



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA^{MC})

Quelle stratégie posologique
devrait-on privilégier : dose
en fonction du poids, dose
fixe ou dose en fonction du
poids avec une dose
maximale?

PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

Rapport d'évaluation

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



Approuvé par le comité scientifique du
PGTM le 6 septembre 2018

AVIS

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

Le lecteur est prié de prendre note que la version du présent document est à jour au mois de septembre de l'année 2018. Le PGTM se réserve le droit en tout temps de modifier ou retirer les documents qui apparaissent sur son site, suite à la publication de nouvelles données.

– Résumé –

Le récepteur du *programmed death ligand 1* (PD-L1) est un point de contrôle immunitaire qui limite l'activité des lymphocytes T dans les tissus périphériques. En inhibant la liaison du récepteur PD-1 à ses ligands, le pembrolizumab réactive les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral ce qui, par conséquent, réactive l'immunité antitumorale¹. Il est actuellement approuvé au Canada pour le traitement des cancers suivants : mélanome non résecable ou métastatique, traitement de 2^e ligne du cancer du poumon non à petites cellules métastatique (CPNPCm) dont au moins 1 % des cellules tumorales expriment le récepteur du PD-L1 (pourcentage de cellules tumorales [PCT] ≥ 1 %) et traitement de 1^{re} ligne du CPNPCm, dont au moins 50 % des cellules tumorales expriment le récepteur du PD-L1 [PCT ≥ 50 %], carcinome urothélial de stade avancé localement ou métastatique et lymphome hodgkinien classique (LHc)¹. Le schéma posologique approuvé pour le pembrolizumab a évolué et dépend des indications. Le PGTM fait le point sur les stratégies posologiques approuvées et celles proposées par divers organismes réglementaires. La qualité de la preuve sur l'efficacité et l'innocuité et les aspects coûts et commodité pour les centres hospitaliers ont été pris en compte. Aux fins de cette évaluation, le PGTM s'est penché sur le cancer du poumon.

Les premières indications pour lesquelles Santé Canada a approuvé le pembrolizumab – mélanome métastatique^{2,3} et CPNPCm⁴ (PCT ≥ 1 %) pour des patients ayant déjà été traités (2^e ligne) – découlent d'essais cliniques démontrant un avantage de survie par rapport au traitement standard avec le pembrolizumab à la dose de 2 mg/kg toutes les trois semaines.

Les essais cliniques subséquents menant à de nouvelles indications approuvées – CPNPCm (PCT ≥ 50 %) pour des patients n'ayant jamais été traités (1^{re} ligne)⁵, puis carcinome urothélial⁶ et lymphome hodgkinien⁷ – ont utilisé le pembrolizumab à une dose fixe de 200 mg toutes les trois semaines. Cette posologie a aussi été étudiée pour des indications qui n'ont pas encore été approuvées au Canada, comme par exemple le cancer de la tête et du cou et le cancer colorectal avec une instabilité micro-satellitaire [*microsatellite instability-high carcinoma*]).

Depuis l'étude KEYNOTE-024 qui s'est penchée sur le traitement du CPNPCm en 1^{re} ligne⁵, presque toutes les nouvelles études évaluant le pembrolizumab en monothérapie utilisent la dose fixe de 200 mg toutes les trois semaines (p. ex. KEYNOTE 177, KEYNOTE 164, KEYNOTE 122 et KEYNOTE 042 [pour la liste complète consulter le site clinicaltrials.gov]).

Le fabricant a publié les résultats d'évaluations pharmacocinétiques des stratégies posologiques étudiées dans les essais cliniques portant sur le pembrolizumab (Freshwater et coll.). Les auteurs de cette étude basée sur un modèle de pharmacocinétique de population (PopPK), comportant des prédictions et des simulations, ont conclu que les doses de 200 mg et de 2 mg/kg permettaient d'obtenir une exposition similaire au pembrolizumab sans avantage pour l'une ou l'autre des stratégies et que la dose fixe de 200 mg pourrait représenter une option de remplacement de la dose de 2 mg/kg. Leurs données montrent qu'un dosage en fonction du poids et une stratégie à dose fixe sont appropriés pour le pembrolizumab⁸.

À la suite des résultats de cette étude, la Food and Drug Administration (FDA) a modifié sa monographie (septembre 2014⁹) pour incorporer la dose fixe pour toutes les indications approuvées (monographie de juin 2018¹⁰).

Au Canada, la dose actuellement approuvée varie selon l'indication. Elle est de 2 mg/kg toutes les trois semaines pour traiter le mélanome et le CPNPCm (PCT ≥ 1 %) de patients ayant déjà été traités (2^e intention) mais de 200 mg

**Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?**

toutes les trois semaines pour traiter le CPNPCm (PCT \geq 50 %) de patients n'ayant jamais été traités (1^{re} intention), ainsi que pour traiter le carcinome urothélial et le LHc après l'échec de thérapies antérieures¹.

Faits à considérer

- Les posologies recommandées par la monographie canadienne correspondent à la stratégie posologique étudiée dans les essais cliniques pour chacune des indications approuvées. Ainsi pour le mélanome et pour le traitement de 2^e ligne du CPNPCm, Santé Canada recommande une dose en fonction du poids (2 mg/kg toutes les trois semaines), alors qu'en 1^{re} ligne de traitement du CPNPCm ainsi que du carcinome urothélial et du lymphome hodgkinien, la recommandation est une dose fixe (200 mg toutes les trois semaines)¹.
- D'un point de vue pharmacologique, le pembrolizumab possède un index thérapeutique large, une courbe dose-réponse plate entre 1 et 10 mg/kg et est bien toléré jusqu'à des doses de 10 mg/kg¹¹. Le mécanisme d'action du pembrolizumab est identique et la vitesse d'élimination semblable peu importe le type de cancer ou la ligne de traitement⁸. La pharmacocinétique du pembrolizumab a été démontrée linéaire pour l'écart des doses allant de 1 à 10 mg/kg^{1,11}.
- Des études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ont également démontré que l'occupation des récepteurs anti-PD-1 à la surface des lymphocytes T circulants était saturée à des doses supérieures à 1 mg/kg, ce qui prédit, d'une part, des réponses robustes à des doses égales ou supérieures à 2 mg/kg et, d'autre part, peu ou pas d'activité à des doses inférieures à 1 mg/kg administrées aux trois semaines¹².
- Aucune étude clinique n'a été réalisée pour comparer directement l'efficacité et l'innocuité entre les doses de 2 mg/kg et de 200 mg toutes les trois semaines. Par contre, une revue systématique a permis de démontrer qu'il ne semblait pas y avoir de différence statistiquement significative entre les doses de 2 mg/kg et de 10 mg/kg en termes d'efficacité et d'innocuité pour le traitement du CPNPCm en 2^e ligne et du mélanome¹³.
- Seules des études de pharmacocinétique ont comparé différentes stratégies posologiques et estimé leurs effets respectifs sur la relation entre la dose et l'exposition ainsi que sur l'efficacité et l'innocuité attendues du pembrolizumab⁸. Toutefois ces stratégies posologiques à dose fixe et à dose selon le poids ont été comparées à l'aide des données d'essais cliniques menés pour des indications distinctes entre les stratégies posologiques ou alors, pour le CPNPCm, auprès de patients dont les tumeurs exprimaient le PD-L1 dans des proportions différentes (PCT \geq 50 % : 200 mg toutes les trois semaines et PCT \geq 1 % : 2 mg/kg toutes les trois semaines).
- Le fabricant a publié les résultats d'évaluations pharmacocinétiques des stratégies posologiques étudiées dans les essais cliniques avec le pembrolizumab (Freshwater et coll.)⁸. Un modèle de pharmacocinétique de population (PopPK) a été développé à partir des premiers essais cliniques avec la dose selon le poids en mélanome et CPNPCm chez des patients ayant déjà été traités. La conclusion des auteurs de l'étude mentionnait que les doses de 200 mg et de 2 mg/kg permettaient d'obtenir une exposition similaire au pembrolizumab et que la dose fixe de 200 mg pouvait représenter une alternative appropriée à la dose de 2 mg/kg.
- À la suite de cette étude, la FDA a permis la modification de la monographie du pembrolizumab⁸, de sorte que la dose en mg/kg n'apparaît plus dans aucune des indications présentes dans la monographie américaine (voir la monographie de 2014 et de 2018)^{9,10}. Cette modification posologique semble s'être appuyée sur les données pharmacocinétiques et de pharmacocinétique de population comparant des stratégies posologiques étudiées pour le pembrolizumab.
- Bien que la dose de 200 mg ait été étudiée pour le traitement du CPNPCm en 1^{re} intention, du lymphome de Hodgkin et du carcinome urothélial, il n'existe aucune étude clinique qui permette de suggérer que l'efficacité

**Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?**

de la dose de 200 mg soit supérieure voire même équivalente à la dose de 2 mg/kg administrée aux trois semaines (dose initialement utilisée dans les essais cliniques sur le pembrolizumab).

- Dans la version de juin 2018 de la monographie américaine¹⁰, à la section 12.2 *Pharmacodynamics* il est écrit : « *Based on dose/exposure efficacy and safety relationships, there are no clinically significant differences in efficacy and safety between pembrolizumab doses of 200 mg or 2 mg/kg every 3 weeks in patients with melanoma or NSCLC.* »

Avis scientifique du PGTM

Le PGTM constate qu'il n'existe aucune étude clinique qui ait comparé les stratégies de dosage du pembrolizumab entre elles et qu'il n'existe aucune étude publiée visant à démontrer une équivalence ou une différence d'efficacité ou d'innocuité entre les différentes stratégies posologiques.

Les études cliniques pivot de phase III dans le traitement du mélanome et cancer du poumon non à petites cellules métastatique (CPNPCm) en 2e intention ont été faites avec la dose de 2 mg/kg et celles dans le traitement du CPNPCm en 1ere intention, en lymphome de Hodgkin et en carcinome urothélial (ainsi que les indications futures présentement à l'étude) avec la dose de 200 mg aux trois semaines.

À la lumière des preuves issues principalement des études pharmacocinétiques actuellement publiées et des propriétés pharmacologiques, le PGTM est d'avis que le dosage du pembrolizumab en fonction du poids (dose de 2 mg/kg administrée aux trois semaines) serait comparable à la dose fixe de 200 mg aux 3 semaines. Par conséquent, le PGTM considère qu'il serait acceptable de donner 2 mg/kg jusqu'à un maximum de 200 mg aux 3 semaines.

Avis du PGTM suivant l'évaluation pharmacoéconomique

Considérant :

- L'utilisation de ce médicament selon la dose initialement approuvée par Santé Canada, soit 2 mg/kg [poids moyen = 72,5 kg]), à un prix estimé de 6 380 \$ par dose toutes les trois semaines (ou environ 8 505 \$ par période de 28 jours), représente déjà une charge financière énorme, qui se chiffre en millions de dollars et qui pèse lourdement sur les budgets des établissements de santé du Québec.
- Le poids de 100 kg, utilisé pour déterminer la dose fixe à administrer, est environ 30 % plus élevé que le poids moyen des patients traités dans les CHU du Québec, qui est d'environ 72,5 kg (voir AD filgrastim du PGTM)¹⁴.
- Les arguments avancés par Freshwater et coll.⁸ en faveur de l'utilisation d'une dose fixe étaient : la facilité de prescription par les médecins; la diminution du risque d'erreur et du temps de préparation à la pharmacie; la diminution des pertes de médicaments à la suite de l'obligation de jeter les quantités de médicament inutilisées après la ponction initiale; la diminution du risque d'infection en limitant à un le nombre de ponction dans chaque fiole de médicament. Étant donné le volume d'utilisation de ce médicament dans nos centres, le PGTM considère que ces arguments ne s'appliquent que peu ou pas au niveau des CHU.
- Une étude pharmacoéconomique publiée en décembre 2017 par Goldstein et coll. a voulu comparer l'impact financier aux États-Unis de l'utilisation de la dose fixe de 200 mg à la dose de 2 mg/kg pour le traitement de première ligne du CPNPCm¹⁵. Leur modèle de base a permis d'estimer que l'utilisation de la dose fixe coûterait environ 24 % plus cher que la dose en fonction du poids.

Rapport d'évaluation PGTM Pembrolizumab (Keytruda^{MC})

Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?

- La monographie canadienne ne spécifie pas la conduite à tenir pour le cas où la dose de 2 mg/kg équivaldrait à plus de 200 mg. Par contre, la plupart des organismes canadiens (Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux [PPEA / pCODR] et plusieurs agences de remboursement provinciales, par exemple, BC Cancer Agency, Cancer Care Ontario, Cancer Care Manitoba et le Cancer Care Saskatchewan) ont adopté la dose de 2 mg/kg administrée toutes les trois semaines jusqu'à une dose maximale de 200 mg pour presque toutes les indications¹⁶⁻²⁸.
- Le fait d'administrer une dose fixe de 200 mg à tous les patients augmenterait les dépenses des CHU en pembrolizumab d'environ 30 %, soit 8 800 \$ par dose (donc environ 11 733 \$ par période de 28 jours). En contrepartie, le fait de donner 2 mg/kg toutes les trois semaines jusqu'à une dose maximale de 200 mg permettrait de générer des économies supplémentaires en limitant la dose des patients de plus de 100 kg. (voir annexe X).

À la lumière de ces constatations, le PGTM recommande l'administration du pembrolizumab à la dose de 2 mg/kg aux 3 semaines jusqu'à une dose maximale de 200 mg à tous les patients et dans toutes les indications reconnues.

Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?

| | |
|---|-----------|
| Avis scientifique du PGTM..... | 5 |
| Avis du PGTM suivant l'évaluation pharmacoéconomique..... | 5 |
| Section 1 - Introduction..... | 8 |
| Section 2 - Question décisionnelle et question d'évaluation..... | 9 |
| Section 3 - Méthodologie d'évaluation..... | 10 |
| 3.1 Recherche documentaire | 10 |
| 3.2 Sélection et évaluation de l'éligibilité des publications..... | 10 |
| 3.3 Évaluation de la qualité des publications et extraction des données | 10 |
| Section 4 - Informations générales | 11 |
| Section 5 - Statut du médicament..... | 12 |
| 5.1 Indications – agences réglementaires | 12 |
| 5.1.1 Santé Canada | 12 |
| 5.1.2 FDA (U.S. Food and Drug Administration) | 13 |
| 5.2 Agences d'évaluation de médicaments | 13 |
| 5.2.1 INESSS (Institut national d'excellence en santé et en service sociaux)..... | 13 |
| 5.2.2 PPEA (Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux)..... | 13 |
| 5.3 Formulaires provinciaux et autres organismes | 15 |
| 5.3.1 Liste de médicaments du Québec (Régie de l'assurance maladie du Québec)..... | 15 |
| 5.3.2 Autres provinces canadiennes | 16 |
| Section 6 - Résultats de la recherche..... | 17 |
| Section 7 - Sommaire des données pharmacoéconomiques | 21 |
| Section 8 - Analyse / Recommandations | 21 |
| Section 9 - Auteurs et réviseurs | 25 |
| Annexe I - Stratégies de recherche dans les bases de données indexées | 26 |
| Annexe II - Sites consultés pour la recherche de littérature grise..... | 27 |
| Annexe III - Sommaire des doses utilisées (toutes les 3 semaines) – au Canada et ailleurs..... | 28 |
| Annexe IV - Sommaire des études cliniques du pembrolizumab en monothérapie..... | 29 |
| Annexe V - Profil pharmacodynamique du pembrolizumab en fonction de la dose utilisée..... | 34 |
| Annexe VI - Graphique en forêt comparant les taux de réponse au pembrolizumab | 35 |
| Annexe VII – Aire sous la courbe du pembrolizumab selon la dose | 36 |
| Annexe VIII - Vitesse d'élimination du pembrolizumab en fonction du type de cancer | 37 |
| Annexe IX - Exposition au pembrolizumab en fonction de la dose reçue | 38 |
| Annexe X – Impact budgétaire et données pharmacoéconomiques..... | 39 |
| Bibliographie et références | 42 |

Section 1 - Introduction

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal sélectif qui se lie au récepteur du *programmed death ligand 1* (PD-L1). La voie PD-1 est un point de contrôle immunitaire qui peut être utilisée par les cellules tumorales pour inhiber la surveillance immunologique des lymphocytes T activés. Le pembrolizumab est un anticorps doté d'une forte affinité pour le récepteur PD-1, qui inhibe deux ligands bloqueurs de la voie PD-1, le PD-L1 et le PD-L2, sur les cellules tumorales ou présentatrices de l'antigène. En inhibant la liaison du récepteur PD-1 à ses ligands, le pembrolizumab réactive les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral ce qui, par conséquent, réactive l'immunité antitumorale¹.

Entre 2012 et 2015, dans les premiers essais cliniques (de la série d'études KEYNOTE) évaluant le pembrolizumab, une dose de 2 mg/kg toutes les trois semaines avait démontré un avantage de survie supérieur au traitement standard dans le traitement du mélanome métastatique²⁻³ et du CPNPCm⁴. À la suite de ces études, Santé Canada avait approuvé le pembrolizumab à la dose de 2 mg/kg administrée toutes les trois semaines pour ces indications¹.

En octobre 2016, les résultats de l'étude pivot KEYNOTE-024 ont été publiés. Elle comparait l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab à celles de la chimiothérapie conventionnelle pour le traitement de première ligne du CPNPCm, dont au moins 50 % des cellules tumorales exprimaient le PD-L1 (PCT \geq 50 %)⁵. Cette étude était la première à utiliser une dose fixe de pembrolizumab de 200 mg pour tous les patients, toutes les trois semaines. Par conséquent, cette dose est celle qui a été approuvée par Santé Canada pour cette indication.

Depuis KEYNOTE-024, presque toutes les études évaluant le pembrolizumab en monothérapie utilisent la dose fixe de 200 mg administrée toutes les trois semaines (p. ex. KEYNOTE 177, KEYNOTE 164, KEYNOTE 122 et KEYNOTE 042 [pour la liste complète consulter le site clinicaltrials.gov]).

Le PGTM fait le point sur les stratégies posologiques approuvées et celles proposées par divers organismes réglementaires. La qualité de la preuve sur l'efficacité et l'innocuité et les aspects coûts et commodité pour les centres hospitaliers ont été pris en compte. Aux fins de cette évaluation, le PGTM s'est penché sur le CPNPCm, puisqu'il s'agit d'une des premières indications approuvées pour le pembrolizumab et que ces patients représentent une population suscitant un grand intérêt, avec la possibilité d'extrapoler aux autres indications si cela est jugé approprié.

Section 2 - Question décisionnelle et question d'évaluation

Question décisionnelle :

Quelle est ou quelles sont les stratégies posologiques à privilégier pour le pembrolizumab en monothérapie : dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?

Questions d'évaluation :

1. Quelles sont les stratégies posologiques proposées pour le pembrolizumab dans la littérature scientifique et dans la pratique :
 - a) pour le cancer du poumon;
 - b) pour les autres indications approuvées ou non approuvées au Canada?
2. Quels types de données appuient chacune des stratégies posologiques répertoriées ci-dessus :
 - a) données scientifiques cliniques et pharmacologiques;
 - b) avis des autorités réglementaires;
 - c) avis de comités consultatifs ou d'experts;
3. Quelle est ou quelles sont les stratégies posologiques à privilégier pour les patients recevant du pembrolizumab pour traiter un cancer du poumon?
4. Quelles données pourraient justifier l'utilisation de stratégies posologiques différentes pour l'usage du pembrolizumab selon les indications approuvées?

La stratégie de recherche employée est décrite à l'annexe I

Section 3 - Méthodologie d'évaluation

3.1 Recherche documentaire

Une recherche de la littérature a été menée dans les bases de données PUBMED et Google Scholar. Une recherche ciblée sur internet a aussi été réalisée. Les sites web consultés se trouvent à l'annexe II. Les bibliographies des études retenues ont aussi été consultées à la recherche de publications d'intérêt. L'ensemble de la recherche de littérature a été limitée aux publications de langues anglaise et française et aux documents publiés entre le 1^{er} janvier 2010 et le 1^{er} mars 2018.

3.2 Sélection et évaluation de l'éligibilité des publications

La sélection des études a été effectuée par un des évaluateurs et validée par un deuxième selon les critères d'inclusion et les limites spécifiées au tableau I.

3.3 Évaluation de la qualité des publications et extraction des données

La qualité des publications retenues a été évaluée par un premier évaluateur et validée par un deuxième évaluateur. En cas d'absence de consensus, les désaccords ont été résolus avec l'intervention d'un troisième évaluateur. L'évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques, guides de pratique, essais contrôlés randomisés, études observationnelles et études de non-infériorité a été réalisée à l'aide des grilles habituellement utilisées par le PGTM et disponibles dans son *Guide méthodologique*.

L'extraction des données a été effectuée par un évaluateur et validée par un deuxième à l'aide d'une grille spécifique à ce projet. Les études évaluées et retenues sont présentées à la section 6.

Tableau I Critères d'éligibilité et limites de l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité

| Critères d'inclusion | |
|--|--|
| Population | Tous les patients traités avec le pembrolizumab pour un CPNPC métastatique |
| Intervention | Traitement avec le pembrolizumab en monothérapie |
| Comparateur(s) | Dose en fonction du poids (mg/kg) comparée à dose fixe comparée à dose selon le poids avec un maximum |
| Résultats (outcomes) | Taux de réponse, données de survie (SSP/SG), innocuité |
| Types de documents | Recherche documentaire selon un processus itératif. <ul style="list-style-type: none"> i. Rapports d'ETMIS, revues systématiques (RS) avec ou sans méta-analyse, guides de pratique ii. ECR iii. Études observationnelles iv. Séries de cas v. Études de cas vi. Études pharmacocinétiques vii. Monographies de produits viii. Avis ou consensus d'experts |
| Limites | |
| Période : Du 1 ^{er} janvier 2010 au 1 ^{er} mars 2018 | |
| Langue : anglais et français | |
| Critères d'exclusion | |

Section 4 - Informations générales

Le récepteur du *programmed death ligand 1* (PD-L1) est un point de contrôle immunitaire qui limite l'activité des lymphocytes T dans les tissus périphériques. La voie PD-1 peut être utilisée par les cellules tumorales pour inhiber la surveillance immunologique des lymphocytes T activés. Le pembrolizumab est un anticorps doté d'une forte affinité pour le récepteur PD-1, qui inhibe deux ligands bloqueurs de la voie PD-1, le PD-L1 et le PD-L2, sur les cellules tumorales ou présentatrices de l'antigène. En inhibant la liaison du récepteur PD-1 à ses ligands, le pembrolizumab réactive les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral ce qui, par conséquent, réactive l'immunité anti-tumorale¹.

Selon la monographie, la pharmacocinétique du pembrolizumab a été étudiée auprès de 2 188 patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique, d'un CPNPC ou d'autres types de tumeurs solides, qui ont reçu des doses variant de 1 à 10 mg/kg toutes les deux ou trois semaines. Des analyses pharmacocinétiques de population ont été réalisées auprès de patients présentant une tumeur solide (surtout mélanome et CPNPC)¹.

L'exposition au pembrolizumab, exprimée par la concentration maximale (C_{max}) ou l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps, a augmenté proportionnellement à la dose administrée, dans l'intervalle des doses utilisées pour l'évaluation de l'efficacité. Après l'administration de doses répétées, la clairance du pembrolizumab était indépendante du temps et l'indice d'accumulation générale était d'environ 2,2 lorsque le médicament était administré aux trois semaines. Les concentrations à l'état d'équilibre du pembrolizumab ont été atteintes en 18 semaines; la concentration minimale (C_{min}) médiane à l'état d'équilibre était de 22,8 mcg/mL avec un schéma posologique de 2 mg/kg aux trois semaines¹.

Toujours selon la monographie, les effets de diverses covariables sur la pharmacocinétique du pembrolizumab ont été évalués dans le cadre d'analyses pharmacocinétiques de population, à l'aide d'un modèle à deux compartiments avec clairance linéaire à partir du compartiment central. La clairance du pembrolizumab a augmenté avec l'augmentation du poids corporel, par contre, les différences d'exposition qui en résultent sont traitées de façon adéquate à l'aide d'une administration fondée sur une posologie en mg/kg. Les facteurs suivants n'ont eu aucun effet clinique important sur la clairance du pembrolizumab : l'âge (de 15 à 94 ans), le sexe, la race, une insuffisance rénale légère ou modérée, une insuffisance hépatique légère et la charge tumorale¹.

D'un point de vue pharmacologique, le pembrolizumab possède un index thérapeutique large, une courbe dose-réponse plate entre 1 et 10 mg/kg et est bien toléré jusqu'à des doses de 10 mg/kg¹¹. Le mécanisme d'action du pembrolizumab est identique¹ et la vitesse d'élimination, semblable peu importe le type de cancer ou la ligne de traitement dans lequel il est utilisé⁸. La pharmacocinétique du pembrolizumab a été démontrée linéaire pour l'écart des doses allant de 1 à 10 mg/kg^{1,11}.

Des études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ont également démontré que l'occupation des récepteurs anti-PD-1 à la surface des lymphocytes T circulants était saturée à des doses supérieures à 1 mg/kg, ce qui prédit, d'une part, des réponses robustes à des doses égales ou supérieures à 2 mg/kg et, d'autre part, peu ou pas d'activité à des doses inférieures à 1 mg/kg administrées aux trois semaines¹².

Dans la version de juin 2018 de la monographie américaine¹⁰, à la section 12.2 *Pharmacodynamics* il est écrit : « *Based on dose/exposure efficacy and safety relationships, there are no clinically significant differences in efficacy and safety between pembrolizumab doses of 200 mg or 2 mg/kg every 3 weeks in patients with melanoma or NSCLC.* »

Section 5 - Statut du médicament

5.1 Indications – agences réglementaires

5.1.1 Santé Canada¹

Le premier avis de conformité de Santé Canada a été obtenu le 19 mai 2015. Depuis, plusieurs indications se sont ajoutées. En date du 6 septembre 2018, le pembrolizumab bénéficie d'une autorisation de mise en marché (AMM) sans condition pour le traitement des adultes atteints de :

- Mélanome :
 - est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique, n'ayant jamais été traités avec l'ipilimumab. Les patients atteints d'un mélanome à mutation BRAF V600 peuvent avoir reçu un traitement au moyen d'un inhibiteur du gène BRAF.
 - est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique, dont la maladie a progressé à la suite d'un traitement avec l'ipilimumab et, en présence d'une mutation V600 du gène BRAF, à la suite d'un traitement avec un inhibiteur du gène BRAF ou de la protéine MEK.
- Cancer du poumon non à petites cellules :
 - est indiqué pour le traitement, en monothérapie, des adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique dont les tumeurs expriment fortement le PD-L1 (PCT \geq 50 %), déterminé par un test validé, qui ne présentent aucune aberration génomique tumorale du gène EGFR ou ALK et n'ont jamais été traités au moyen d'une chimiothérapie à action générale contre un CPNPC métastatique.
- Carcinome urothélial :
 - est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un carcinome urothélial à un stade avancé localement ou métastatique, dont la maladie a progressé durant ou après une chimiothérapie à base de platine ou dans les 12 mois qui suivent la fin d'une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de platine.

