (tableau 28). Cela peut, probablement, être expliqué en partie par le fait que près du quart des patients albertains présentaient un score ECOG \geq 2. Dans la population de notre AD, le fait d'avoir un score ECOG $>$ 2 est l'une des variables qui avait l'effet le plus délétère dans le modèle de régression univarié de Cox avec un RRI de décès de 4,11 fois (2,13 – 7,93; $p < 0,0001$). Les patients de notre AD ont, cependant, été plus nombreux à présenter des RIMI significatives, même si notre définition était plus stricte que celle de l'étude albertaine.

Tableau 28 : Comparaison des résultats de SSP, SG et RIMI de notre population avec ceux de l'étude de Grosjean et coll. sur le pembrolizumab en traitement de première intention du CPNPC chez les patients avec un PD-L1 ≥ 50 .

	PGTM	Cohorte de l'Alberta (Grosjean et coll.)		
		Cohorte totale	Patients de moins de 70 ans	Patients de 70 ans et plus
Nombre de patients	279	327	158	169
Patients de 70 ans et plus (%)	44,1	51,2	-	100
ECOG ≥ 2 (%)	13,6	26,3	26,6	25,6
Métastases cérébrales (%)	22,6	13,5	17,3	10,1
SSP (mois) (IC95 %)	9,4 (6,6 – 11,2)	-	-	-
Temps avant échec du traitement (mois) (IC95 %)	-	3,91 (3,06 – 4,86)	3,46 (2,73 – 4,99)	4,14 (2,76 – 5,98)
SG (mois) (IC95 %)	17,3 (12,9 – NA)	11,24 (8,77 – 15,31)	11,2 (6,74 – 22,2)	11,3 (8,87 – 16,2)
SG (%)	12 mois	59,1	41,3	42,0
	24 mois	42,0	12,5	12,4
Patient ayant reçu traitements subséquents (%)	27,5	18,7	24,1	13,7
RIMI significatives*	34,4	26,6	26,6	26,6
Tout grade (%)				

Abréviations : ECOG- Eastern Cooperative Oncology Group; IC - Intervalle de confiance; RIMI- Réaction indésirable à médiation immunitaire; SG-: Survie globale; SSP - Survie sans progression; NA-: Non atteinte.

*RIMI significative : dans la cohorte PGTM: RIMI qui a causé une suspension temporaire ou définitive des traitements; dans la cohorte de l'Alberta: RIMI qui a requis l'ajout de corticostéroïdes oraux ou qui a causé des retards dans les traitements.

Une des données qui est la plus importante de retenir de cette AD est, comme il est possible de le constater dans les figures 5 et 6 à la page 33 et dans la régression de Cox (RRI = 0,97; IC95 % = 0,61 - 1,53) (tableau 15), que les patients qui ont reçu la dose ajustée à leur poids jusqu'à un maximum de 200 mg n'ont pas eu des résultats de survie inférieurs à ceux des patients qui ont reçu la dose fixe de 200 mg toutes les trois semaines. Il était important d'objectiver, même si de façon rétrospective, que les évaluations effectuées et les recommandations formulées par le PGTM en 2018¹⁴ et par l'INESSS en 2020¹⁵ au sujet de l'optimisation des doses de pembrolizumab n'avaient pas un impact négatif sur la SSP et la SG de ces patients.

Goldstein et coll. avaient été les premiers, en 2017, à exposer que le dosage personnalisé du pembrolizumab avait le potentiel de réduire les coûts tout en maintenant l'efficacité du traitement. Les auteurs avaient conclu que le dosage personnalisé devait être favorisé et que son adoption rapide et les économies de coûts potentielles pouvaient dépendre de la coopération entre la Food and Drug Administration (FDA), les médecins, les patients, les payeurs et le fabricant.¹⁸

Dans notre AD, l'optimisation des doses de pembrolizumab a tout de même permis aux quatre CHU adultes de dégager des économies d'environ 5,8 millions de dollars, ce qui représente 26 % de la somme théorique qui aurait été payée si tous les patients avaient reçu la dose fixe de 200 mg à chacun de leurs cycles.

Tableau 29 : Coût total réel et théorique nécessaire au traitement de la population à l'étude si 100 % des patients avaient reçu la dose en fonction de leur poids

	Réel mesuré lors de la période à l'étude		Théorique si 100 % des patients avaient reçu la dose selon leur poids jusqu'à un maximum de 200 mg	
	Dose totale cumulative (mg)	Coût total (\$)	Dose totale cumulative (mg)	Coût total (\$)
Dose utilisée par la population	374 155	16 462 820	353 975	15 574 856
Dose théorique utilisée par la population à l'étude si dose fixe pour tous (200 mg)	505 800	22 255 200	505 800	22 255 200
Économie réalisée		5 792 380		6 680 344

Les économies réalisées auraient pu être plus importantes si la modalité avait été mise en application plus rapidement et si 49 des patients à l'étude (17,6 %) n'avaient pas reçu la dose fixe de pembrolizumab – et si les rares patients qui avaient été traités avec une dose de plus de 200 mg en raison de leur poids n'avaient reçu que 200 mg. En effet, si cette modalité avait été mise en place pour la totalité des 279 patients, l'économie réalisée aurait été d'environ 6 680 000\$, soit près de 1 million de dollars supplémentaires. La somme économisée aurait alors été de 30 % du coût total par rapport au coût engendré par l'administration de la dose fixe à tous les patients. Cette somme aurait été similaire aux premières estimations que le PGTM avait faites pour cette modalité en 2018.

