



Programme de  
**GESTION THÉRAPEUTIQUE**  
des médicaments

**Analyse descriptive de l'utilisation du Pembrolizumab pour le traitement de première intention du cancer du Poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade métastatique et exprimant le marqueur PD-L1 à au moins 50 % pour les patients des CHU du Québec (Étude DALP-First)**

**Descriptive Analysis of first-line non-small cell Lung cancer treatment with Pembrolizumab in tumors expressing PD-L1  $\geq 50$  % in patients treated in Québec's university teaching hospitals (DALP-First study)**

---

**Protocole**  
**Mars 2020**

## 1. Contexte

### Introduction et définition du problème de recherche

On estime à environ 9000 le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon par année au Québec. Le cancer du poumon non à petites cellules est le type de cancer du poumon le plus répandu et constitue 85% des cas de cancers pulmonaires. De ce nombre, environ 30 % des patients qui deviendront métastatique auront un niveau de PD-L1 au niveau de la tumeur de 50% ou plus.

Depuis la publication de l'étude KEYNOTE-024<sup>1</sup>, le pembrolizumab a été accepté comme traitement de première intention du cancer du poumon métastatique chez les patients dont la tumeur exprime un niveau de PD-L1 d'au moins 50 %. La monographie du pembrolizumab recommande l'utilisation d'une dose fixe de 200 mg pour tous les patients.

Goldstein et al<sup>2</sup> publiait en mars 2017 un article qui estimait que l'utilisation d'une dose personnalisée en fonction du poids dans cette indication permettrait de réduire d'environ 24 % les dépenses en pembrolizumab aux États-Unis par rapport à la dose fixe préconisée dans la monographie américaine.

À l'automne 2018, le PGTM publiait un rapport qui recommandait l'utilisation d'un dosage de pembrolizumab en fonction du poids jusqu'à un dose maximale de 200 mg dans toutes les indications, incluant le traitement de première intention du CPNPC<sup>3</sup>. Cette mesure a été mise en place de façon variable dans les établissements de santé à compter de l'été 2017 jusqu'à la fin de l'année 2018.

Les données d'efficacité et d'innocuité actuellement disponibles pour le pembrolizumab dans cette indication proviennent d'études de phase III, KEYNOTE-024 et KEYNOTE-042, et de quelques études observationnelles. Étant donné que leurs critères d'inclusion et d'exclusion peuvent être assez restrictifs, la population retrouvée dans l'étude pivot KEYNOTE-024 peut différer de celle traitée dans un contexte de vie réelle. Une première collecte de données, incluant le nivolumab et le pembrolizumab (anti-PD-1) toutes indications confondues, a été réalisée durant l'été de 2018 pour tous les patients ayant reçu un anti-PD-1 entre janvier 2011 et octobre 2017<sup>4</sup>. Seulement 25 patients inclus dans cette AD avaient reçu le pembrolizumab en première intention du CPNPC, puisque son remboursement à la Liste de médicaments – Établissements dans cette indication n'avait été autorisé qu'en juillet 2017. Depuis, cette indication a pris une place primordiale dans l'algorithme de traitement. Cette analyse descriptive (AD) permettra d'obtenir un portrait de l'utilisation du pembrolizumab en première intention du CPNPC dans les quatre CHU adultes du Québec dans un contexte de vie réelle (real-world data).

Une avenue intéressante serait donc de comparer la population réelle traitée dans les CHU à la population retrouvée dans les études. En effet, les CHU sont des centres hospitaliers universitaires à la fine pointe de la technologie. La présence d'équipes de professionnels de la santé spécialisés dans leurs domaines respectifs fait en sorte que de nombreux cas complexes sont référés dans les CHU. Ainsi, la population traitée ici étant potentiellement différente de celle incluse dans les études, l'impact sur l'efficacité de l'immunothérapie, et plus particulièrement du pembrolizumab dans le cas qui nous intéresse, soit en première intention de traitement du CPNPC, peut être questionné. Enfin, il est important de mentionner que les molécules d'immunothérapie utilisées sont tout de même associées à des coûts importants pour les budgets de pharmacie des hôpitaux, surtout quand la dose recommandée actuellement dans la monographie du pembrolizumab correspond à la dose qui aurait initialement été proposée à un patient

(mélanome ou cancer du poumon en traitement de 2<sup>e</sup> intention) de 100 kg, soit 8 800\$ par dose à toutes les 3 semaines.

### État des connaissances

Le tableau ci-dessous présente les données d'efficacité et d'innocuité retrouvées dans les études de phase III s'attardant au pembrolizumab dans le traitement du CPNPC ainsi qu'à l'étude observationnelle publiée par le PGTM en 2020.