Le pembrolizumab bénéficie également d'une AMM conditionnelle pour le traitement des adultes atteints de :

- Cancer du poumon non à petites cellules :
 - est indiqué pour le traitement en monothérapie des adultes atteints d'un CPNPC métastatique, dont les tumeurs expriment le PD-L1 (PCT \geq 1 %), déterminé par un test validé, et dont la maladie a progressé durant ou après une chimiothérapie à base de platine. Les patients présentant des aberrations génomiques tumorales du gène EGFR ou ALK devraient avoir reçu un traitement autorisé pour ces aberrations avant que le pembrolizumab ne leur soit administré.
- Lymphome de Hodgkin :
 - est indiqué pour le traitement en monothérapie des adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) lors de rechute ou de maladie est réfractaire, après l'échec d'une autogreffe de cellules souches et d'un traitement au moyen du brentuximab vedotin, ou qui ne sont pas des candidats à l'autogreffe de cellules souches et qui ont connu un échec thérapeutique avec le brentuximab vedotin.

Doses approuvées au Canada :

Le pembrolizumab est approuvé à la dose de 2 mg/kg toutes les trois semaines pour le traitement du mélanome et du CPNPCm administré à des patients préalablement traités, alors qu'il est approuvé à la dose fixe de 200 mg toutes les trois semaines pour le traitement du CPNPCm administré à des patients n'ayant jamais été traités auparavant, pour la maladie de Hodgkin et le carcinome urothélial. (Un tableau résumé des doses approuvées selon les indications est disponible à l'Annexe III).

**Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?****5.1.2 FDA (U.S. Food and Drug Administration)**

Le pembrolizumab a reçu sa première approbation de la FDA le 4 septembre 2014. Depuis, il a reçu des autorisations pour le traitement du mélanome métastatique, du CPNPCm, du cancer de la tête et du cou, du LHC, du carcinome urothélial, des cancers colorectaux avec instabilité microsatellitaire (MSI-H) et du cancer gastrique¹⁰.

Doses approuvées aux États-Unis :

Dans la mise à jour de la monographie de juin 2018, le pembrolizumab, pour la population adulte, est approuvé à la dose de 200 mg toutes les trois semaines pour toutes les indications citées plus haut. Pour la population pédiatrique, le pembrolizumab est approuvé à la dose de 2 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 200 mg pour le traitement du lymphome de Hodgkin et des cancers colorectaux (MSI-H)¹⁰.

5.2 Agences d'évaluation de médicaments (en date du 30 juin 2018) :**5.2.1 INESSS (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux)**

L'INESSS a publié plus de dix évaluations ou avis concernant le pembrolizumab entre novembre 2015 et le 30 juin 2018. L'ensemble de ces évaluations est disponible sur le site internet de l'INESSS au https://www.inesss.qc.ca/index.php?id=42#jfmulticontent_c767-2. L'intégralité des décisions du ministre et des indications pour lesquelles le pembrolizumab est approuvé et indiqué pour les patients québécois est listé à la section 5.3.1.

Les doses de pembrolizumab ne sont que peu ou pas abordées dans leurs évaluations, le mandat de l'INESSS ne lui permettant pas de prendre une position qui pourrait différer des études cliniques présentées et des doses approuvées par Santé Canada pour les différentes indications.

5.2.2 PPEA (Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux)

Le mandat du PPEA, peut-être plus connu sous son acronyme anglophone de pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review), est un peu différent de celui de l'INESSS pour l'ensemble des provinces canadiennes (sauf le Québec). Dans ses recommandations finales, le comité d'experts du PPEA (pERC) peut se permettre de prendre position sur les doses à utiliser, qui peuvent parfois être différentes de celles approuvées par Santé Canada.

La position du pERC sur la dose à utiliser varie d'une indication à l'autre, la formulation de ses décisions variant avec le temps. Afin de ne pas perdre de subtilité en traduction, le PGTM a cru important de mettre les citations exactes tirées directement de leurs différents documents traitant du pembrolizumab.

Pour faire une bonne lecture des évaluations du PPEA, il faut garder à l'esprit le moment où elles ont été publiées. En effet, une fois ces recommandations émises, elles sont rarement réévaluées et mises à jour en fonction des nouvelles données publiées sur le médicament. Par exemple, dans le cas précis du pembrolizumab, les premières évaluations du PPEA ont été publiées avant que la notion de dose fixe ne soit évoquée, d'où l'absence de mention à cet égard.

Mélanome (Novembre 2015)¹⁶ :

- « *The pCODR Expert Review Committee (pERC) recommends funding pembrolizumab conditional on the cost-effectiveness being improved to an acceptable level. Funding should be in patients with unresectable or metastatic melanoma (stage III or IV) who are naive to ipilimumab treatment and funding should also be in*

**Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?**

patients who have failed ipilimumab and, if BRAF mutation positive, have failed BRAF mutation targeted therapies. Treatment should be in patients with an ECOG performance status of 0-1, who have stable brain metastases (if present), using the 2 mg/kg dose every three weeks for 24 months or until disease progression, whichever occurs first. »

Cancer du poumon non à petites cellules (2^e ligne ou plus) (Novembre 2016)¹⁷ :

- « *pERC noted that pembrolizumab is approved at a dose of 2 mg/kg administered intravenously over 30 minutes every three weeks until confirmed disease progression, unacceptable toxicities, or a maximum of two years (in the case of KEYNOTE-010), whichever comes first. There is currently no evidence to identify an optimal set or fixed duration of treatment with pembrolizumab, and pERC agreed that it is important to prospectively collect such data. »*

Cancer du poumon non à petites cellules (1^{re} ligne) (Août 2017)¹⁸ :

- « *Pembrolizumab dosing of 2 mg/kg up to a flat dose of 200 mg. The Committee acknowledged that, although KEYNOTE-024 assessed pembrolizumab at a dose of 200 mg every three weeks up to 35 cycles (2 years), there is no evidence to suggest that the dosing amount of 200 mg is superior to 2 mg/kg (the dose used in initial pembrolizumab trials). For many patients, the flat dose results in a larger dose and greater cost. Therefore, pERC felt it would be reasonable that pembrolizumab be administered at 2 mg/kg up to a total dose of 200 mg (dose capped at 200 mg). »*

Carcinome urothélial métastatique (Mars 2018)¹⁹ :

- « *Pembrolizumab dosing of 2 mg/kg up to a flat dose of 200 mg. The Committee acknowledged that, although KEYNOTE-045 assessed pembrolizumab at a dose of 200 mg every three weeks up to two years (35 cycles), there is no evidence to suggest that the dosing amount of 200 mg is superior to 2 mg/kg (the dose used in initial pembrolizumab trials). For many patients, the flat dose results in a larger dose and greater cost. Therefore, pERC felt it would be reasonable that pembrolizumab be administered at 2 mg/kg up to a total dose of 200 mg (dose capped at 200 mg). »*

Lymphome de Hodgkin (Janvier 2018)²⁰ :

- « *pERC noted the Provincial Advisory Group's (PAG) concern with pembrolizumab's fixed dosing (200 mg) schedule as opposed to a weight-based dosing schedule. Although a fixed dose would minimize drug wastage, PAG noted the high cost of using a fixed dose compared with a weight-based dose for patients weighting less than 100 kg. In addition, as pembrolizumab is currently used in a number of other indications, drug wastage could be minimized with vial sharing. pERC acknowledged that a weight-based dose of 2 mg/kg every three weeks has been approved for other indications; however, there is currently no evidence for the 2 mg/kg dose for the current indication. pERC noted that jurisdictions may want to further discuss the dosing concern and agree on a common approach that is feasible for all. »*

5.3 Formulaires provinciaux et autres organismes

5.3.1 Liste de médicaments du Québec (Régie de l'assurance maladie du Québec)²⁹

En date du 6 septembre 2018, le pembrolizumab est autorisé dans les établissements de santé du Québec pour les indications suivantes :

Mélanome :

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

L'autorisation initiale est donnée pour une durée maximale de quatre mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères spécifiques aux immunothérapies (Wolchok 2009) confirmée par imagerie ou basée sur l'examen physique. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1. Les autorisations subséquentes ont une durée maximale de quatre mois.

Les autorisations sont données pour une **dose maximale de 2 mg/kg** toutes les trois semaines. Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un anticorps ciblant le PD1 si ce dernier a été administré pour le traitement du mélanome.

Cancer du poumon non à petites cellules (2^e ligne ou plus) :

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

La durée maximale de chaque autorisation est de quatre mois.

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

**Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?**

Les autorisations sont données pour une **dose maximale de 2 mg/kg** toutes les trois semaines. La durée maximale totale du traitement est de 24 mois.

Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un anticorps ciblant le PD1 si ce dernier a été administré pour le traitement du cancer du poumon.

Cancer du poumon non à petites cellules (1^{re} ligne) :

- En monothérapie, pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules au stade métastatique, administré à des 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, quand elles sont présentes au niveau du système nerveux central, ont été traitées et sont stables.

La durée maximale de chaque autorisation est de quatre mois.

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

Les autorisations sont données pour une **dose maximale de 200 mg** toutes les trois semaines. La durée maximale totale du traitement est de 24 mois.

5.3.2 Autres provinces canadiennes

Voir tableau résumé en Annexe III.

Section 6 - Résultats de la recherche

Études cliniques

Le tableau résumant les résultats des études cliniques pour les différentes indications est disponible à l'annexe IV.

Étude de phase I – Étude de recherche de dose

L'étude de Patnaik et coll. a été la première à évaluer le pembrolizumab¹². Cette étude de phase I avait pour but de déterminer la dose maximale tolérée et d'évaluer le comportement pharmacodynamique du médicament avec un large éventail de doses (1, 3 et 10 mg/kg aux deux à trois semaines) pour 17 patients présentant un mélanome ou un CPNPCm préalablement traité. Cette étude a démontré qu'une saturation complète des récepteurs était présente à partir de la dose de 1 mg/kg, qu'elle était durable pendant au moins 21 jours et qu'il n'y avait pas de différence de pharmacodynamie entre les doses de 1, 3 et de 10 mg/kg (voir annexe V). Elle a également permis de prédire une réponse robuste à des doses égales ou supérieures à 2 mg/kg administrées aux trois semaines, alors qu'il n'y aurait que peu ou pas d'activité à des doses inférieures à 1 mg/kg. Aucune toxicité limitant la dose n'a été observée et la dose maximale tolérée n'a pas été atteinte. Des effets indésirables liés au traitement ont été observés chez 70 % des patients, mais aucun de grade 3 ou 4. Des effets indésirables à médiation immunitaire ont été observés chez 17 % des patients. Les auteurs ont conclu que la plus faible dose déployant le plein potentiel d'activité antitumorale était de 2 mg/kg.

Études cliniques évaluant la dose selon le poids pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules

La première indication approuvée, autant par Santé Canada que par la FDA, a été le mélanome traité à la dose de 2 mg/kg toutes les trois semaines. Cette approbation s'appuyait sur les résultats de l'étude de Robert et coll.² Une seconde étude, publiée par Ribas et coll. (KEYNOTE-002) et portant sur le mélanome, a confirmé l'efficacité du pembrolizumab indépendamment de la dose, 2 mg/kg ou 10 mg/kg toutes les trois semaines³. L'indication pour le CPNPCm en 2^e ligne a suivi peu de temps après, encore à la dose de 2 mg/kg toutes les trois semaines, l'approbation s'appuyant sur les résultats de Garon et coll. (KEYNOTE-001)⁴ et Herbst et coll. (KEYNOTE-010)³⁰.

Dans la phase d'expansion de l'étude de phase I portant sur le CPNPCm (étude KEYNOTE-001) publiée par Garon et coll.⁴, les patients pouvaient recevoir 2 mg/kg ou 10 mg/kg toutes les trois semaines, ou encore, 10 mg/kg toutes les deux semaines. Le suivi moyen était de 10,9 mois (5,2 à 27,5 mois) et 115 patients (23,2 %) ont continué de recevoir le médicament après la fin de la période d'observation. Le taux de réponse global était de 19,4 % (IC 95 % : 16,0-23,2) et, même si l'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour dénoter des différences entre les doses, ce taux de réponse était similaire peu importe la dose, l'intervalle et l'histopathologie de la tumeur. La SSP médiane était de 3,7 mois (IC 95 % : 2,2-4,0) et la SG médiane de 12 mois (IC 95 % : 9,3-14,7). Dans le sous-groupe de patients dont la tumeur exprimait le PD-L1 à plus de 50 %, le taux de réponse global s'élevait à 45,2 % (IC 95 % : 33,5-57,3). La SSP et la SG de ces patients étaient également plus élevées, la SG médiane n'ayant pas été atteinte au moment de l'analyse initiale. Les profils de toxicité rapportés dans l'étude étaient également similaires peu importe la dose reçue ou l'intervalle entre les doses.