Dans une cohorte québécoise réelle de patients atteints d'un CPNPC avancé – y compris des patients avec un score ECOG supérieur à 2 et des métastases cérébrales non traitées – avec un score PD-L1 \geq 50 %, le pembrolizumab présente une SSP similaire à celle de l'essai de phase 3 KEYNOTE-024 et un taux inférieur de RIMI. Ces résultats confirment l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab dans ce contexte.

Limites

Le protocole de cette AD comportait certaines limites. En effet, l'information recueillie a été basée sur le dossier médical informatisé du patient. La précision ou l'exactitude des données pourraient avoir été tributaires de cette méthode de collecte. Puisque la plupart des renseignements étaient disponibles dans des notes médicales, il a fallu procéder à 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 pour rendre la collecte d'information plus systématique, et un contrôle de la qualité a été effectué par le pharmacien responsable de chaque site afin de réduire le nombre d'erreurs. Finalement, il est important de mentionner que certains renseignements à collecter n'étaient pas disponibles ou encore qu'ils étaient illisibles dans les dossiers médicaux, ce qui a pu se traduire par des données manquantes.

Pour cette AD, nous n'avons pas évalué la réponse radiologique au traitement, ce qui aurait permis de déterminer le taux et la profondeur de la réponse. Seuls les temps avant l'arrêt du traitement avant l'annonce de progression ou du décès ont été collectés.

Pour le volet sur les RIMI, il est important de comprendre que, comme pour les rapports sur les EI recueillis dans les études pivots et observationnelles publiées, ces données 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, les dermatites et l'hypothyroïdie, aient été plus facilement repérées et colligées que celles en émergence, par exemple les réactions musculo-squelettiques, oculaires et cardiaques qui apparaissent à plus long terme et qui échappent donc souvent à l'étude. Une des stratégies employées pour remédier à cette situation a été de ne colliger que les RIMI qui avaient causé une interruption temporaire ou un arrêt définitif du traitement. De plus, toutes les réactions indésirables n'ont pas été classées strictement selon le CTCAE 4.0 dans les notes médicales, et il a été parfois nécessaire d'estimer leur gravité d'après leurs conséquences sur les patients (ex. : ajout de médicaments pour leur traitement, hospitalisation, etc.).

Les études rétrospectives offrent l'avantage de pouvoir détecter des lacunes dans la tenue des dossiers des patients suivis en oncologie. Les données de base étaient incomplètes pour certains patients et la principale raison de l'arrêt du traitement n'était pas toujours correctement répertoriée. Par ailleurs, le grade de toxicité manquait dans environ le tiers des cas.

SECTION 10 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Depuis la recommandation favorable de l'INESSS¹⁹ en novembre 2017 et l'inscription subséquente à la *Liste des médicaments – Établissements* de la RAMQ, le pembrolizumab est devenu le traitement de choix en première intention des patients atteints d'un CPNPC métastatique présentant un score PD-L1 $\geq 50\%$ dans les quatre CHU du Québec qui offrent des traitements à la clientèle adulte atteinte de CPNPC.

Cette AD donne suite à celle publiée par le PGTM sur l'usage des anti-PD-L1 pour le traitement de différents types de cancer où la cohorte de patients traités en première intention pour un CPNPC non résécable ou métastatique était petite ($n = 25$), puisque le remboursement pour cette indication était récent. Les résultats sur l'efficacité étaient donc fragmentaires et immatures. La durée du suivi médian pour cette nouvelle AD est de 7,53 mois. Cette durée de suivi est inférieure à celles des études pivots et des études observationnelles. En effet, il était initialement planifié de suivre les patients durant quatre mois additionnels. Cependant, les activités de suivi ont dû cesser à la fin du mois de février 2020 afin que les résultats ne soient pas affectés par la pandémie de SARS-COV2 déclarée le 13 mars de cette même année.