	SSP (médiane) (mois)	SG (médiane) (mois)	Autres paramètres de la cohorte
Pembrolizumab 1 <sup>ère</sup> intention			
KEYNOTE 001 <sup>5,*</sup> (n = 101)	6,0	16,2	ECOG 0-1: 99,5 % Métastases cérébrales : 10,3 % Nombre médian de traitement : ND
KEYNOTE 024 <sup>6</sup> (N = 154)	10,3	30	ECOG ≥ 2 : 1 % Métastases cérébrales : 11,7 % ≥ 50 % PD-L1 : 100 % Durée médiane de traitement : 7,9 mois
KEYNOTE 042 <sup>7</sup> (N = 637)	7,1 6,2 5,4	≥ 50 % PD-L1 : 20 ≥ 20 % PD-L1 : 17,7 >1% : 16,7	ECOG 0-1: 100 % Métastases cérébrales : 6 % Nombre médian de traitement : 9 cycles
PGTM <sup>4</sup> (N = 25) (non- épidermoïde 96 %, épidermoïde 4 %)	Non atteinte	10,4	ECOG ≥ 2 : 20 % Métastases cérébrales : 24 % ≥ 50 % PD-L1 : 92 % Nombre médian de traitement : 4 cycles

\*Les autres paramètres de la cohorte sont disponibles dans un supplément de l'étude KEYNOTE 001 de Garon et coll.

## **2. 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.

### **Question décisionnelle:**

Quelles sont les données d'efficacité et d'innocuité du Pembrolizumab dans le CPNPC métastatique pour les patients dont la tumeur exprime un PD-L1  $\geq 50$  % dans un contexte de vie réelle au Québec sur la période d'intérêt?

### **Questions d'évaluation:**

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

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 gène 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.
- le traitement initial a été donné pour une durée maximale de 2 ans (soit 35 cycles)

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

Quelle est le pourcentage de prescription d'une dose personnalisée en fonction du poids (i.e. dose en mg par kg jusqu'à un maximum de 200 mg aux 3 semaines) par rapport à une dose fixe?

Y a-t-il une différence au niveau de la réponse entre les groupe de patient ayant reçu la dose fixe par rapport à ceux ayant reçu la dose personnalisée en fonction du poids et ceux ayant changé de l'une à l'autre en cours de traitement?

Quelles sont les économies réalisées dans l'ensemble des quatre CHU par la mise en place d'une dose de pembrolizumab personnalisée en fonction du poids tel que recommandé par le PGTM ?

### **3. Méthodologie**

#### **3.1. Devis de recherche:**

Il s'agit d'une étude rétrospective. Une liste de l'ensemble des patients du CHUM, du CIUSSS de l'Estrie - CHUS, du CUSM et du CHU de Québec recevant le pembrolizumab dans le traitement de première intention du CPNPC sera établie à partir de logiciels de saisie d'ordonnances de la pharmacie.

#### **3.2. Population:**

Population: Tout patient de l'un des quatre CHU ayant amorcé un traitement au pembrolizumab et qui a reçu au moins une dose dans l'indication visée entre le 1<sup>er</sup> novembre 2017 et le 31 octobre 2019. Les patients inclus seront suivis jusqu'au 29 février 2020 inclusivement.

#### **3.3. Définition du mode de sélection des sujets :**

Tout patient figurant sur la liste préalablement mentionnée sera évalué pour inclusion à l'étude.

##### **Critères d'inclusion :**

- Pembrolizumab reçu dans le cadre d'un traitement de première intention d'un CPNPC
- $\geq 18$  ans
- Avoir amorcé le traitement au pembrolizumab entre le 1<sup>er</sup> novembre 2017 et le 31 octobre 2019
- Avoir reçu au moins une dose de pembrolizumab.

##### **Critères d'exclusion :**

- Recevoir le pembrolizumab dans le cadre d'une étude clinique.
- Recevoir le pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie
- Recevoir le pembrolizumab dans le cadre d'un traitement de 2<sup>e</sup> intention ou plus incluant les patients ayant reçu un traitement anti-EGFR ou anti-ALK en 1<sup>ère</sup> intention.
- Avoir reçu une dose de pembrolizumab avant le 1<sup>er</sup> novembre 2017.

#### **3.4. Définition des variables**

En ce qui concerne les paramètres évalués, le choix s'est porté sur ceux qui peuvent être accessibles à travers le dossier médical de manière rétrospective.

Concernant le patient (au moment de débiter le traitement de pembrolizumab):

- Âge
  - Source: colligé en consultant le dossier médical
  - Mesure continue
- Sexe
  - Source: colligé en consultant le dossier médical
  - Mesure nominale
- Poids (en kg)
  - Source: colligé en consultant le dossier médical

- Mesure continue
- ECOG
  - Source: colligé en consultant le dossier médical
  - Mesure ordinale
- Maladie auto-immune pré-existante (oui / non)
  - Source: colligé en consultant le dossier médical
  - Mesure nominale
- Nom de la maladie auto-immune pré-existante, s'il y a lieu (voir annexe 3)
  - Source: colligé en consultant le dossier médical
  - Mesure nominale
- Statut tabagique (non-fumeur / fumeur actif\*/ ancien fumeur)
  - Source: colligée en consultant le dossier médical
  - Mesure nominale

\*Est considéré fumeur actif une personne qui continue à fumer pendant ses traitement ou qui a cessé de fumer moins de 2 semaines avant l'amorce de son traitement

Concernant la maladie (au moment de débiter le traitement de pembrolizumab):