Un modèle de réponse en relation avec l'exposition (*exposure-response model*) au médicament tiré des données de l'étude KEYNOTE-001 a démontré qu'il n'y avait aucune différence sur le plan de l'efficacité entre la dose de 2 mg/kg et de 10 mg/kg administrée toutes les trois semaines³¹.

À la suite de ces études et grâce à des modèles translationnels, la dose de 2 mg/kg toutes les trois semaines a été déterminée comme dose standard pour les premières études de phase II, car, tel que le mentionnent les auteurs de KEYNOTE-001 : « Quand les doses ont une efficacité similaire, on recommande habituellement la plus faible⁴. »

L'étude KEYNOTE-010, étude de phase II/III randomisée, contrôlée et publiée par Herbst et coll.³⁰ a comparé la dose de 2 mg/kg de pembrolizumab à celle de 10 mg/kg et au traitement standard (docétaxel 75 mg/m²) en 2^e ligne de traitement pour des patients atteints d'un CPNPCm exprimant le PD-L1 dans plus de 1 % des cellules tumorales. Le niveau

**Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?**

d'expression de PD-L1 (≥ 50 % contre 1 % à 49 %) a été ajouté comme analyse *a posteriori*. L'étude a évalué la réponse et l'innocuité du traitement pour 1 034 patients provenant de 202 centres répartis dans 24 pays. Les traitements s'étendaient sur 24 mois ou jusqu'à la progression de la maladie ou encore jusqu'à l'apparition d'un effet indésirable intolérable. Le suivi médian était de 13,1 mois (écart interquartile 8,6 – 17,7 mois) au moment de l'analyse. Le rapport des risques instantanés (RRI) pour la SG était de 0,71 (IC 95 % : 0,58-0,88) entre 2 mg/kg de pembrolizumab et le docétaxel et de 0,61 (IC 95 % : 0,49-0,75) entre 10 mg/kg de pembrolizumab et le docétaxel. Par contre, l'étude n'était pas construite dans le but d'établir une comparaison directe entre les deux différentes stratégies posologiques du pembrolizumab, mais bien de démontrer la supériorité d'au moins un des bras du pembrolizumab par rapport au docétaxel. Elle n'avait pas la puissance nécessaire pour comparer les deux doses de pembrolizumab. Sans avoir la puissance pour le confirmer de façon statistique, la SG entre les deux doses de pembrolizumab était tout de même similaire (RRI = 1,17; IC 95 % : 0,94-1,45), de même que la SSP (RRI 1,09; IC 95 % : 0,92-1,30). Une proportion de 13 % des patients ayant reçu le pembrolizumab à 2 mg/kg ont subi des effets indésirables de grade 3 ou 4 contre 16 % de ceux ayant reçu le pembrolizumab à 10 mg/kg.

Études cliniques évaluant la dose fixe pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules

L'étude KEYNOTE-024 de Reck M. et coll. publiée en novembre 2016⁵ a été la première à utiliser une dose fixe de 200 mg de pembrolizumab pour tous les patients (poids médian des patients à l'étude de 69,7 kg [écart = 38 à 110 kg]). Dans cet essai de phase III, on a recruté 305 patients atteints d'un CPNPCm (PCT ≥ 50 %), n'ayant jamais été traités auparavant, provenant de 142 sites répartis dans 16 pays. Les patients étaient randomisés pour recevoir 200 mg de pembrolizumab aux trois semaines pendant un maximum de 35 cycles (deux ans) ou quatre à six cycles de chimiothérapie à base de sels de platine (carboplatine ou cisplatine). La SSP dans le groupe pembrolizumab était de 10,3 mois, alors qu'elle était de 6 mois dans le groupe chimiothérapie (RRI = 0,50; IC 95 % : 0,37-0,68). La SG à six mois était de 80,2 % dans le groupe pembrolizumab contre 72,4 % dans le groupe chimiothérapie (RRI = 0,60; IC 95 % : 0,41-0,89). Le taux de réponse globale était également à l'avantage du pembrolizumab (44,8 % par rapport à 27,8 %). Les patients du groupe pembrolizumab ont eu moins d'effets indésirables tous grades confondus (73,4 % par rapport à 90 %) et d'effets indésirables de grade 3 à 5 (26,6 % par rapport à 53,3 %) que les patients du groupe chimiothérapie.

Le protocole de l'étude KEYNOTE-024 prévoyait de cesser l'administration du pembrolizumab après 24 mois de traitement et de procéder à une réinduction en cas de progression. Aucune donnée publiée n'est actuellement disponible au-delà de 24 mois pour ces patients. L'effet que pourrait engendrer l'arrêt du traitement pour ces patients est inconnu, de même que l'efficacité d'une réinduction en cas de progression.

Méta-analyse et revue systématique

Une revue systématique publiée en novembre 2016 par Abdel-Rahman¹³ avait rassemblé les résultats de quatre études comptant un total de 3 425 patients et avait comparé les taux de réponses objectifs au pembrolizumab dosé à 2 mg/kg avec ceux obtenus à la dose de 10 mg/kg pour le traitement du mélanome et du CPNPCm administré à des patients déjà traités. Parmi les études incluses, on retrouvait une étude multicohorte de phase I qui rassemblait des patients souffrant d'un CPNPCm ou d'un mélanome (KEYNOTE-001)² et sa phase d'expansion⁴ (cette étude multicohorte effectuait aussi une comparaison entre des doses de 2 et de 10 mg/kg administrées aux trois semaines et de 10 mg/kg administrées aux deux semaines pour le mélanome), une étude randomisée de phase II portant sur le mélanome³, une étude de phase III pour le traitement du mélanome avancé³² et une étude de phase III pour le traitement du CPNPCm en 2^e ligne³⁰. Le rapport de cote (*odds ratio*) des taux de réponse objective comparant la dose de 2 mg/kg et de 10 mg/kg était de 1,03 (IC 95 % : 0,71-1,49) pour le mélanome métastatique (en se basant sur les résultats de deux études randomisées), alors qu'il était de 0,97 (IC 95 % : 0,66-1,43) pour le traitement du CPNPCm en 2^e ligne ou plus (en se basant sur les résultats d'une étude randomisée). Ces résultats avaient, selon l'auteur, permis de démontrer qu'il n'y avait pas de données probantes démontrant une différence entre les deux doses pour ces deux indications. De plus, aucun effet indésirable n'était statistiquement plus prévalent quelle que soit la dose.

**Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?**

Cette étude rassemble un très petit nombre d'études pour chacune des deux indications, mais elle permet tout de même de conclure que, globalement, pour ces indications, avec 612 patients dans le groupe à 2 mg/kg et 608 patients dans le groupe à 10 mg/kg, le rapport de cote est de 1 (IC 95 % : 0,76-1,30) (Voir annexe VI).

Études cliniques comparant la dose selon le poids à la dose fixe

Aucune étude évaluant spécifiquement cet aspect n'a été recensée dans la littérature scientifique.

Études pharmacocinétiques

Le fabricant a publié les résultats d'évaluations pharmacocinétiques des stratégies posologiques étudiées dans les essais cliniques avec le pembrolizumab (Freshwater et coll.)⁸. Un modèle de pharmacocinétique de population (PopPK) a été développé à partir des premiers essais cliniques portant sur le mélanome et le CPNPCm auprès de patients ayant déjà été traités (2 mg/kg toutes les trois semaines, 10 mg/kg toutes les trois semaines ou 10 mg/kg toutes les deux semaines). On a ensuite calibré ce modèle en réestimant les paramètres pharmacocinétiques prédits par le modèle PopPK pour le CPNPCm auprès de patients ayant déjà été traités (dose selon le poids), et en estimant ces paramètres pour le CPNPCm auprès de patients n'ayant jamais été traités (dose fixe de 200 mg), et pour le carcinome urothélial, le cancer de la tête et du cou et le cancer colorectal [*microsatellite instability-high carcinoma*] (dose fixe de 200 mg). Le modèle PopPK a été étudié pour des patients qui pesaient entre 35,7 à 209,5 kg avec une médiane de 77,2 kg. Enfin, pour prédire les paramètres pharmacocinétiques du pembrolizumab avec le schéma posologique alternatif qui n'avait pas été testé pour une indication donnée, on a créé des patients virtuels en générant par simulation de façon aléatoire des profils de caractéristiques cliniques pour lesquels on a décrit l'ASC des concentrations sériques (temps de 0 à 6 semaines), les concentrations maximales et minimales et la clairance du médicament. À partir des données simulées avec le schéma posologique alternatif non testé, on a pu prédire que, pour la posologie basée sur le poids, les patients de faible poids avaient tendance à être plus faiblement exposés par rapport aux patients de poids plus élevé, tandis qu'on a observé une tendance inverse avec la posologie à dose fixe. Cependant, la gamme des expositions individuelles des patients de faible poids chevauchait considérablement celle des patients de poids élevé et l'étendue globale de la variabilité de la pharmacocinétique semble similaire pour les deux stratégies posologiques (voir annexe VII).

En utilisant leur modèle PopPK, les auteurs ont découvert que la dose de 154 mg était celle qui concordait le mieux avec la dose de 2 mg/kg en ayant une aire sous la courbe à l'état d'équilibre quasi identique.

L'étude a également permis d'illustrer que l'exposition au médicament et la vitesse d'élimination étaient similaires entre les différents cancers (voir annexe VIII).

La conclusion des auteurs de l'étude indiquait que les doses de 200 mg et de 2 mg/kg permettaient d'obtenir une exposition similaire au pembrolizumab, sans avantage pour l'une ou l'autre des stratégies de dosage en rapport avec la variabilité pharmacocinétique et que la dose fixe de 200 mg pouvait représenter une solution de remplacement de la dose de 2 mg/kg.

La méthode utilisée pour réaliser cette étude semble être conforme au modèle standard utilisé pour les études pharmacocinétiques populationnelles. L'étude ne semblait pas contenir de faille majeure et ses résultats sont donc adéquats et fiables. Nous croyons qu'il est important de mentionner par contre que tous les auteurs, à l'exception d'un seul, étaient employés de la compagnie Merck, qui a commercialisé le produit et financé cette étude, ainsi que toutes celles du programme KEYNOTE et qu'ils avaient conclu en disant que leurs résultats étaient tels qu'ils éliminaient la nécessité de faire valider le changement de dosage proposé par de nouvelles études cliniques.

Une étude pharmacocinétique publiée sous forme de résumé a été réalisée par Garon et coll.³³ afin de valider le modèle PopPK de Freshwater et coll.⁸ Elle a comparé les ASC des concentrations sériques obtenues sur six semaines avec le pembrolizumab pour le traitement du CPNPCm (étude KEYNOTE-24) à la dose fixe de 200 mg toutes les trois semaines (pour des patients de moins de 90 kg et de plus de 90 kg) avec les doses de 2 mg/kg toutes les trois semaines, 10 mg/kg toutes les trois semaines et 10 mg/kg toutes les deux semaines selon le modèle de pharmacocinétique populationnelle. Les

Rapport d'évaluation PGTM Pembrolizumab (Keytruda^{MC})

Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?

concentrations de pembrolizumab mesurées étaient cohérentes avec les valeurs prédites et se situaient à l'intérieur de la fenêtre thérapeutique préalablement observée avec les doses de 2 mg/kg et de 10 mg/kg. Les résultats ont permis aux auteurs de conclure que l'exposition au pembrolizumab à une dose de 200 mg était similaire à celle d'une dose de 2 mg/kg. Les auteurs ont également conclu qu'il y avait un chevauchement « considérable » (Voir annexe IX) entre l'ASC du pembrolizumab à la dose de 2 mg/kg et celle à la dose de 200 mg, autant pour les patients de moins de 90 kg que pour ceux de plus de 90 kg et que la dose de 200 mg représentait une solution de remplacement de la dose préalablement approuvée de 2 mg/kg administrée toutes les trois semaines.

De plus, les auteurs ont également mentionné dans leur conclusion que l'inclusion des données des patients traités avec la dose de 200 mg n'a pas permis de modifier la courbe dose-réponse plate du pembrolizumab (c.-à-d. qu'une plus grande exposition au pembrolizumab ne modifiait pas la réponse).

En date du 31 août 2018, cette étude n'avait pas fait l'objet de publication sous forme d'article scientifique et n'était disponible que sous forme de résumé.

Section 7 - Sommaire des données pharmacoéconomiques

Notons que le pembrolizumab est disponible au Canada en fioles de 100 mg au coût de 4 400 \$ et en fioles de 50 mg au coût de 2 200 \$ (Coût chez McKesson en date du 16 mars 2018), soit 44 \$/mg.

| Médicaments | Coût (\$) |
|---|--|
| Pembrolizumab (Keytruda ^{MC}) toutes les 3 semaines (Dose en fonction du poids) | Dose de 2 mg/kg/dose = 88 \$/kg/dose. Pour un patient de poids moyen (72,5 kg) : 145 mg = 6 380 \$ par dose* |
| Pembrolizumab (Keytruda ^{MC}) toutes les 3 semaines (Dose fixe) | 200 mg/dose = 8 800 \$ |

*Ces coûts sont calculés en fonction de l'hypothèse selon laquelle il n'y a aucune perte de pembrolizumab.

Les données budgétaires et pharmacoéconomiques sont présentées à l'annexe X.

Une étude pharmacoéconomique publiée en décembre 2017 par Goldstein et coll. comparant la dose fixe à la dose selon le poids pour le traitement du CPNPCm en première ligne¹⁵ ainsi que l'évaluation économique de l'INESSS pour le pembrolizumab en traitement de première ligne du CPNPCm³⁴ sont également discutées à l'annexe X.