Comme dans plusieurs études réalisées dans un contexte de vie réelle où l'on traite parfois une clientèle plus vulnérable, le pembrolizumab semble être un peu moins efficace que dans l'étude pivot KEYNOTE-024, comme en témoignent les données de SSP et de SG observées dans notre analyse. Les SSP et SG médianes de la population à l'étude sont estimées à 9,4 mois (IC95 % : 6,6 – 11,2) et à 17,3 mois (IC95 % : 12,9 – NA). La SSP à 24 mois est estimée à 29,4 %, alors que la SG à 24 mois est estimée à 42 %. À titre de comparaison, les SSP et SG médianes de l'étude KEYNOTE-024 étaient respectivement de 10,3 mois (IC95 % : 6,7 – NA)⁷ et de 26,3 mois (IC95 % : 18,3-40,4),¹¹ alors que celles du sous-groupe de patients avec un score PD-L1 $\geq 50\%$ de KEYNOTE-042 étaient respectivement de 7,1 mois (IC95 % : 5,9 – 9,0) et de 20 mois (IC95 % : 15,4 – 24,9).¹² Toutefois, il faut garder en tête que le taux de SSP à six mois pour notre AD est de 57,4 % et la SG de 70,1 %. Ces valeurs sont légèrement en deçà des taux observés dans les autres études comparables et elles peuvent également être en partie expliquées par la sélection des patients. Il faut rappeler qu'au total 112 patients (40,1 % de la population) ont reçu quatre cycles de traitement ou moins. Ce nombre est presque identique au taux d'arrêt précoce qui avait été objectivé dans notre dernière évaluation sur les anti-PD-1 en 2019.¹³ Cette évaluation avait montré un taux d'abandon précoce (durée de moins de 12 semaines) de 36 % chez les patients traités en première intention pour un CPNPC.

Un message clé à retenir de cette étude est que, même si le nombre de patients traités par une dose fixe de pembrolizumab était faible, l'utilisation d'une dose en fonction du poids jusqu'à une dose maximale de 200 mg ne semble pas délétère par rapport à la dose fixe de 200 mg pour tous les patients, comme le privilégiait le PGTM en 2018 et l'INESSS en 2020. Nous avons estimé à plus de 16 millions le budget de l'ensemble des quatre CHU consacré à l'acquisition du pembrolizumab destiné aux 279 patients pour la seule indication évaluée dans notre étude. N'eût été les mesures prises à la suite des recommandations du PGTM en 2018, le montant total de la dépense aurait pu atteindre 22,25 millions de dollars.

Il est à noter qu'au moment de réaliser cette AD, la dose de pembrolizumab toutes les six semaines n'était pas encore approuvée et que toutes les doses de tous les patients devaient être administrées toutes les trois semaines, à moins de retards non désirés, dus, entre autres, à des RIMI, des traitements de radiothérapie, des hospitalisations, etc. Puisque deux doses de pembrolizumab de 200 mg administrées toutes les trois semaines sont jugées équivalentes à une dose de pembrolizumab de 400 mg administrée toutes les six semaines, d'après SC, la FDA américaine et l'European Medicines Agency (EMA), nous estimons que les résultats sur l'efficacité

obtenus avec les doses toutes les trois semaines seraient également valables pour les doses de 4 mg/kg toutes les six semaines.

Au moment d'analyser les données, d'autres combinaisons de traitements en première intention du CPNPC métastatique, maintenant remboursées, ont fait leur entrée dans l'algorithme thérapeutique.²⁰ Avec les constats de cette AD, les paramètres tels que le score ECOG, les métastases cérébrales non traitées ou encore une maladie auto-immune connue qui pourraient influencer sur l'efficacité du traitement et son innocuité devront être surveillés de près. Les cliniciens devront redoubler d'efforts pour s'assurer d'une sélection optimale des patients qui pourraient bénéficier de ces nouveautés.

Avis du comité scientifique du PGTM

À la lumière des résultats obtenus pour la population traitée par le pembrolizumab pour un cancer métastatique du poumon non à petites cellules, le PGTM recommande:

- De documenter au dossier médical les caractéristiques liées au patient ou à la maladie qui soutiennent l'amorce, l'interruption ou l'arrêt définitif du traitement. Les résultats de cette analyse démontrent l'absence, dans plusieurs dossiers, de documentation sur le statut de performance (ECOG) et le stade de la maladie à l'amorce du traitement.
- De sensibiliser les cliniciens aux critères à favoriser lors de la sélection des patients et de veiller à ce que le score ECOG de ces patients soit évalué rigoureusement et consigné tout au long du traitement :
 - Bien que seuls les patients avec un statut ECOG de 0 à 1 soient admissibles au pembrolizumab, il pourrait être raisonnable, selon les données recueillies dans cette analyse, d'offrir le traitement à certains patients ciblés qui ont un score ECOG entre 1 et 2, selon leurs caractéristiques individuelles.
 - Par contre, comme les résultats de l'analyse démontrent qu'un statut selon l'ECOG supérieur à 2 ainsi que la présence de métastases cérébrales non traitées ou instables au moment d'amorcer le traitement étaient des facteurs prédictifs d'une évolution défavorable, le pembrolizumab ne devrait pas être administré à ces patients.
- De sensibiliser les cliniciens à la survenue des RIMI, particulièrement de grades 3 et 4, chez l'ensemble des patients et notamment ceux qui présentent une condition auto-immune préalable. En effet, l'incidence de ces réactions indésirables et d'arrêts précoces en raison d'une RIMI a été plus importante chez ces patients que chez ceux qui ne présentaient pas de maladie auto-immune à l'amorce des traitements par le pembrolizumab.
- D'utiliser une dose de pembrolizumab selon le poids du patient jusqu'à un maximum de 200 mg ou de 400 mg selon la fréquence d'administration du traitement (toutes les trois ou six semaines). En concordance avec les avis du PGTM et ceux de l'INESSS publiés au cours des dernières années, les données sur l'efficacité tirées de cette analyse relative à l'usage d'une dose selon le poids ne semblent pas inférieures à celles associées à la dose fixe administrée dans le cadre des études pivots.