- Cancer du poumon :
  - Stade de la maladie (métastatique / non)
  - Si métastatique, préciser (stade IVa / IVb / Ne sait pas)
  - Histologie non à petites cellules, préciser :
    - (adénocarcinome / épidermoïde / Ne sais pas)
  - Mutation EGFR (oui / non / Ne sais pas)
  - Mutation ALK (oui / non / Ne sais pas)
  - Mutation ROS1 (oui / non / Ne sais pas)
  - Status PD-L1 ( $\geq 50\%$  / non) Préciser % : \_\_\_\_\_
- Métastases cérébrales (présence / absence)
  - Si présence (Traitées et stables / Non-traitées et/ou instables / Ne sais pas / information non trouvé)
  - Traitement adjuvant antérieur (oui / non)
  - Source: colligé en consultant le dossier médical
  - Mesure nominale

Concernant le traitement :

- Date de début du traitement par le pembrolizumab
  - Source: colligée en consultant le dossier médical
  - Mesure continue
- Dose de pembrolizumab reçue (mg)
  - Source: colligée en consultant le dossier médical
  - Mesure continue
- Nombre de cycles de pembrolizumab reçus au total
  - Source: colligé en consultant le dossier médical

- Mesure continue
- Changement de dose fixe vers dose personnalisée ou vice-versa (oui/non)
- Si changement :
  - Nombre de cycle avant changement
  - Nombre de cycle reçu après changement
- Date d'arrêt du traitement par le pembrolizumab
  - Source: colligé en consultant le dossier médical
  - Mesure continue
- Raison d'arrêt du pembrolizumab, s'il y a lieu : (Progression / effet indésirable / Décès / Décision du patient / Réponse complète au Tx / Patient a reçu 2 ans de traitement / Autre / Ne sait pas)
  - Source: colligé en consultant le dossier médical
  - Mesure nominale
- Radiothérapie reçue pour maladie oligométastatique\* (oui / non)
  - Source: colligé en consultant le dossier médical
  - Mesure nominale
- Si radiothérapie reçue : préciser date du début de radiothérapie
  - Source: colligée en consultant le dossier médical
  - Mesure continue

\*Maladie oligométastatique : Situation dans laquelle le patient présenterait de une à cinq lésions (préférentiellement une) dans un nombre limité d'organes pouvant être traitée à l'aide d'une approche locale (comme la radiothérapie).

Si une réaction indésirable à médiation immunitaire (RIMI) est en cause pour l'arrêt ou suspension de la thérapie (délai de plus de 3 semaines entre les doses),

- Date de l'arrêt ou de la suspension des traitements dû à RIMI
  - Source: colligée en consultant le dossier médical
  - Mesure continue
- Nom de la RIMI (ou des RIMI)
  - Source: colligé en consultant le dossier médical
  - Mesure nominale
- Grade de la RIMI (ou des RIMI) (voir annexe 4)
  - Source: colligé en consultant le dossier médical
  - Mesure ordinale
- Nombre de semaine d'immunothérapie reçus à l'arrêt ou suspension
  - Source: colligé en consultant le dossier médical
  - Mesure continue
- Si traitement de la RIMI (cortico seul / immunosuppresseur seul / cortico + immunosuppresseur / Ne sait pas)
  - Source: colligé en consultant le dossier médical
  - Mesure nominale
- Reprise ou non des traitements (oui / non / Ne sais pas)
  - Source: colligé en consultant le dossier médical

- Mesure nominale
- Date de reprise des traitements à la suite d'une RIMI
  - Source: colligée en consultant le dossier médical
  - Mesure continue
- Nature et dose de corticostéroïde à la reprise du pembrolizumab (Prednisone / Dexaméthasone / Autre (préciser) et dose en mg/jour
  - Source: colligé en consultant le dossier médical
  - Mesure continue

Concernant les données d'efficacité :

- Date du dernier suivi médical
  - Source: colligée en consultant le dossier médical
  - Mesure continue
- Date de progression sous pembrolizumab (première date entre la progression confirmée au scan\* ou par autre examen d'imagerie (scintigraphie osseuse, imagerie cérébrale ou autre), décrite dans la note médicale, date où le pembrolizumab a été cessé ou date de début du traitement oncologique subséquent)
  - Source: colligée en consultant le dossier médical
  - Mesure continue
- Tout traitement oncologique subséquent (présence ou absence) (voir annexe 3)  
Si présence, indiquer le nom des différentes intentions de traitement.
  - Source: colligée en consultant le dossier médical
  - Mesure nominale
- Date de décès du patient, s'il y a lieu
  - Source: colligée en consultant le dossier médical ou via RAMQ
  - Mesure continue
- Temps médian jusqu'au décès
  - Source: colligé en calculant la différence entre la date du décès et la date du début de l'immunothérapie
  - Mesure continue

\*Progression confirmée au scan : Il peut parfois y avoir des cas où la progression ne semble pas franche et que l'on peut qualifier de pseudoprogession. Dans ces situations, il peut être nécessaire d'effectuer un 2<sup>e</sup> scan 6 à 8 semaines plus tard afin d'infirmier ou de confirmer la progression. Pour les besoins de l'étude, notez la date à laquelle le radiologue confirme la progression franche de la maladie sur le rapport d'imagerie.