Section 8 - Analyse / Recommandations

La première AMM du pembrolizumab par Santé Canada a été obtenue le 19 mai 2015 à la dose de 2 mg/kg administrée aux trois semaines pour le traitement du mélanome, puis du CPNPCm en deuxième intention. Depuis lors, plusieurs indications se sont ajoutées, notamment pour le traitement du CPNPCm en première intention à la dose fixe de 200 mg.

Du côté des États-Unis, depuis septembre 2017, en se basant sur les résultats de la première étude de Freshwater⁸, sur le fait que le pembrolizumab est sécuritaire et bien toléré jusqu'à des doses de 10 mg/kg¹¹ et sur le fait que la courbe dose-réponse du pembrolizumab est plutôt plate sur l'intervalle des doses étudiées (1 à 10 mg/kg)^{11,31}, la FDA a autorisé que la dose initiale de pembrolizumab approuvée de 2 mg/kg administrée aux trois semaines soit remplacée par une dose fixe de 200 mg aux trois semaines pour toutes les indications déjà approuvées à la monographie¹⁰.

L'Agence européenne des médicaments a approuvé la dose fixe de 200 mg toutes les trois semaines pour trois des indications, soit le CPNPCm en première ligne, le lymphome de Hodgkin et le cancer de la vessie, mais elle maintient la dose de 2 mg/kg aux trois semaines pour le traitement du CPNPCm en deuxième ligne et du mélanome³⁵.

Bien que le médicament ait été évalué à plusieurs reprises par l'INESSS, la justesse de la dose utilisée pour chaque indication ne fait pas partie de leur mandat, ceux-ci se limitant à la dose utilisée dans les études. Quant à la position du PPEA sur la stratégie de dosage à utiliser, elle varie d'une indication à l'autre, puisque la formulation des décisions de ce programme variant avec le temps. De plus, comme pour l'INESSS, les recommandations données à un moment précis ne sont pas systématiquement réévaluées à la lumière des nouvelles informations. En effet, les premières autorisations données pour le traitement du mélanome et du CPNPCm en 2^e ligne ont été rédigées avant que la notion de dose fixe n'ait été introduite, ce qui explique l'absence de dose maximale dans leur avis.

Puisqu'aux États-Unis, seuls les formats de 50 mg et de 100 mg sont disponibles¹⁰, la dose de 200 mg (plutôt que 150 mg [la dose qui avait montré la meilleure concordance dans l'étude de Freshwater était de 154 mg]) a été proposée. Selon le

**Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?**

manufacturier, l'utilisation d'une dose fixe offrirait certains avantages, notamment une diminution du risque d'erreur de prescription et de préparation en simplifiant la posologie (une seule dose pour tous), une diminution du risque infectieux (en diminuant le nombre de ponctions dans une même fiole de médicament) et en éliminant les pertes par l'utilisation de la quantité complète du médicament contenu dans chaque fiole.

Nous croyons important de mentionner que tous les auteurs de l'étude de Freshwater et coll., au moment de l'étude, étaient des employés de Merck et qu'ils avaient conclu que leurs résultats étaient tels qu'ils éliminaient la nécessité de faire valider le changement de dosage proposé par de nouvelles études cliniques.

Étant donné le volume d'utilisation de ce médicament dans nos centres et les politiques en vigueur au Québec, le PGTM considère que ces arguments ne s'appliquent que peu ou pas à nos CHU.

L'étude KEYNOTE-024⁵ a été la première à utiliser la dose fixe de 200 mg pour tous les patients. Bien que toutes les études préalables aient utilisé la dose de 2 mg/kg et que le poids moyen des patients inclus dans l'étude était de 69,7 kg (écart de 38 à 110 kg), aucune raison n'est évoquée dans la publication pour justifier la dose choisie.

Nous n'avons trouvé aucun document ou aucune publication clinique ou scientifique qui n'avait comparé directement les doses fixes aux doses en fonction du poids, par contre, plusieurs études ont comparé des doses en fonction du poids allant de 1 mg/kg à 10 mg/kg, qui montraient des similarités sur le plan de l'efficacité et des effets indésirables^{3,4,12}. Certains auteurs ont également conclu que la plus faible dose déployant le plein potentiel d'activité antitumorale était de 2 mg/kg¹². Les concentrations sériques de pembrolizumab pour les patients recevant la dose fixe se situait à l'intérieur de l'intervalle des concentrations sériques observées avec les doses évaluées (entre 2 et 10 mg/kg)³³.

Faits à considérer

- Les posologies recommandées par la monographie canadienne correspondent à la stratégie posologique étudiée dans les essais cliniques pour chacune des indications approuvées. Ainsi pour le mélanome et pour le traitement de 2^e ligne du CPNPCm Santé Canada recommande une dose en fonction du poids (2 mg/kg toutes les trois semaines), alors qu'en 1^{re} ligne de traitement du CPNPCm ainsi que du carcinome urothélial et du lymphome hodgkinien, la recommandation est une dose fixe (200 mg toutes les trois semaines)¹.
- D'un point de vue pharmacologique, le pembrolizumab possède un index thérapeutique large, une courbe dose-réponse plate entre 1 et 10 mg/kg et est bien toléré jusqu'à des doses de 10 mg/kg¹¹. Le mécanisme d'action du pembrolizumab est identique et la vitesse d'élimination semblable peu importe le type de cancer ou la ligne de traitement⁸. La pharmacocinétique du pembrolizumab a été démontrée linéaire pour l'écart des doses allant de 1 à 10 mg/kg^{1,11}.
- Des études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ont également démontré que l'occupation des récepteurs anti-PD-1 à la surface des lymphocytes T circulants était saturée à des doses supérieures à 1 mg/kg, ce qui prédit, d'une part, des réponses robustes à des doses égales ou supérieures à 2 mg/kg et, d'autre part, peu ou pas d'activité à des doses inférieures à 1 mg/kg administrées aux trois semaines¹².
- Aucune étude clinique n'a été réalisée pour comparer directement l'efficacité et l'innocuité entre les doses de 2 mg/kg et de 200 mg toutes les trois semaines. Par contre, une revue systématique a permis de démontrer qu'il ne semblait pas y avoir de différence statistiquement significative entre les doses de 2 mg/kg et de 10 mg/kg en termes d'efficacité et d'innocuité pour le traitement du CPNPCm en 2^e ligne et du mélanome¹³.
- Seules des études de pharmacocinétique ont comparé différentes stratégies posologiques et estimé leurs effets respectifs sur la relation entre la dose et l'exposition ainsi que sur l'efficacité et l'innocuité attendues du pembrolizumab⁸. Toutefois ces stratégies posologiques à dose fixe et à dose selon le poids ont été comparées à

**Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?**

l'aide des données d'essais cliniques menés pour des indications distinctes entre les stratégies posologiques ou alors, pour le CPNPCm, auprès de patients dont les tumeurs exprimaient le PD-L1 dans des proportions différentes ($PCT \geq 50\%$: 200 mg toutes les trois semaines et $PCT \geq 1\%$: 2 mg/kg toutes les trois semaines).

- Le fabricant a publié les résultats d'évaluations pharmacocinétiques des stratégies posologiques étudiées dans les essais cliniques avec le pembrolizumab (Freshwater et coll.)⁸. Un modèle de pharmacocinétique de population (PopPK) a été développé à partir des premiers essais cliniques avec la dose selon le poids en mélanome et CPNPCm chez des patients ayant déjà été traités. La conclusion des auteurs de l'étude mentionnait que les doses de 200 mg et de 2 mg/kg permettaient d'obtenir une exposition similaire au pembrolizumab et que la dose fixe de 200 mg pouvait représenter une alternative appropriée à la dose de 2 mg/kg.
- À la suite de cette étude, la FDA a permis la modification de la monographie du pembrolizumab⁸, de sorte que la dose en mg/kg n'apparaît plus dans aucune des indications présentes dans la monographie américaine (voir la monographie de 2014 et de 2018)^{9,10}. Cette modification posologique semble s'être appuyée sur les données pharmacocinétiques et de pharmacocinétique de population comparant des stratégies posologiques étudiées pour le pembrolizumab.
- Bien que la dose de 200 mg ait été étudiée pour le traitement du CPNPCm en 1^{re} intention, du lymphome de Hodgkin et du carcinome urothélial, il n'existe aucune étude clinique qui permette de suggérer que l'efficacité de la dose de 200 mg soit supérieure voire même équivalente à la dose de 2 mg/kg administrée aux trois semaines (dose initialement utilisée dans les essais cliniques sur le pembrolizumab).
- Dans la version de juin 2018 de la monographie américaine¹⁰, à la section 12.2 *Pharmacodynamics* il est écrit : « *Based on dose/exposure efficacy and safety relationships, there are no clinically significant differences in efficacy and safety between pembrolizumab doses of 200 mg or 2 mg/kg every 3 weeks in patients with melanoma or NSCLC.* »

Avis scientifique du PGTM

Le PGTM constate qu'il n'existe aucune étude clinique qui ait comparé les stratégies de dosage du pembrolizumab entre elles et qu'il n'existe aucune étude publiée visant à démontrer une équivalence ou une différence d'efficacité ou d'innocuité entre les différentes stratégies posologiques.

Les études cliniques pivot de phase III dans le traitement du mélanome et cancer du poumon non à petites cellules métastatique (CPNPCm) en 2^e intention ont été faites avec la dose de 2 mg/kg et celles dans le traitement du CPNPCm en 1^{re} intention, en lymphome de Hodgkin et en carcinome urothélial (ainsi que les indications futures présentement à l'étude) avec la dose de 200 mg aux trois semaines.

À la lumière des preuves issues principalement des études pharmacocinétiques actuellement publiées et des propriétés pharmacologiques, le PGTM est d'avis que le dosage du pembrolizumab en fonction du poids (dose de 2 mg/kg administrée aux trois semaines) serait comparable à la dose fixe de 200 mg aux 3 semaines. Par conséquent, le PGTM considère qu'il serait acceptable de donner 2 mg/kg jusqu'à un maximum de 200 mg aux 3 semaines.

**Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?****Avis du PGTM suivant l'évaluation pharmacoéconomique**

Considérant :

- L'utilisation de ce médicament selon la dose initialement approuvée par Santé Canada, soit 2 mg/kg [poids moyen = 72,5 kg], à un prix estimé de 6 380 \$ par dose toutes les trois semaines (ou environ 8 505 \$ par période de 28 jours), représente déjà une charge financière énorme, qui se chiffre en millions de dollars et qui pèse lourdement sur les budgets des établissements de santé du Québec.
- Le poids de 100 kg, utilisé pour déterminer la dose fixe à administrer, est environ 30 % plus élevé que le poids moyen des patients traités dans les CHU du Québec, qui est d'environ 72,5 kg (voir AD filgrastim du PGTM)¹⁴.
- Les arguments avancés par Freshwater et coll.⁸ en faveur de l'utilisation d'une dose fixe étaient : la facilité de prescription par les médecins; la diminution du risque d'erreur et du temps de préparation à la pharmacie; la diminution des pertes de médicaments à la suite de l'obligation de jeter les quantités de médicament inutilisées après la ponction initiale; la diminution du risque d'infection en limitant à un le nombre de ponction dans chaque fiole de médicament. Étant donné le volume d'utilisation de ce médicament dans nos centres, le PGTM considère que ces arguments ne s'appliquent que peu ou pas au niveau des CHU.
- Une étude pharmacoéconomique publiée en décembre 2017 par Goldstein et coll. a voulu comparer l'impact financier aux États-Unis de l'utilisation de la dose fixe de 200 mg à la dose de 2 mg/kg pour le traitement de première ligne du CPNPCm¹⁵. Leur modèle de base a permis d'estimer que l'utilisation de la dose fixe coûterait environ 24 % plus cher que la dose en fonction du poids.
- La monographie canadienne ne spécifie pas la conduite à tenir pour le cas où la dose de 2 mg/kg équivaudrait à plus de 200 mg. Par contre, la plupart des organismes canadiens (Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux [PPEA / pCODR] et plusieurs agences de remboursement provinciales, par exemple, BC Cancer Agency, Cancer Care Ontario, Cancer Care Manitoba et le Cancer Care Saskatchewan) ont adopté la dose de 2 mg/kg administrée toutes les trois semaines jusqu'à une dose maximale de 200 mg pour presque toutes les indications¹⁶⁻²⁸.
- Le fait d'administrer une dose fixe de 200 mg à tous les patients augmenterait les dépenses des CHU en pembrolizumab d'environ 30 %, soit 8 800 \$ par dose (donc environ 11 733 \$ par période de 28 jours). En contrepartie, le fait de donner 2 mg/kg toutes les trois semaines jusqu'à une dose maximale de 200 mg permettrait de générer des économies supplémentaires en limitant la dose des patients de plus de 100 kg. (voir annexe X).

À la lumière de ces constatations, le PGTM recommande l'administration du pembrolizumab à la dose de 2 mg/kg aux 3 semaines jusqu'à une dose maximale de 200 mg à tous les patients et dans toutes les indications reconnues.

Section 9 - Auteurs et réviseurs

Rédaction du document PGTM

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

Remerciement

Michèle Bally, pharmacienne et épidémiologiste, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) pour son aide.
Mykola Krupko, bibliothécaire, CIUSSS de l'Estrie-CHUS pour son aide lors de la revue de la littérature
Agathe Roy Maurin et Marine Remillieux, étudiantes en pharmacie à l'Université de Lyon, pour leur participation à la revue de la littérature ainsi que la réalisation du tableau d'état des connaissances.