SECTION 11 AUTEURS ET RÉVISEURS

Rédaction du document 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)

Révision du document PGTM (membre du PGTM)

Chantal Guévremont, pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)
Nathalie Marcotte, pharmacienne, CHU de Québec-Université Laval

Révision expert

Nathalie Letarte, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)
Coleen Schroeder, pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)
Dre Nicole Bouchard, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie - Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CIUSSS de l'Estrie - CHUS)

Réviseurs (membres du comité scientifique 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)
Dre Louise Deschênes, CHU de Québec-Université Laval
Dr Paul Farand, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie - Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CIUSSS de l'Estrie - CHUS)
Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)
Dr Philippe Ovetckine, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)
Chantal Guévremont, pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)
Nathalie Marcotte, pharmacienne, CHU de Québec-Université Laval
Élaine Pelletier, pharmacienne, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)
Dr 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 : Ghislain Bérard, pharmacien, CIUSSS de l'Estrie - CHUS
Extraction des données : Samuel Lemaire-Paquette, M. Sc. Statisticien, assistant scientifique de recherche Unité de recherche clinique et épidémiologique, Centre de recherche du CHUS - CIUSSS de l'Estrie - CHUS

Collaboration à la collecte des données

Marie-Laurence Beaurivage-Laroche (CIUSSS de l'Estrie - CHUS)
Audrey Bisson (CIUSSS de l'Estrie - CHUS)
Camille Guillemette (CIUSSS de l'Estrie - CHUS)
Cynthia Krieg (CUSM)
Cristina Sciortino (CUSM)
Coleen Schroeder (CUSM)
Kelly Dodier (CHU de Québec-Université Laval)
Meryl Barthelemy (CHU de Québec-Université Laval)

Titre du document

Analyse descriptive de l'utilisation du pembrolizumab dans le traitement de première intention du cancer métastatique du poumon non à petites cellules chez les patients qui présentent un PD-L1 \geq 50 % dans les CHU du Québec

Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le 17 mars 2022.

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 25 mars 2022.

Disponible sur le site Web du PGTM : www.pgtm.qc.ca

SECTION 12 BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

1. Fondation québécoise du cancer. Faits et statistiques sur le cancer, sur le site de la Fondation québécoise du cancer. Consulté en ligne le 15 novembre 2021 : <https://fqc.qc.ca/fr/information/le-cancer/statistiques>.
2. World Health Organization – International Agency for Research on Cancer. Statistiques sur le cancer du poumon, sur le site Cancer Today. Consulté en ligne le 27 octobre 2021 : <https://gco.iarc.fr/today/home>.
3. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et coll. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387:1540-50.
4. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et coll. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:2018-28.
5. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350 (4):379-392.
6. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et coll. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2):92-98.
7. 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.
8. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et coll. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-135.
9. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et coll. Nivolumab versus docetaxel in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-1639.
10. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eight Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017 Jan;151(1):193-203.
11. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et coll. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50. *J Clin Oncol*. 2021 Jul 20;39 (21):2339-2349.
12. Mok TSK, Wu Y-L, 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. *Lancet*. 2019;393(10183):1819-1830.
13. Guévremont C, Letarte N, Bérard G, et coll. (2020). Analyse descriptive de l'utilisation des anti-PD-1 (Pembrolizumab et Nivolumab) pour des patients atteints de cancer dans les CHU du Québec. Sur le site internet du PGTM. Consulté en ligne le 25 octobre 2021. http://pgtm.org/documentation/FSW/AD%20Anti%20PD%201_final%20corr.pdf
14. Bérard G, Guévremont C, Marcotte N, et coll. (2018). Pembrolizumab (Keytruda^{MC}) - Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec dose maximale? Sur le site internet du PGTM. Consulté en ligne le 25 octobre 2021. http://pgtm.org/documentation/FSW/Pembrolizumab_Strat%C3%A9gie%20posologique.pdf
15. INESSS (2020) Choix de la posologie du nivolumab et du pembrolizumab – Rapport en soutien à l'outil d'aide à la décision, sur le site de l'INESSS. Consulté en ligne le 30 octobre 2021.