Si patient a cessé après avoir reçu 35 cycles (2 ans) de traitement :

- Reprise ou non des traitements (oui / non / Ne sais pas)
  - Source: colligé en consultant le dossier médical
  - Mesure nominale
- Date de la reprise des traitements
  - Source: colligée en consultant le dossier médical

- Mesure continue
- Nombre de cycles de pembrolizumab reçus au retraitement
  - Source: colligé en consultant le dossier médical
  - Mesure continue

En ce qui concerne les données pour estimer le potentiel d'économies réalisées, puisqu'il a déjà été accepté, tel que mentionné à la monographie<sup>8</sup> pour le mélanome non résecable ou métastatique et le CPNPC (patients ayant déjà été traités), que l'« on s'attend à ce que les résultats obtenus sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité chez un patient recevant cette nouvelle dose (i.e. 200 mg) soient comparables à ceux obtenus à la dose précédemment recommandée (2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines) », toutes choses demeurant par ailleurs égales :

- Déterminer les économies réalisées ou non pour le traitement de chaque patient :
  - $[200 \text{ (mg)} - \text{dose reçue (mg)}] \times 44 \text{ \$/mg} \times \text{nombre de doses reçues}$

### 3.5. Description de la méthode de collecte des données et déroulement de l'étude

À partir du logiciel informatique utilisé pour la saisie d'ordonnances par le département de pharmacie, une liste de tous les patients traités avec du pembrolizumab sera établie. Par la suite, chaque patient sera évalué pour s'assurer qu'il satisfait les critères d'inclusion à l'étude et qu'il ne présente aucun critère d'exclusion. Au CHUM, les données seront collectées à partir des dossiers médicaux informatisés *Oacis* et *MOSAIQ* ainsi que le logiciel de pharmacie *Centricity*. Au CIUSSS de l'Estrie – CHUS, les données seront collectées à partir du dossier clinique *Ariane*. Au CUSM, les données seront collectées à partir des dossiers médicaux informatisés *Oacis* ainsi que le logiciel de saisie d'ordonnance de la pharmacie *Centricity* et au CHU de Québec, la collecte de données se fera à partir du dossier patient électronique (DPE). Les données seront enregistrées dans un fichier *Excel*. Le coordonnateur PGTM de chaque site sera chargé de superviser la collecte de données.

Une fois l'ensemble des données collectées, les analyses statistiques seront réalisées.

### 3.6. Analyse des données

Des statistiques descriptives seront utilisées afin de représenter les patients à l'étude. Les caractéristiques recueillies lors de la revue des dossiers seront présentées dans un tableau sous forme de moyennes, médianes (variables continues) et de proportions (variables discrètes). L'efficacité sera aussi évaluée à partir de statistiques descriptives.

En ce qui concerne l'efficacité, la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) seront visualisées grâce à des courbes de Kaplan-Meier.

Enfin, les résultats obtenus pour notre population seront comparés à ceux des études pivots de phase III KEYNOTE-024 et KEYNOTE-042 ayant mené à l'approbation du pembrolizumab dans le traitement de première intention du CPNPC.

#### **4. Collecte de données**

##### **4.1 BASES DE DONNÉES**

- Un fichier *EXCEL* sera conçu pour la réalisation de cette étude
- Attribuer à chaque usager un numéro d'étude à quatre chiffres (première entrée dans le formulaire).

CHUM : les numéros doivent commencer par 1 (ex. : 1001, 1002);

CUSM : les numéros doivent commencer par 2;

CIUSSS de l'Estrie - CHUS : les numéros doivent commencer par 3;

CHU de Québec – Université Laval : les numéros doivent commencer par 4;

- **Le numéro d'étude que vous avez attribué doit être unique, assurez-vous de ne pas utiliser le même numéro plus d'une fois.**
- Le tableau à l'Annexe 2 peut être imprimé et permet de tenir à jour la correspondance entre le numéro d'étude et le numéro de dossier;
- **DATE LIMITE POUR COMPLÉTER LA COLLECTE: Septembre 2020**

##### **4.2 INFORMATIONS GÉNÉRALES**

###### **IMPORTANT** :

- Outre le dossier médical et pharmaceutique, les notes cliniques parallèles des divers intervenants (pharmaciens, personnel infirmier) seront consultées pour la cueillette d'informations.  
N.B. Les notes du personnel infirmier peuvent faire l'objet d'une section particulière dans le dossier médical.
- Le numéro d'étude est un numéro que vous attribuez au patient (**différent de son numéro de dossier hospitalier**). Vous devez conserver la correspondance entre les deux numéros pour permettre l'analyse locale ultérieure (Annexe 2). Toutes les analyses PGTM utiliseront le numéro d'étude dans les communications.
- Collecte sur papier : les informations peuvent être recueillies à l'aide du formulaire papier (Annexe 1) mais doivent être saisies dans la base de données EXCEL avant d'être transmises au centre responsable de l'analyse.  
N.B. Photocopier le formulaire en Annexe 1 pour réaliser la collecte de données
- Vous devez conserver une copie électronique du fichier et les copies papier jusqu'à la fin de l'étude (production du rapport).