Révision du document PGTM

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

Nathalie Marcotte, pharmacienne, CHU de Québec – Université Laval

Révision d'experts

Lorraine Legeleux, pharmacienne, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

Nathalie Letarte, pharmacienne, CHUM

Dre Marie Vanhuysse, oncologue, Centre universitaire de Santé McGill (CUSM)

Titre du document : 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?

Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le : 6 septembre 2018

Les membres du comité scientifique du PGTM n'ont rapporté aucun conflit d'intérêts lors de la préparation de ce document.

Membres du comité scientifique :

Ghislain Bérard, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

Dre Louise Deschênes, CHU de Québec – Université de Laval

Dr Paul Farand, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Dr Philippe Ovetchkine, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Chantal Guévremont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Nathalie Marcotte, CHU de Québec – Université de Laval

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

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

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

Révisé et approuvé par le comité exécutif du PGTM le : 1^{er} octobre 2018

Disponible sur le site web du PGTM :

www.pgtm.qc.ca

Annexe I - Stratégies de recherche dans les bases de données indexées

Requête de recherche sur PubMed

```

((((((((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR (((((((((((((((((((("Non-Small-Cell Lung
Carcinoma"[Title/Abstract]) OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas"[Title/Abstract]) OR "Non-Small Cell Lung
Carcinoma"[Title/Abstract]) OR "Non-Small Cell Lung Carcinomas"[Title/Abstract]) OR "Non Small Cell Lung
Carcinoma"[Title/Abstract]) OR "Non Small Cell Lung Carcinomas"[Title/Abstract]) OR "Nonsmall Cell Lung
Carcinoma"[Title/Abstract]) OR "Nonsmall Cell Lung Carcinomas"[Title/Abstract]) OR "Non-Small-Cell Lung
Cancer"[Title/Abstract]) OR "Non-Small-Cell Lung Cancers"[Title/Abstract]) OR "Non-Small Cell Lung
Cancer"[Title/Abstract]) OR "Non-Small Cell Lung Cancers"[Title/Abstract]) OR "Non Small Cell Lung
Cancer"[Title/Abstract]) OR "Non Small Cell Lung Cancers"[Title/Abstract]) OR "Nonsmall Cell Lung
Cancer"[Title/Abstract]) OR "Nonsmall Cell Lung Cancers"[Title/Abstract]) OR NSCLC[Title/Abstract]) OR "squamous
cell lung carcinoma"[Title/Abstract]) OR "squamous cell lung carcinomas"[Title/Abstract]) OR "lung
adenocarcinoma"[Title/Abstract]) OR "lung adenocarcinomas"[Title/Abstract]) OR "large cell lung
carcinoma"[Title/Abstract]) OR "large cell lung carcinomas"[Title/Abstract]))) OR (("Adenocarcinoma of
lung"[Supplementary Concept]) OR (((("Adenocarcinoma of lung"[Title/Abstract]) OR "Adenocarcinoma of the
lung"[Title/Abstract]) OR "squamous cell carcinoma of lung"[Title/Abstract]) OR "squamous cell carcinoma of the
lung"[Title/Abstract]) OR "large cell carcinoma of lung"[Title/Abstract]) OR "large cell carcinoma of the
lung"[Title/Abstract]))) AND (((("pembrolizumab"[Supplementary Concept]) OR (((pembrolizumab[Title/Abstract])
OR Lambrolizumab[Title/Abstract]) OR Keytruda[Title/Abstract]) OR "MK-3475"[Title/Abstract]))) OR
(("nivolumab"[Supplementary Concept]) OR (((nivolumab[Title/Abstract]) OR Opdivo[Title/Abstract]) OR "MDX-
1106"[Title/Abstract]) OR "ONO-4538"[Title/Abstract]) OR "BMS-936558"[Title/Abstract]))) AND (((("Dose-
Response Relationship, Drug"[Mesh]) OR (((("Dose-Response Relationship"[Title/Abstract]) OR "Dose-Response
Relationships"[Title/Abstract]) OR "Dose-Response"[Title/Abstract]))) OR (("Drug Dosage Calculations"[Mesh]) OR
((((Dosage[Title/Abstract]) OR Dosages[Title/Abstract]) OR Dose[Title/Abstract]) OR Doses[Title/Abstract]) OR
Dosing[Title/Abstract]))) AND (((("Treatment Outcome"[Mesh]) OR (((((Outcome[Title/Abstract]) OR
Outcomes[Title/Abstract]) OR Effectiveness[Title/Abstract]) OR Effectivenesses[Title/Abstract]) OR
Efficacy[Title/Abstract]) OR Efficacies[Title/Abstract]))) OR (((("Disease-Free Survival"[Mesh]) OR "Survival"[Mesh])
OR ((Survival[Title/Abstract]) OR Survivals[Title/Abstract]))) AND ( ( "2010/01/01"[PDat] : "2018/03/12"[PDat] ) AND
( English[lang] OR French[lang] ) )))

```

Requêtes de recherche sur Google Scholar

pembrolizumab "non-small-cell lung" "fixed dose" OR "fixed doses" OR "fixed dosing" de 2010 à 2018, inclure les citations

keytruda "non-small-cell lung" "fixed dose" OR "fixed doses" OR "fixed dosing" de 2010 à 2018, inclure les citations

nivolumab "non-small-cell lung" "fixed dose" OR "fixed doses" OR "fixed dosing" de 2010 à 2018, inclure les citations

nivolumab "non-small-cell lung" "flat dose" OR "flat doses" OR "flat dosing" de 2010 à 2018, inclure les citations

opdivo "non-small-cell lung" "flat dose" OR "flat doses" OR "flat dosing" de 2010 à 2018, inclure les citations

opdivo "non-small-cell lung" "fixed dose" OR "fixed doses" OR "fixed dosing" de 2010 à 2018, inclure les citations

Annexe II - Sites consultés pour la recherche de littérature grise

<https://health-products.canada.ca/noc-ac/index-eng.jsp>

www.inesss.qc.ca

www.nice.org.uk

http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/liste_med/liste_med_etab_2018_03_01_fr.pdf

<https://www.cadth.ca/search?keywords=pembrolizumab>

<http://www.ema.europa.eu>

Autres sources documentaires

www.bccancer.bc.ca

www.cancercareontario.ca

www.albertahealthservices.ca

www.saskcancer.ca

www.cancercare.mb.ca

Seuls les sites sur lesquels de l'information pertinente a été trouvée et utilisée pour développer notre argumentaire sont indiqués ici.

Rapport d'évaluation PGTM
Pembrolizumab (Keytruda^{MC})

 Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?

Annexe III - Sommaire des doses utilisées (toutes les trois semaines) – au Canada et ailleurs – Juillet 2018

| | Mélanome (post- anti- BRAF si applicable) | Cancer du poumon non à petites cellules | | Carcinome urothélial | Cancer de la tête et du cou | Lymphome de Hodgkin (Post-greffe et brentuximab) | Cancer gastrique | Cancer colorectal avec instabilité microsatellite |
|---|--|---|--|--|--------------------------------------|---|---------------------|---|
| | | 1 ^{re} ligne | 2 ^e ligne | | | | | |
| Santé Canada ¹ | 2 mg/kg | 200 mg <i>ad</i> max. de 24 mois | 2 mg/kg <i>ad</i> max. de 24 mois | 200 mg <i>ad</i> max. de 24 mois | | 200 mg | | |
| Liste Établissement RAMQ ²⁹ | Dose maximale de 2 mg/kg | Dose maximale de 200 mg <i>ad</i> max. de 24 mois | Dose maximale de 2 mg/kg <i>ad</i> max. de 24 mois | | | | | |
| Reste du Canada | | | | | | | | |
| PPEA / pCODR ¹⁶⁻²⁰ | 2 mg/kg (max. de 24 mois) | 2 mg/kg <i>ad</i> max. de 200 mg (max. de 24 mois) | 2 mg/kg (max. de 24 mois) | 2 mg/kg <i>ad</i> max. de 200 mg (max. de 24 mois) | | Décision laissée à chaque province. Ne se prononce pas | | |
| British Columbia Cancer agency ^{21- 23} | 2 mg/kg (max, de 24 mois) | 2 mg/kg <i>ad</i> max. de 200 mg (max. de 24 mois) | | | | | | |
| Cancer Care Ontario ²⁴⁻²⁵ | 2 mg/kg (max. de 24 mois) | 2 mg/kg <i>ad</i> max. de 200 mg (max. de 24 mois) | | | | | | |
| Cancer Care Alberta ²⁶ | 2 mg/kg (max. de 24 mois) | 2 mg/kg <i>ad</i> max. de 200 mg (max de 24 mois) | | | | | | |
| Cancer Care Saskatchewan ²⁷ | 2 mg/kg <i>ad</i> max. de 200 mg (max. de 24 mois) | 2 mg/kg <i>ad</i> max de 200 mg (max. de 24 mois) | | | | | | |
| Cancer Care Manitoba ²⁸ | | 2 mg/kg <i>ad</i> max. de 200 mg (max. de 24 mois) | | | | | | |
| États-Unis – FDA ¹⁰ | 200 mg | 200 mg | 200 mg | 200 mg | 200 mg | 200 mg | 200 mg | 200 mg |
| EMA ³⁵ | 2 mg/kg | 200 mg | 2 mg/kg | 200 mg | | 200 mg | | |

Sauf s'il y a une spécification différente, le pembrolizumab est donné à raison d'une dose aux trois semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable

Rapport d'évaluation PGTM
Pembrolizumab (Keytruda^{MC})

Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?

Annexe IV - Sommaire des études cliniques portant sur le pembrolizumab en monothérapie

| | Dose en mg/kg | Dose fixe |
|--|---|--|
| Mélanome | <p>KEYNOTE 006³⁶ - 834 patients Étude de phase 3 Dose étudiée : pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines, pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines, ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 doses. SG : pembrolizumab q2 sem : NA pembrolizumab q3 sem : NA SG à 24 mois : pembrolizumab q2 sem : 55 % pembrolizumab q3 sem : 55 % SSP : pembrolizumab q2 sem : 5,6 mois pembrolizumab q3 sem : 4,1 mois Taux de réponse : pembrolizumab q2 sem : 37 % pembrolizumab q3 sem : 36 % EI de grade 3 ou 4 : pembrolizumab q2 sem : 17 % pembrolizumab q3 sem : 17 %</p> <p>KEYNOTE 002³ - 540 patients Étude de phase 2 Dose étudiée : Pembrolizumab 2 mg/kg ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines comparé à la chimiothérapie Survie globale : NA SSP : pembrolizumab 2 mg/kg : 5,4 mois, pembrolizumab 10 mg/kg : 5,8 mois Taux de réponse : pembrolizumab 2 mg/kg : 21 % pembrolizumab 10 mg/kg : 25 % EI de grade 3 ou 4 : pembrolizumab 2 mg/kg : 11 % pembrolizumab 10 mg/kg : 14 %</p> | |
| Cancer du rein | | <p>KEYNOTE 427³⁷ Dose étudiée : 200 mg IV toutes les 3 semaines, 35 doses, 24 mois Étude en cours : NR (mars 2018)</p> |
| Cancer du poumon – 1ere ligne | | <p>KEYNOTE 024³ - 305 patients (Suivi médian : 11,2 mois) Étude de phase 3 Dose étudiée : Pembrolizumab 200 mg IV toutes les 3 semaines comparé à la chimiothérapie (à base de sels de platine) SG : NA SG à 6 mois : 80,2 %</p> |

Rapport d'évaluation PGTM
Pembrolizumab (Keytruda^{MC})

Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?

| | | |
|--|---|--|
| | | <p>SSP : 10,3 mois Taux de réponse : 44,8 % EI de grade 3 ou 4 : 26,6 %</p> <p>Mise à jour KEYNOTE 024³⁸ – Résumé de congrès (Suivi médian: 19,1 mois) SG : NA SG à 12 mois : 70,3 % Moins de patients ayant reçu du pembrolizumab en 1^{re} ligne ont dû recevoir un traitement de 2^e ligne que les patients ayant reçu de la chimiothérapie</p> <p>KEYNOTE 042³⁹ Dose étudiée : Pembrolizumab 200 mg IV aux trois semaines. (35 injections) comparé à la chimiothérapie Étude en cours : NR (mars 2018)</p> |
| <p>Cancer du poumon – 2^e ligne</p> | <p>KEYNOTE 001⁴- 495 patients Dose étudiée : 2 mg ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines ou 10 mg/kg toutes les 2 semaines Étude de phase 1 SG : 12 mois SSP : 3,7 mois Taux de réponse : 19,4 % EI de grade 3 ou 4 : 9,5 % (réponse similaire peu importe dose et fréquence)</p> <p>KEYNOTE 010³⁰- 1034 patients Dose étudiée : Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines comparé à 10 mg/kg toutes les 3 semaines comparé au docétaxel Étude de phase 2/3 Population globale SG : 2 mg/kg : 10,4 mois 10 mg/kg : 12,7 mois SSP : 2 mg/kg : 3,9 mois 10 mg/kg : 4 mois Taux de réponse : 2 mg/kg : 18 % 10 mg/kg : 18 % EI de grade 3 ou 4 : 2 mg/kg : 13 % 10 mg/kg : 16 %</p> | |