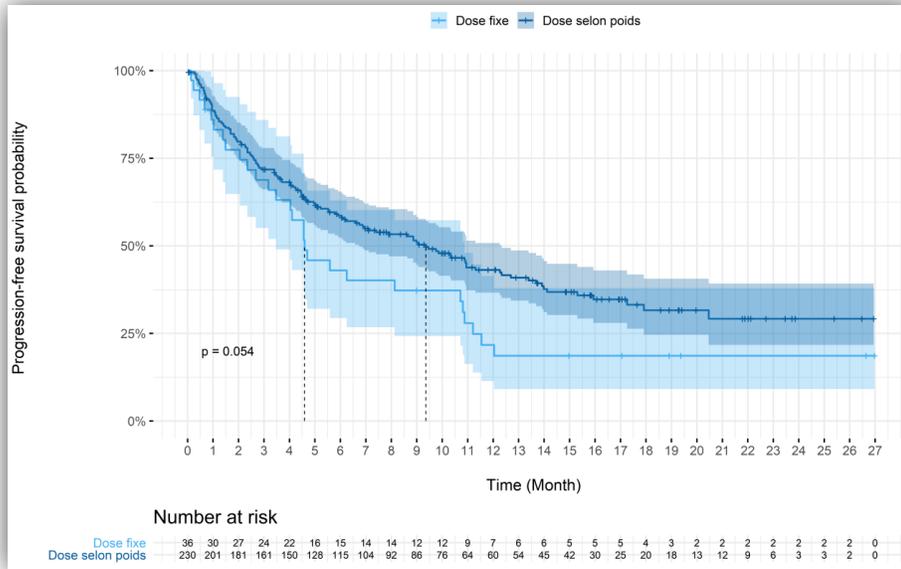
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Nivolumab_Pembrolizumab_rapport.pdf

16. Amrane K, Geier M, Corre R, et coll. First-line pembrolizumab for non-small cell lung cancer patients with PD-L1 \geq 50% in a multicenter real-life cohort: The PEMBREIZH study. *Cancer Med.* 2020 Apr;9(7):2309-2316.
17. Grosjean HAI, Dolter S, Meyers DE, et coll. Effectiveness and Safety of First-Line Pembrolizumab in Older Adults with PD-L1 Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Cohort Study of the Alberta Immunotherapy Database. *Curr Oncol.* 2021 Oct 18;28(5):4213-4222.
18. Goldstein DA, Gordon N, Davidescu M, et coll. A Pharmacoeconomic Analysis of Personalized Dosing vs Fixed Dosing of Pembrolizumab in First line PD-L1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2017 Nov 1;109(11).
19. INESSS (2017) Extrait d'avis au ministre : Keytruda^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules (1ère intention) – Août 2017 sur le site de l'INESSS. Consulté en ligne le 25 octobre 2021. <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/keytruda-4394.html>
20. Boily G, Hindié V, Lanthier J, et coll. (2021) - Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi – Cancer du poumon, sur le site de l'INESSS, Consulté le 2 février 2022. [INESSS : Algorithmes \(algorithmes-onco.info\)](https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/keytruda-4394.html).

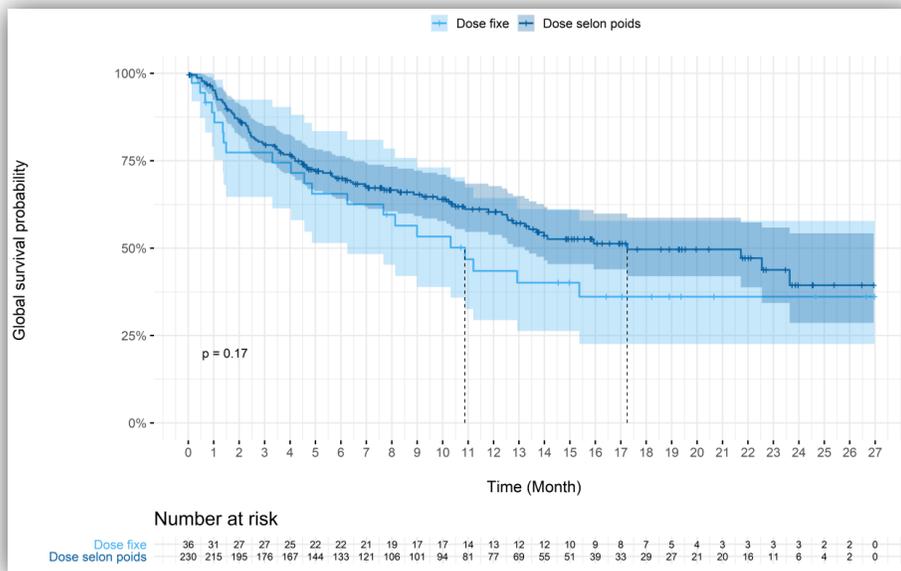
ANNEXE 1 AUTRES ANALYSES DE SOUS-GROUPE

Survie des patients ayant reçu ou non la dose recommandée par la monographie du pembrolizumab

Survie sans progression en fonction de la dose initiale administrée (sauf les patients qui ont changé d'une modalité de dose à l'autre en cours de traitement)