- L'information nécessaire pour compléter le formulaire s'étend à l'extérieur de la période de sélection des dossiers. En effet, le patient peut avoir poursuivi son traitement après le 31 octobre 2019. Par ailleurs, pour la collecte de données et afin d'assurer l'uniformité entre les CHU, les informations qui concernent les événements survenant après le 29 février 2020 **ne doivent pas être collectées** (par exemple un décès qui survient le 6 mars 2020 ou après cette date ne doit pas être rapporté sur le formulaire).
- **Ne pas modifier le fichier ACCESS/EXCEL (ordre – format – titre des colonnes).**
- **Ne pas changer le nom du fichier.**
- **Pour les problèmes d'ordre technique ou autres, contacter :**
  - Ghislain Bérard ou le coordonnateur PGTM du CHU impliqué

### **5. Précisions**

- « **No d'étude** » : Numéro à quatre chiffres que vous attribuez à l'utilisateur : Ex : [2001]

### **6. Confidentialité**

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

- Le nom et les données personnelles de chaque patient seront dénominalisés et ne seront accessibles que par les chercheurs du centre où ils ont été traités.
- Les données recueillies, les analyses statistiques et les résultats complets ne seront accessibles que par les chercheurs de l'étude et par un statisticien pour permettre l'analyse des données.
- Les données seront conservées dans les ordinateurs personnels des chercheurs, qui veilleront 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 aucun impact négatif sur les soins aux patients. L'analyse des données permettra de réévaluer notre 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.

### **7. Biais et limites de l'étude**

Les patients étudiés recevront tous le même traitement donc le risque de biais de traitement entre les médecins et centres est plutôt faible. Par contre, il est possible que l'information qui aura été laissée par les médecins sur les patients, leurs traitements ou les effets secondaires puisse être très différente entre les évaluateurs. Des feuilles de collecte standardisée seront utilisées pour tenter de limiter le plus possible les biais d'information, mais demeurera une limite de notre étude. Un pharmacien de chaque centre sera responsable du contrôle de la qualité des informations collectées.

## **Rédaction du protocole**

### **Auteur principal :**

M. Ghislain Bérard, pharmacien, CIUSSS de l'Estrie - CHUS

### **Révision interne :**

M<sup>me</sup> Chantal Guévremont, pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

M<sup>me</sup> Nathalie Marcotte, pharmacienne, CHU de Québec – Université Laval

### **Révision expert :**

D<sup>r</sup> Nicole Bouchard, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

### **Réviseurs (Membres du comité scientifique du PGTM)**

M. Ghislain Bérard, pharmacien, CIUSSS de l'Estrie - CHUS

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

D<sup>r</sup> Paul Farand, CIUSSS de l'Estrie - CHUS

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

M<sup>me</sup> Chantal Guévremont, pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

D<sup>r</sup> Philippe Ovetchkine, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

M<sup>me</sup> Nathalie Marcotte, pharmacienne, CHU de Québec – Université Laval

M<sup>me</sup> Élane Pelletier, pharmacienne, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

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

M<sup>me</sup> France Varin, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

### **Collaboration à la collecte des données :**

**Titre du document :** *Analyse descriptive de l'utilisation du Pembrolizumab pour le traitement de première intention du cancer du Poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade métastatique et exprimant le marqueur PD-L1 à au moins 50 % pour les patients des CHU du Québec (Étude DALP-First)*

**Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM, le 26 mars 2020**

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

## RÉFÉRENCES

- 1- Reck M, Rodriguez-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.
- 2- Goldstein DA, Gordon N, Davidescu M, Leshno M et coll. A Pharmacoeconomic Analysis of Personalized Dosing vs Fixed Dosing of Pembrolizumab in Firstline PD-L1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst* (2017) 109(11): djx063.
- 3- Bérard G, Guévremont C, Marcotte N et al. Pembrolizumab (KeytrudaMC) - Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec dose maximale? Publié en Octobre 2018 pour le PGTM. Disponible au : [http://pgtm.org/documentation/FSW/Pembrolizumab\\_Strat%C3%A9gie%20posologique.pdf](http://pgtm.org/documentation/FSW/Pembrolizumab_Strat%C3%A9gie%20posologique.pdf)
- 4- AD immunothérapie PGTM (non encore disponible - référence à venir)
- 5- Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PDL1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540–50
- 6- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol* 2019;37(8): 537–46.
- 7- Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et coll. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1 expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE – 042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. Published online April 4, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7)
- 8- Merck Canada Inc. Monographie canadienne pembrolizumab version du 10 mars 2020, consultée en ligne le 12 mars 2020, disponible au : [https://www.merck.ca/static/pdf/KEYTRUDA-PM\\_F.pdf](https://www.merck.ca/static/pdf/KEYTRUDA-PM_F.pdf)

**ANNEXE 1 : Feuille de collecte**

### PGTM – Feuille de collecte

Analyse descriptive de l'utilisation du Pembrolizumab pour le traitement de première intention du cancer du Poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade métastatique et exprimant le marqueur PD-L1 à au moins 50 % pour les patients des CHU du Québec

Numéro de sujet : [\_\_\_\_\_]