Rapport d'évaluation PGTM
Pembrolizumab (Keytruda^{MC})

Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?

| | | |
|---|--|--|
| | <p>Sous-groupe PD-L1 \geq 50 % SG : 2 mg/kg : 14,9 mois 10 mg/kg : 17,3 mois SSP : 2 mg/kg : 5 mois 10 mg/kg : 5,2 mois Taux de réponse : 2 mg/kg : 30 % 10 mg/kg : 29 %</p> <p>Mise à jour KEYNOTE 010⁴⁰ – Résumé de congrès (Suivi médian : 19,2 mois) Population globale SG à 18 mois: 2 mg/kg : 37 % 10 mg/kg : 43 % Taux de réponse : 2 mg/kg : 19 % 10 mg/kg : 20 % EI de grade 3 ou 4 : 2 mg/kg : 13 % 10 mg/kg : 17 %</p> <p>Sous-groupe PCT \geq 50 % SG à 18 mois: 2 mg/kg : 46 % 10 mg/kg : 52 % Taux de réponse : 2 mg/kg : 29 % 10 mg/kg : 32 %</p> | |
| <p>Cancer de la tête et du cou</p> | | <p>KEYNOTE 055⁴¹ - 171 patients Dose étudiée : 200 mg toutes les 3 semaines, 24 mois Étude à 1 bras non randomisé SG : 8 mois SSP : 2,1 mois SSP à 6 mois : 23 % Taux de réponse : 16 % EI de grade 3 ou 4 : 15 %</p> <p>KEYNOTE 122⁴² Étude de phase 3 Dose étudiée : 200 mg IV toutes les 3 semaines Étude en cours : NR (mars 2018) Résultats : Possiblement en 2020.</p> <p>KEYNOTE 040⁴³ Dose étudiée : Pembrolizumab 200 mg IV toutes les 3 semaines</p> |

Rapport d'évaluation PGTM
Pembrolizumab (Keytruda^{MC})

Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?

| | | |
|---------------------------|--|--|
| | | <p>comparé au traitement standard (méthotrexate ou docétaxel ou cétuximab), 24 mois Étude en cours : NR (mars 2018) Résultats : Possiblement en 2018.</p> <p>KEYNOTE 048⁴⁴ Dose étudiée : Pembrolizumab 200 mg IV toutes les 3 semaines comparé au pembrolizumab + sels de platine + 5-Fluourouracil comparé au cétuximab+ sels de platine + 5-Fluourouracil Étude en cours : NR (mars 2018) Résultats : Possiblement en 2019.</p> |
| Maladie de Hodgkin | | <p>KEYNOTE 087⁷ - 210 patients Dose étudiée : Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines pendant au max. 24 mois Phase 2, simple bras, 3 cohortes 69 patients ayant progressé après greffe autologue et brentuximab 81 patients ayant progressé après chimiothérapie de sauvetage et Brentuximab (inéligible à une greffe autologue) 60 patients ayant progressé après une greffe autologue seule SG (à 9 mois) : 97,5 % SSP à 9 mois : 63,4 % Taux de réponse : 69 % EIMI de grade 3 ou 4 : 6,5 %</p> |
| Cancer colorectal | | <p>KEYNOTE 164⁴⁵ Dose étudiée : 200 mg toutes les 3 semaines, 24 mois. Étude de phase 2 Étude en cours : NR (mars 2018) Résultats : Possiblement en 2019.</p> <p>KEYNOTE 177⁴⁶ Dose étudiée : 200 mg toutes les 3 semaines. Étude de phase 3 Étude en cours : NR (mars 2018) Résultats : Possiblement en 2019.</p> |
| Cancer urothélial | | <p>KEYNOTE 052⁴⁷ - 374 patients Dose étudiée 200 mg toutes les 3 semaines jusqu'à 24 mois Étude de phase 2, simple bras SG à 6 mois : 67 % SSP à 6 mois : 30 %</p> |

Rapport d'évaluation PGTM
Pembrolizumab (Keytruda^{MC})

Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?

| | | |
|--|--|--|
| | | <p>Taux de réponse : 24 % EI de grade 3 ou 4 : 16 %</p> <p>KEYNOTE 045⁶ - 542 patients (traitement de 2^e ligne ou plus) Dose étudiée : Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines comparé à la chimiothérapie jusqu'à 2 ans de traitement Étude de phase 3 SG : Pembrolizumab : 10,3 mois (PD-L1 + \geq 10 % : 8 mois) chimiothérapie : 5,2 mois. SSP : 2,1 mois EI de grade 3 ou 4 : 15 %</p> |
|--|--|--|

Lexique : EI – Effets indésirables, EIMI – Effets indésirables à médiation immunitaire, NA – Non atteinte, NR – Non rapporté, SG – Survie globale, SSP – Survie sans progression

Annexe V : Profil pharmacodynamique du pembrolizumab en fonction de la dose utilisée

Tiré de Patnaik et coll.¹²

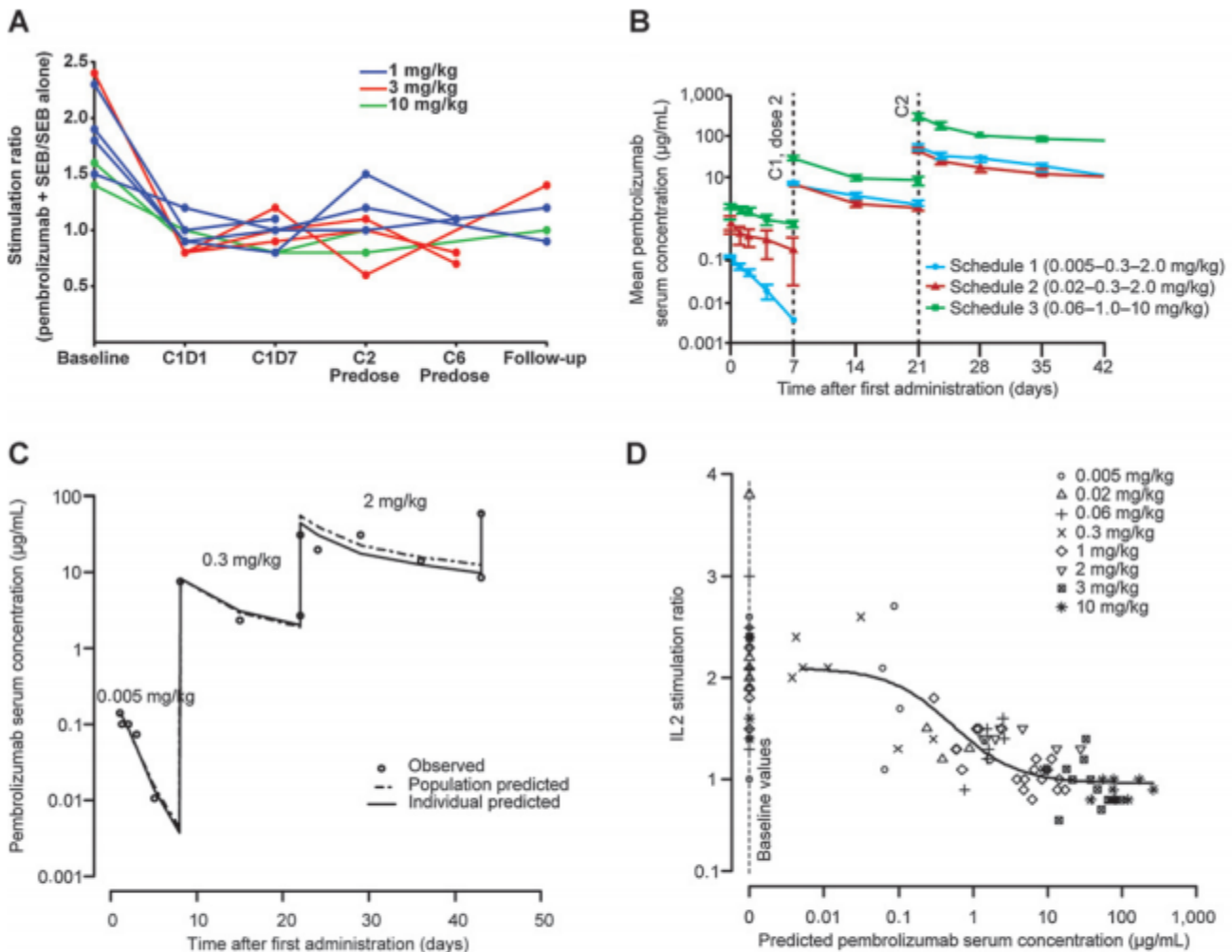


Figure 4. Pharmacokinetic-pharmacodynamic profile. A, PD-1 receptor modulation assay for Parts A and A-1 demonstrates near-maximal activity of pembrolizumab at all doses and time points. B, serum concentration versus time profile by pembrolizumab dose for Part A-2. Data are presented on a linear-log scale as arithmetic mean (standard error). C, sample subject from cohort 1 with observed (circles), individually predicted (straight), and population-predicted (dashed) pharmacokinetics based on a population pharmacokinetics model. D, observed (symbols by dose) and population-predicted (straight line) PD-1 receptor modulation as a function of pembrolizumab exposure under the extended dose range, with dose- and concentration-dependent modulation lower than 1 mg/kg; model-predicted serum concentrations were used to allow inclusion of all pharmacodynamics observations through interpolation and extrapolation of exposure where no observed values were available. C, cycle; D, day.

Annexe VI - Graphique en forêt comparant les taux de réponse au pembrolizumab

Tiré de Abdel-Rahman¹³

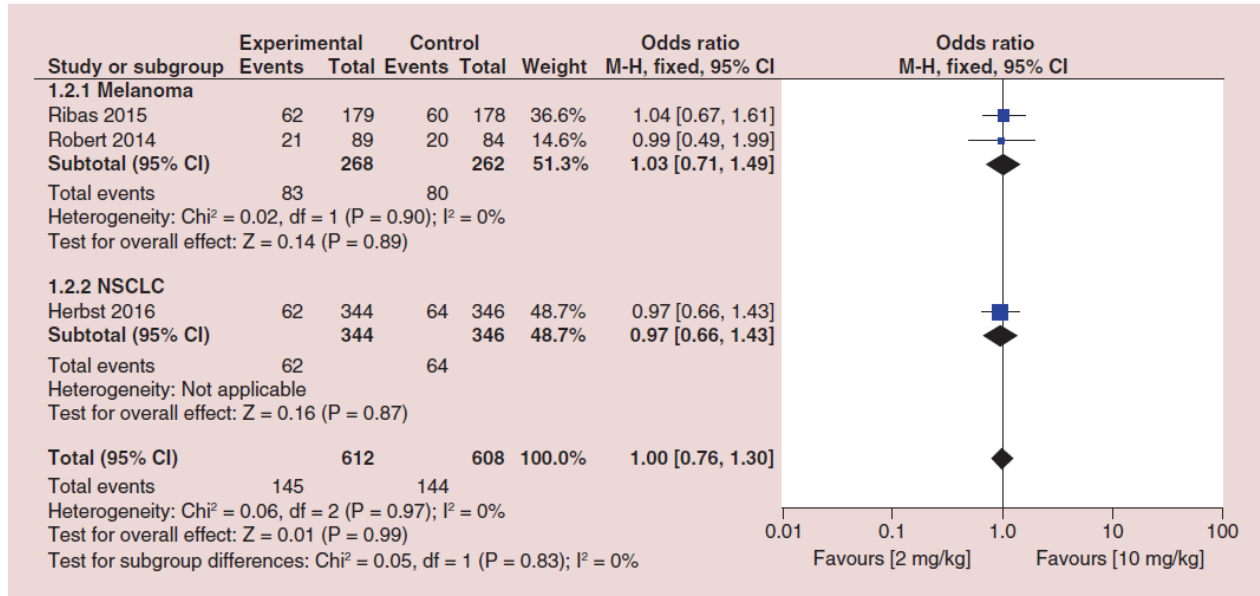
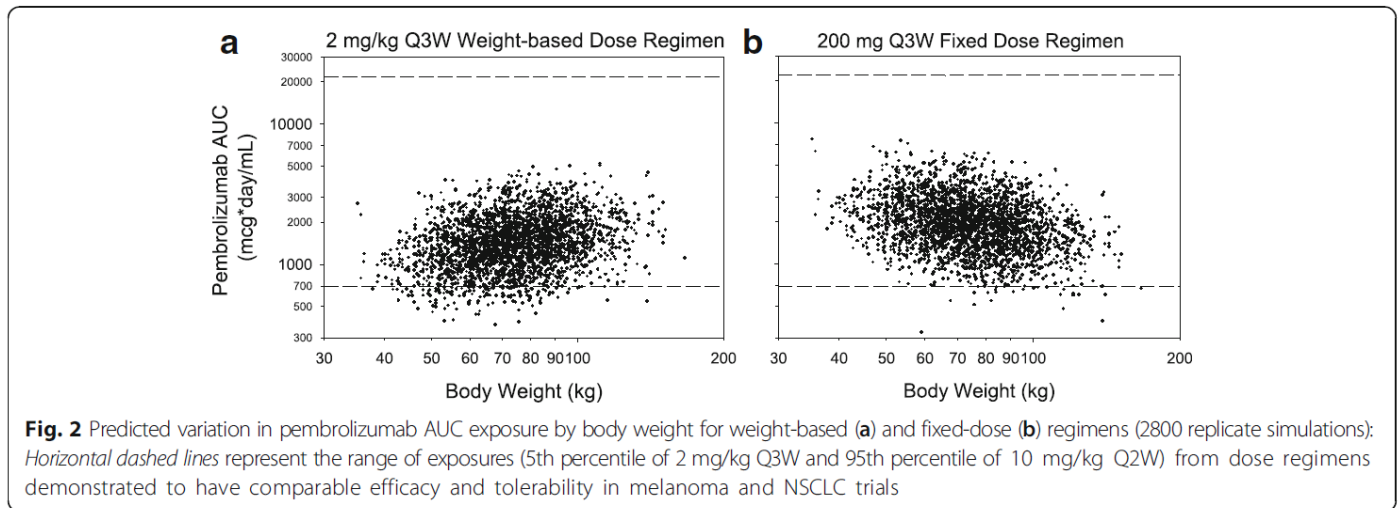
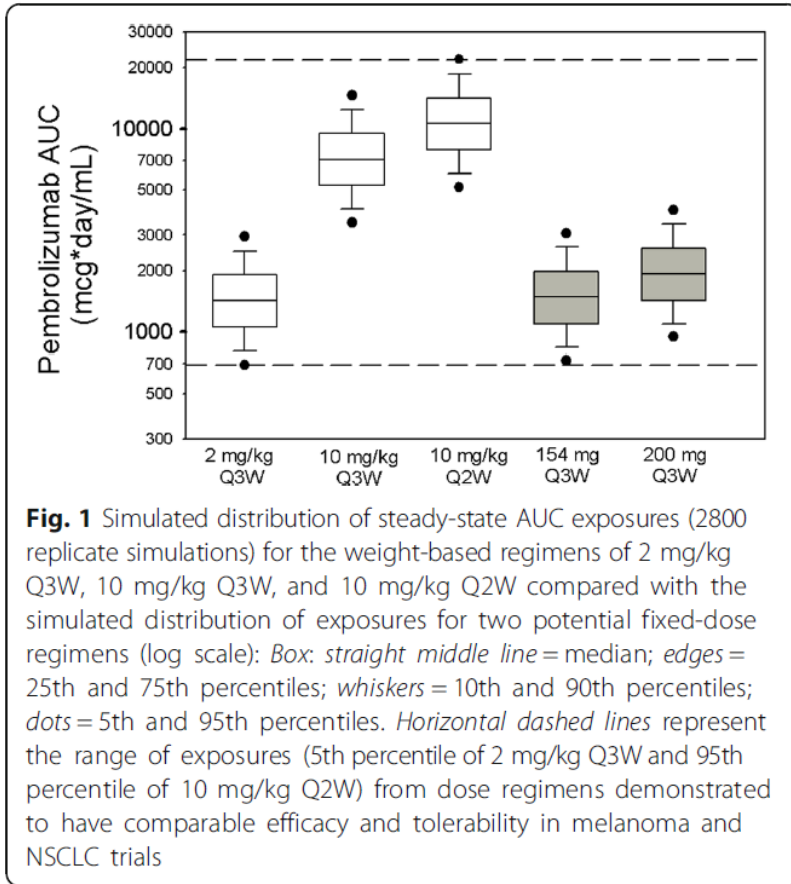