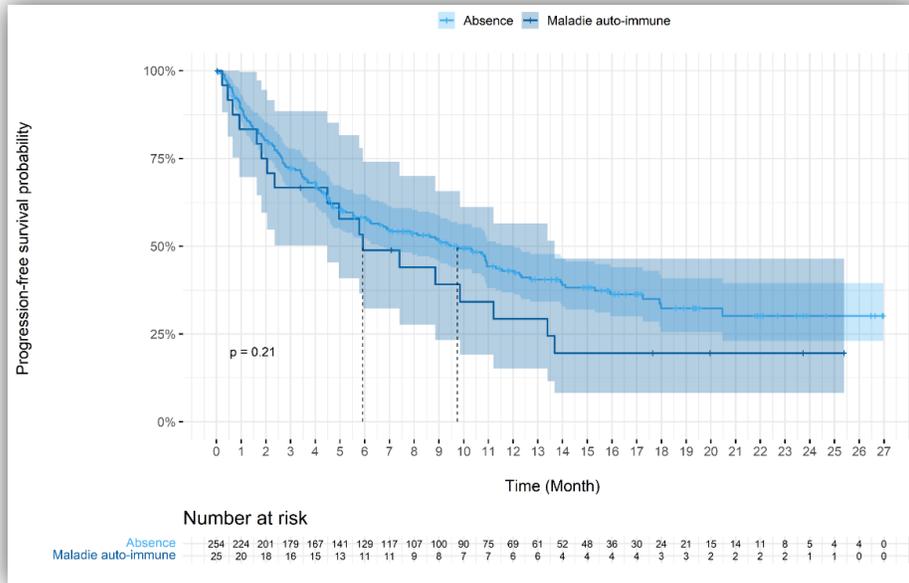


Survie globale en fonction de la dose initiale administrée (sauf les patients qui ont changé d'une modalité de dose à l'autre en cours de traitement)

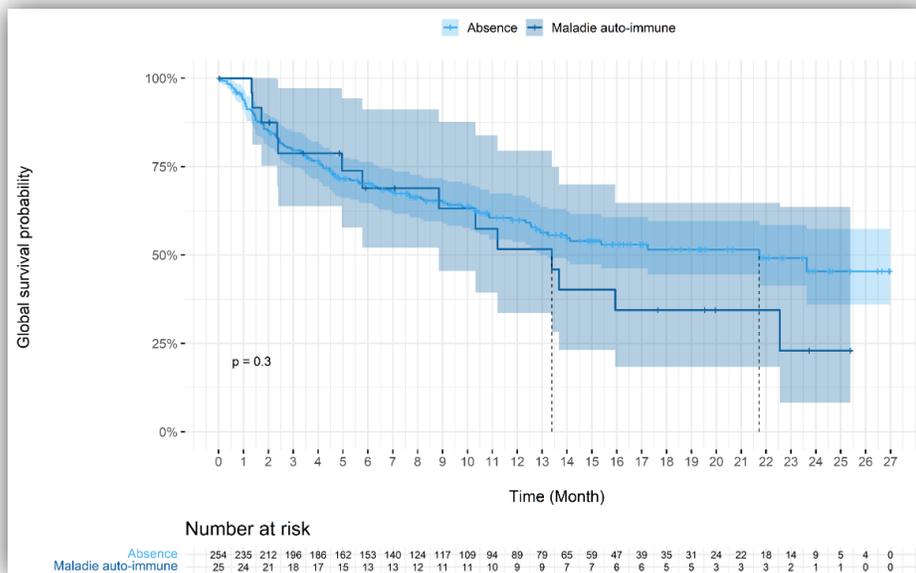


Patients avec antécédents de maladie auto-immune

Survie sans progression selon que le patient est porteur ou non d'une maladie auto-immune