#### Au moment de débiter le traitement au pembrolizumab :

##### Concernant le patient :

Âge : _____	Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
Poids : _____ kg (arrondir au kg près)	
ECOG : _____	<input type="checkbox"/> information non trouvée
Maladie auto-immune préexistante :	<input type="checkbox"/> Absence <input type="checkbox"/> Présence
Si présence maladie auto-immune, préciser (voir annexe 3) : _____	
Statut tabagique* :	<input type="checkbox"/> Non-fumeur <input type="checkbox"/> Fumeur actif <input type="checkbox"/> Ancien fumeur <input type="checkbox"/> Ne sais pas / information non trouvée
*Est considéré fumeur actif une personne qui continue à fumer pendant ses traitement ou qui a cessé de fumer moins de 2 semaines avant l'amorce de son traitement	

##### Concernant la maladie :

Stade de la maladie :	<input type="checkbox"/> Métastatique <input type="checkbox"/> Autre (préciser) : _____
Métastatique :	<input type="checkbox"/> Stade IVa <input type="checkbox"/> Stade IVb <input type="checkbox"/> Ne sais pas /info non trouvée
Histologie non à petites cellules :	<input type="checkbox"/> Adénocarcinome <input type="checkbox"/> Épidermoïde <input type="checkbox"/> Ne sais pas /info non trouvée
Mutation EGFR :	<input type="checkbox"/> Absence / négatif / sauvage <input type="checkbox"/> Présence / positif / muté <input type="checkbox"/> Ne sais pas / information non trouvée <input type="checkbox"/> Non applicable
Mutation ALK :	<input type="checkbox"/> Absence / négatif / sauvage <input type="checkbox"/> Présence / positif / muté <input type="checkbox"/> Ne sais pas / information non trouvée <input type="checkbox"/> Non applicable
Mutation ROS1 :	<input type="checkbox"/> Absence / négatif / sauvage <input type="checkbox"/> Présence / positif / muté <input type="checkbox"/> Ne sais pas / information non trouvée <input type="checkbox"/> Non applicable
Statut PD-L1 :	<input type="checkbox"/> ≥ 50 % (préciser %) : _____ <input type="checkbox"/> Positif, mais < 50% (préciser %) : _____ <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Non fait / Ne sais pas / information non trouvée

## PGTM – Feuille de collecte

Analyse descriptive de l'utilisation du Pembrolizumab pour le traitement de première intention du cancer du Poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade métastatique et exprimant le marqueur PD-L1 à au moins 50 % pour les patients des CHU du Québec

Numéro de sujet : [ \_\_\_\_\_ ]

### Concernant la maladie (suite):

**Métastases cérébrales :**  Absence  Présence  
 Ne sais pas / information non trouvée

### Si présence de métastases :

Traitées et stables  Non-traitées et/ou instables  
 Ne sais pas / information non trouvé

**Traitement adjuvant antérieur :**  Oui  Non  Ne sais pas / information non trouvée

### Concernant le traitement :

**Date de début des traitements au pembrolizumab (AAAA/MM/JJ) :** \_\_\_\_\_

**Première dose de pembrolizumab reçue :**  Dose fixe : \_\_\_\_\_ mg  
 Dose selon poids : \_\_\_\_\_ mg

**Changement de dose fixe vers dose selon le poids :**  Oui  Non

Si oui, nombre de cycles avec dose \_\_\_\_\_ avant changement : \_\_\_\_\_

Nombre de cycles avec dose \_\_\_\_\_ après changement : \_\_\_\_\_

**Nombre de cycles reçus au total (au 29 février 2020) :** \_\_\_\_\_

**Date de l'arrêt des traitements au pembrolizumab (AAAA/MM/JJ) :** \_\_\_\_\_

Non applicable (traitement en cours au 29 février 2020)

### Raison de l'arrêt du traitement au pembrolizumab :

Progression  Effet indésirable ou RIMI  Décès  
 Décision du patient  Réponse complète au Tx  Autres  
 Arrêt après 35 cycles (2 ans)  Ne sais pas / information non trouvée

### Radiothérapie reçue pour maladie oligométastatique\* après le début du traitement au pembrolizumab:

Oui  Non  Ne sais pas / information non trouvée

**Date de début de traitement de radiothérapie :** (AAAA/MM/JJ) : \_\_\_\_\_

\*Maladie oligométastatique : Situation dans laquelle le patient présenterait de une à cinq lésions (préférentiellement une) dans un nombre limité d'organes pouvant être traitée à l'aide d'une approche locale (comme la radiothérapie).