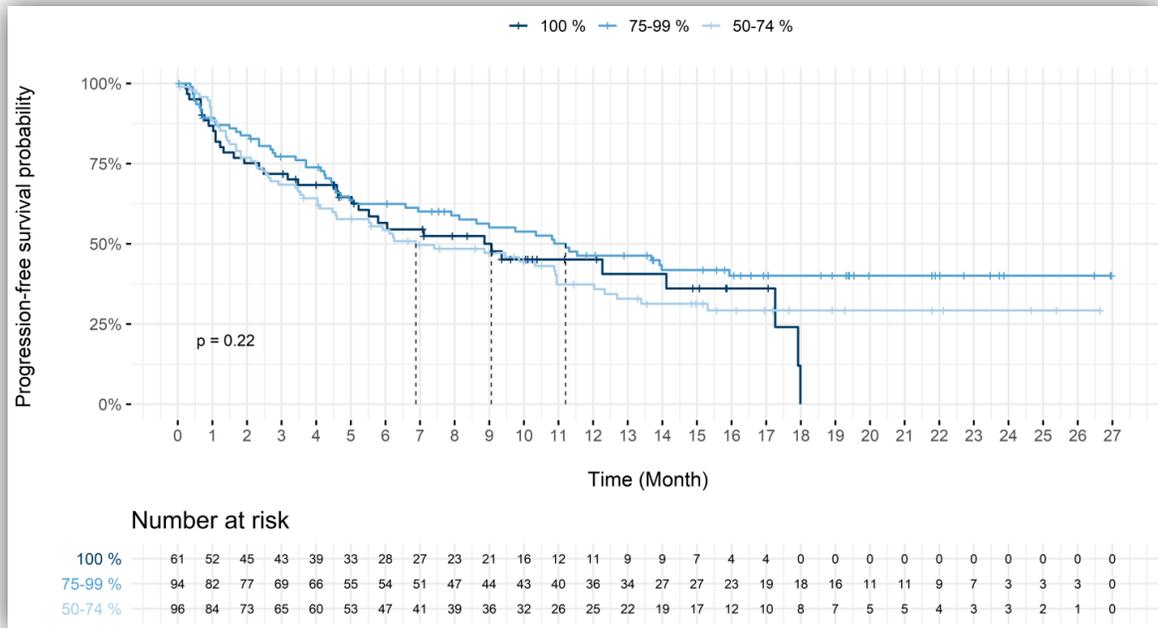


Survie globale selon que le patient est porteur ou non d'une maladie auto-immune

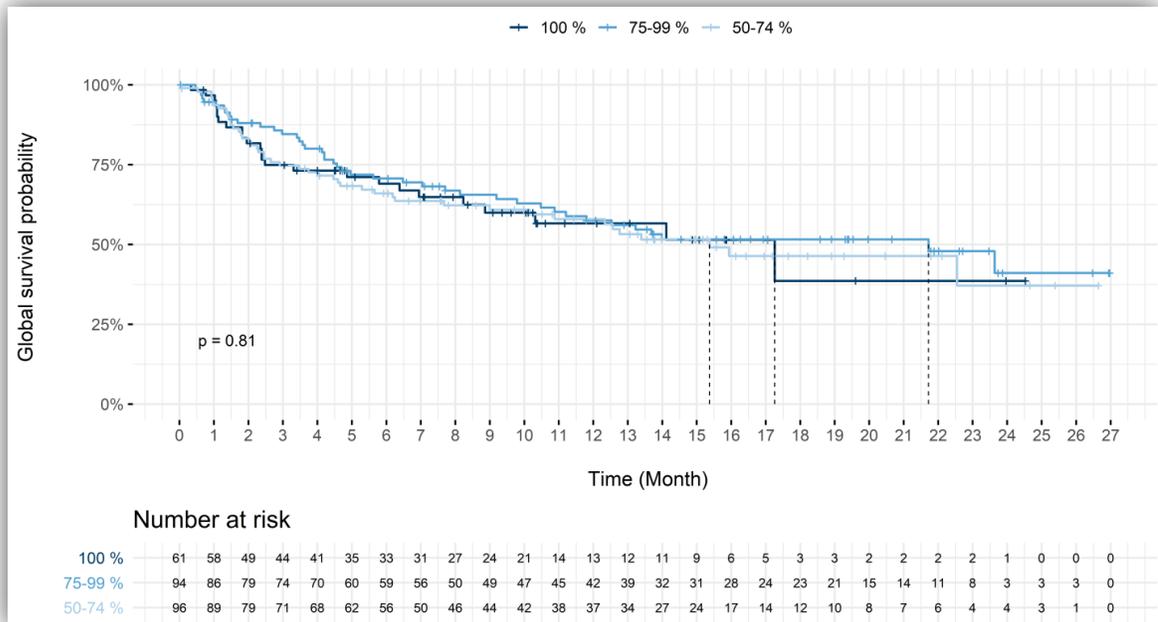


Survie des patients en fonction du score PD-L1

Survie sans progression en fonction du score PD-L1 à l'amorce du traitement

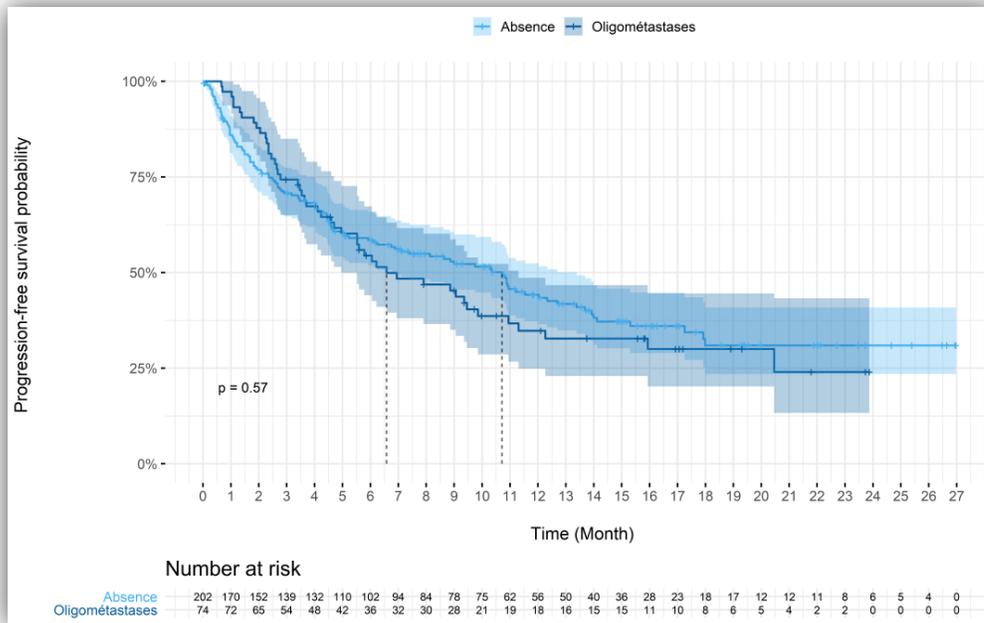


Survie globale en fonction du score PD-L1 à l'amorce du traitement

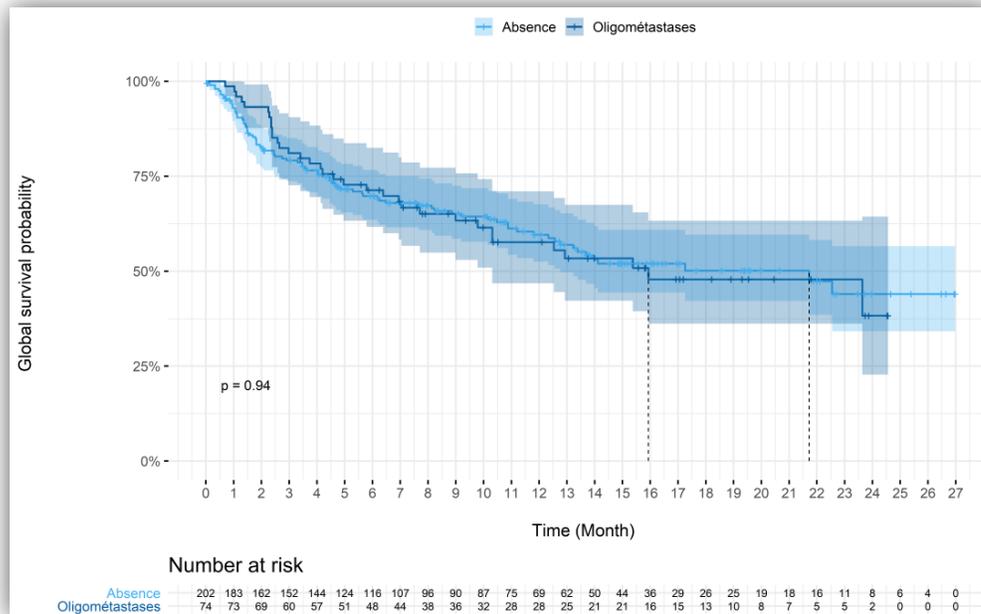


Survie des patients qui ont reçu de la radiothérapie pour une maladie oligométastatique