#### Commentaire [CHUS1]:

Considérer comme date d'arrêt la première des dates suivante :  
- Date de la dernière dose de pembrolizumab + 3 semaines  
- Date de progression ou d'arrêt /suspension des traitements (selon note du médecin)  
- Date de décès

### PGTM – Feuille de collecte

Analyse descriptive de l'utilisation du Pembrolizumab pour le traitement de première intention du cancer du Poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade métastatique et exprimant le marqueur PD-L1 à au moins 50 % pour les patients des CHU du Québec

Numéro de sujet : [\_\_\_\_\_]

**Si une réaction indésirable à médiation immunitaire (RIMI) requiert l'arrêt du traitement ou sa suspension pour plus de 3 semaines :**

**Date de l'arrêt ou de la suspension des traitements dû à une RIMI (AAAA/MM/JJ) :** \_\_\_\_\_

**Type de RIMI :** \_\_\_\_\_

**Grade de la RIMI\* :**  Grade 1     Grade 2     Grade 3     Grade 4

Ne sais pas / information non trouvée

**Nombre de semaines écoulées au moment du diagnostic de la RIMI :** \_\_\_\_\_

**Traitement de la RIMI :**     Corticostéroïdes                       Immunosuppresseurs : \_\_\_\_\_

Corticostéroïdes + Immunosuppresseurs : \_\_\_\_\_

Ne sais pas / information non trouvée

**Reprise des traitements avec le pembrolizumab :**

Oui             Non             Ne sais pas / information non trouvée

**Date de la reprise des traitements (AAAA/MM/JJ) :** \_\_\_\_\_

**Nature et dose du corticostéroïde à la reprise des traitements**

Prednisone : \_\_\_\_\_ mg / jour

Dexaméthasone: \_\_\_\_\_ mg / jour

Autre (préciser) : \_\_\_\_\_ mg / jour

Ne sais pas / information non trouvée

\*Concernant le grade des RIMI, se référer à l'annexe 4 si non clairement noté par le médecin

### PGTM – Feuille de collecte

Analyse descriptive de l'utilisation du Pembrolizumab pour le traitement de première intention du cancer du Poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade métastatique et exprimant le marqueur PD-L1 à au moins 50 % pour les patients des CHU du Québec

Numéro de sujet : [\_\_\_\_\_]

#### Si plus qu'une RIMI au moment de l'arrêt / suspension des traitements :

Type de RIMI #2: \_\_\_\_\_

Grade de la RIMI :  Grade 1     Grade 2     Grade 3     Grade 4  
 Ne sais pas / information non trouvée

Nombre de semaines écoulées au moment du diagnostic de la RIMI : \_\_\_\_\_

Traitement de la RIMI :     Corticostéroïdes                       Immunosuppresseurs : \_\_\_\_\_  
 Corticostéroïdes + Immunosuppresseurs : \_\_\_\_\_  
 Ne sais pas / information non trouvée

#### Reprise des traitements avec le pembrolizumab :

Oui                       Non                       Ne sais pas / information non trouvée

Date de la reprise des traitements (AAAA/MM/JJ) : \_\_\_\_\_

#### Nature et dose du corticostéroïde à la reprise des traitements

Prednisone : \_\_\_\_\_ mg / jour  
 Dexaméthasone: \_\_\_\_\_ mg / jour  
 Autre (préciser) : \_\_\_\_\_ mg / jour  
 Ne sais pas / information non trouvée

Type de RIMI #3: \_\_\_\_\_

Grade de la RIMI :  Grade 1     Grade 2     Grade 3     Grade 4  
 Ne sais pas / information non trouvée

Nombre de semaines écoulées au moment du diagnostic de la RIMI : \_\_\_\_\_

Traitement de la RIMI :     Corticostéroïdes                       Immunosuppresseurs : \_\_\_\_\_  
 Corticostéroïdes + Immunosuppresseurs : \_\_\_\_\_  
 Ne sais pas / information non trouvée

### PGTM – Feuille de collecte

Analyse descriptive de l'utilisation du Pembrolizumab pour le traitement de première intention du cancer du Poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade métastatique et exprimant le marqueur PD-L1 à au moins 50 % pour les patients des CHU du Québec

Numéro de sujet : [\_\_\_\_\_]

**Si une réaction indésirable à médiation immunitaire (RIMI) requiert l'arrêt du traitement ou sa suspension pour plus de 3 semaines :**

**Reprise des traitements avec le pembrolizumab :**

Oui       Non       Ne sais pas / information non trouvée

**Date de la reprise des traitements (AAAA/MM/JJ) :** \_\_\_\_\_

**Nature et dose du corticostéroïde à la reprise des traitements**

Prednisone : \_\_\_\_\_ mg / jour  
 Dexaméthasone: \_\_\_\_\_ mg / jour  
 Autre (préciser) : \_\_\_\_\_ mg / jour  
 Ne sais pas / information non trouvée

**Concernant l'efficacité du traitement :**

**Date du dernier suivi médical (AAAA/MM/JJ) :** \_\_\_\_\_

**Date de progression sous pembrolizumab** (première date entre la progression confirmée au scan\* ou par autre examen d'imagerie (scintigraphie osseuses, imagerie cérébrale ou autre), décrite dans la note médicale, date où le pembrolizumab a été cessé ou date de début du traitement oncologique subséquent)

(AAAA/MM/JJ) : \_\_\_\_\_

- Non applicable (Tx en cours au 29 février 2020)  
 Non applicable (Tx cessé avant progression ex : EL/RIMI, perte au suivi, décision patient, réponse complète)

Traitement oncologique subséquent (présence ou absence)

Oui       Non       Ne sais pas / information non trouvée

Si oui, préciser nom des protocoles reçus (voir annexe 3) :

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Si patient décédé, date du décès (AAAA/MM/JJ) :** \_\_\_\_\_

\*Progression confirmée au scan : Il peut parfois y avoir des cas où la progression ne semble pas franche et que l'on peut qualifier de pseudoprogession. Dans ces situations, il peut être nécessaire d'effectuer un 2<sup>e</sup> scan 6 à 8 semaines plus tard afin d'infirmer ou de confirmer la progression. Pour les besoins de l'étude, notez la date à laquelle le radiologiste confirme la progression franche de la maladie.

**PGTM – Feuille de collecte**

Analyse descriptive de l'utilisation du Pembrolizumab pour le traitement de première intention du cancer du Poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade métastatique et exprimant le marqueur PD-L1 à au moins 50 % pour les patients des CHU du Québec

Numéro de sujet : [\_\_\_\_\_]

**Si patient a cessé après avoir reçu 35 cycles (2 ans) de traitement:**

**À compléter seulement si retraitement au sens de la liste RAMQ des médicaments – Établissement**

**Reprise des traitements avec le pembrolizumab :**

Oui       Non       Ne sais pas / information non trouvée

**Date de la reprise des traitements (AAAA/MM/JJ) :** \_\_\_\_\_

**Nombre de cycles reçus au retraitement (au 29 février 2020) :** \_\_\_\_\_

**Traitement en cours au 29 février 2020 :**

Oui       Non       Ne sais pas / information non trouvée

**Commentaires ou autres informations pertinentes:**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



### Annexe 3:

**Maladie auto-immune préexistante, exemples :**

<b>Digestives</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maladie de Crohn</li> <li>- colite ulcéreuse</li> </ul>	<b>Rhumatoïde</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- arthrite (polyarthrite) rhumatoïde (PAR)</li> <li>- lupus érythémateux</li> <li>- Sjögren</li> <li>- Polymyalgie rhumatica</li> <li>- Sclérodemie</li> <li>- Arthrite psoriasique</li> <li>- Vasculite</li> <li>- Artérite temporale</li> </ul>	<b>Dermatologique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- psoriasis</li> <li>- lupus discoïde</li> <li>-</li> </ul>
<b>Endocrinologique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maladie de Graves</li> <li>- thyroïdite Hashimoto</li> </ul>	<b>Neurologique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- myasthénie grave</li> <li>- sclérose en plaque</li> </ul>	<b>Autres</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- anémie hémolytique auto-immune (AHAI)</li> <li>- fièvre rhumatoïde</li> </ul>

**Traitements de chimiothérapie antérieurs**

**Cancer du poumon**

<b>Adjuvant :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cisplatine + vinorelbine</li> <li>- cisplatine + gemcitabine</li> <li>- protocole de recherche</li> </ul>	<b>Métastatique :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- paclitaxel + carboplatine</li> <li>- cisplatine ou carboplatine + etoposide</li> <li>- cisplatine ou carboplatine + pemetrexed suivi ou non d'entretien au pemetrexed</li> <li>- cisplatine ou carboplatine + gemcitabine</li> <li>- Protocole de recherche</li> <li>- Docetaxel</li> <li>- Paclitaxel</li> <li>- Erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib</li> <li>- Crizotinb</li> <li>- vinorelbine</li> </ul>
--	---

## Annexe 4: Grades des RIMI

Le tableau ci-joint montre les différents grades des RIMI les plus fréquentes. Si la réaction décrite ne se trouve pas dans le tableau, vous référer au <https://ontargetonco.com/fr/classe-medicament-13>.

	Dermatologique	Hépatique	Gastro-intestinal	Pneumonite
Grade I	Rash cutané, avec ou sans symptôme, <10% SC	AST ou ALT > 1-3 xLSN	<4 selles liquides/jour par rapport au niveau de base, asymptomatique	Changements radiographiques uniquement
Grade II	Rash qui couvre 10-30% SC	AST ou ALT > 3-5 xLSN	4-6 selles liquides/jour par rapport au niveau de base, douleur abdominale, sang dans les selles, nausées	Symptômes nouveaux légers à modérés : dyspnée, toux, douleur thoracique
Grade III	Rash qui couvre >30% ou grade II avec des symptômes importants	AST ou ALT > 5-20 xLSN	>7 selles liquides/jour par rapport au niveau de base, incontinence, douleur abdominale sévère, intervention médicale requise	Symptômes nouveaux sévères, hypoxie nouvelle ou en dégradation, événement menaçant la vie, difficulté à respirer, syndrome de détresse respiratoire aiguë
Grade IV	Atteinte cutanée >30% avec symptômes associés (érythème, purpura, détachement épidermique)	AST ou ALT > 20 xLSN	Évènement menaçant la vie du patient, perforation intestinale	

SC : Surface Corporelle, AST : Aspartate Aminotransferase, ALT : Alanine transaminase, LSN : limite supérieure de la normale

Pour les désordres de la fonction thyroïdienne, la description de la RIMI ne se fait pas selon les grades. Un traitement de remplacement à base de lévothyroxine est instauré selon les valeurs de TSH, T4 et les symptômes du patient.