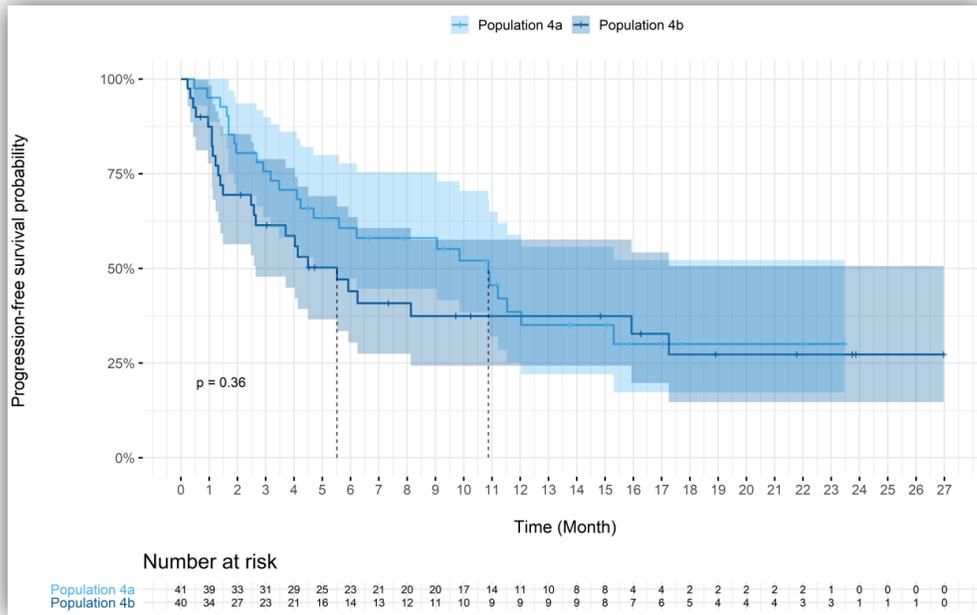
Survie sans progression selon que le patient a reçu ou non un traitement de radiothérapie pour une maladie oligométastatique



Survie globale selon que le patient a reçu ou non un traitement de radiothérapie pour une maladie oligométastatique



Survie sans progression en fonction du stade métastatique à l'amorce du traitement



Survie globale en fonction du stade métastatique à l'amorce du traitement