Figure 2. Forest plots of odds ratio of overall response rate; associated with 2 versus 10 mg/kg every 3 weeks.

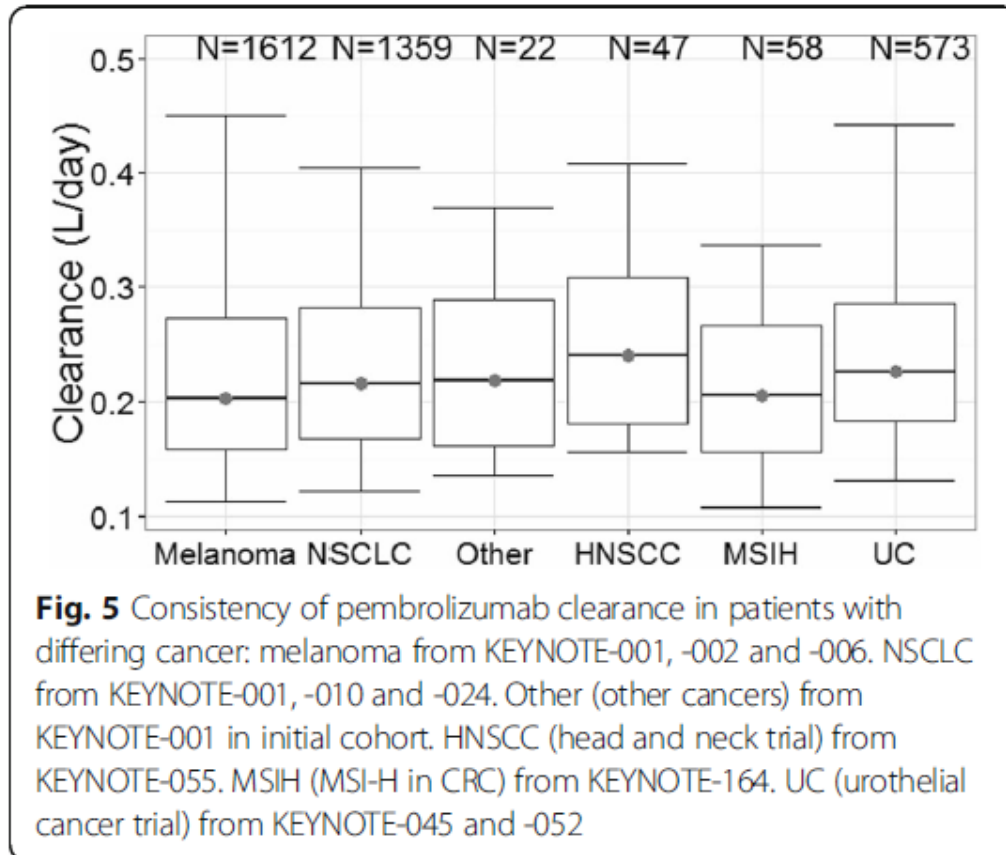
Annexe VII – Aire sous la courbe du pembrolizumab selon la dose

Tiré de l'étude de Freshwater⁸



Annexe VIII - Vitesse d'élimination du pembrolizumab en fonction du type de cancer

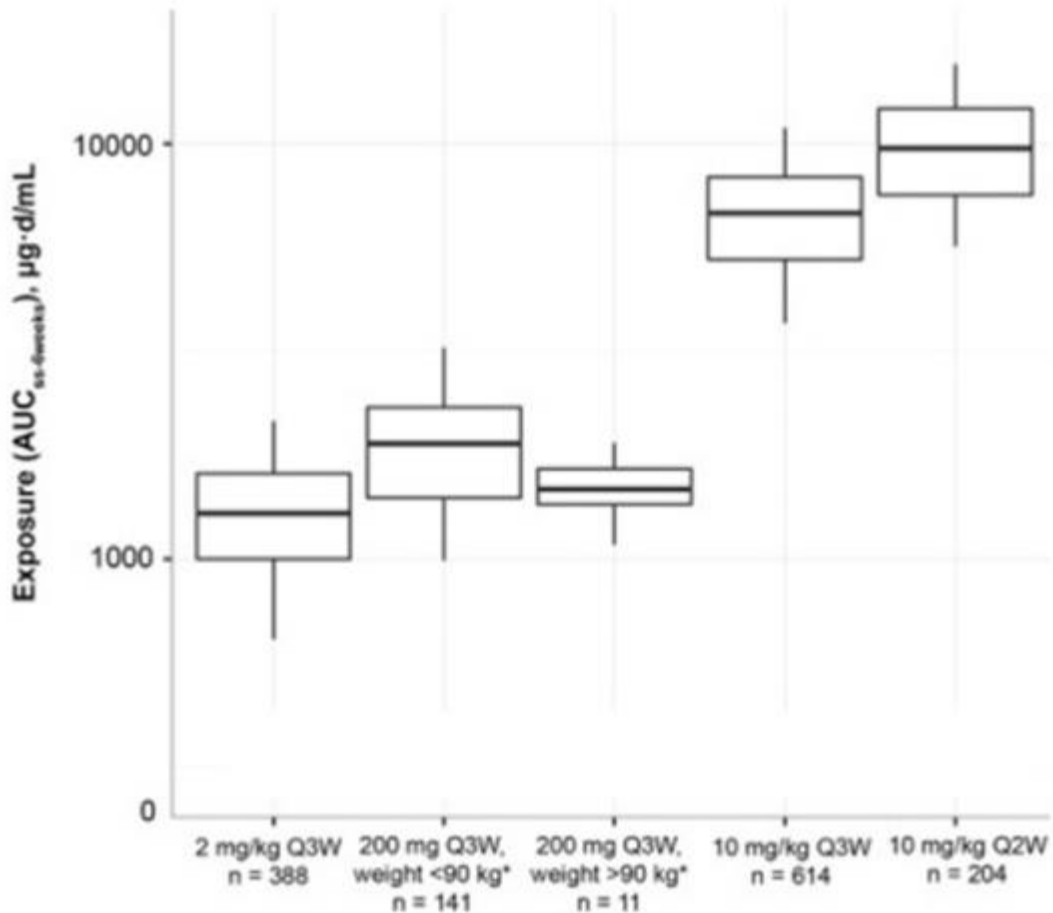
Tiré de l'étude de Freshwater⁸



Annexe IX - Exposition au pembrolizumab en fonction de la dose reçue

Tiré de l'étude de Garon³³

Observed pembrolizumab exposure at clinically tested dose regimens in advanced NSCLC.
Data are plotted on the log scale. For each dose, straight line = median, upper and lower edges of the box = 25th and 75th percentiles, and whiskers = 5th and 95th percentiles.
*90 kg was chosen as the cutpoint because there were only 5 patients with weight >100 kg.



Annexe X - Impact budgétaire et données pharmacoéconomiques

Données pharmacoéconomiques tirées de l'évaluation faite par l'INESSS portant sur le traitement du CPNPCm en 1^{re} ligne³⁴

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

Le prix soumis d'une fiole contenant 50 mg de pembrolizumab est de 2 200 \$. Le coût de chaque cycle de 21 jours de traitement à la dose recommandée de 200 mg au jour 1 est de 8 800 \$. Ce coût est supérieur à celui des chimiothérapies à base de sels de platine (48 \$ à 535 \$). Ces coûts sont calculés pour une personne d'une surface corporelle de 1,73 m² et les pertes en médicament sont considérées selon leur durée de stabilité.

Impact budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda^{MC} à la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement de première intention du CPNPC au stade métastatique, sans mutation de l'EGFR ou de réarrangement du gène ALK et dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 50 %

| | | An 1 | An 2 | An 3 | Total | |
|------------------------|-------------------------|---|---------------|---------------|--------------------|----------------|
| IMPACT BRUT | | | | | | |
| Fabricant ^a | Établissements | ██ \$ | ██ \$ | ██ \$ | ██ \$ | |
| | Nombre de personnes | ██ | ██ | ██ | ██ | |
| INESSS | Établissements | 26 976 141 \$ | 55 050 853 \$ | 66 448 285 \$ | 148 475 279 \$ | |
| | Nombre de personnes | 278 | 463 | 569 | 1 079 ^b | |
| IMPACT NET | | | | | | |
| Fabricant ^a | Établissements | ██ \$ | ██ \$ | ██ \$ | ██ \$ | |
| | Analyses de sensibilité | Pour 3 ans, coûts les plus faibles | | | | ██ \$ |
| | | Pour 3 ans, coûts les plus élevés | | | | ██ \$ |
| INESSS | Établissements | 16 030 552 \$ | 34 721 412 \$ | 37 029 819 \$ | 87 781 783 \$ | |
| | Analyses de sensibilité | Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^c | | | | 54 091 373 \$ |
| | | Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d | | | | 114 200 370 \$ |

a Les estimations prennent en compte l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab pour le traitement de première et de deuxième intention du CPNPC au stade métastatique.

b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse que certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

c Les estimations prennent en compte une proportion moins importante de CPNPC évalués avec des cellules tumorales exprimant au moins 50 % de PD-L1 (28 %); celle-ci est basée sur les résultats des études KEYNOTE-024 et KEYNOTE-010 (Herbst 2016), ainsi que sur un plus faible nombre de personnes atteintes d'un CPNPC, traitées en première intention (33 %).

d Les estimations prennent en compte un plus grand nombre de personnes atteintes d'un CPNPC, traitées en première intention (53 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts supplémentaires de 87,8 M\$ (moyenne de 29,3 M\$/an) pourraient s'ajouter au budget des établissements au cours des trois premières années après l'ajout d'une indication reconnue pour le pembrolizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 1 079 patients seraient traités au cours de ces années (nombre moyen annuel de 360 patients).

Impact budgétaire des différentes stratégies de dosage

Une étude pharmacoéconomique publiée en décembre 2017 par Goldstein et coll. a voulu comparer l'impact aux États-Unis de l'utilisation de la dose fixe de 200 mg à la dose de 2 mg/kg pour le traitement de première ligne du CPNPCm¹⁵. Les auteurs ont calculé la taille de la population cible et le poids des patients qui pourraient être traités avec du pembrolizumab annuellement et estimé le nombre de cycles à recevoir en se basant sur les résultats de SSP et SG de l'étude KEYNOTE-024 et un modèle d'extrapolation de Weibull. Leur modèle de base a permis d'estimer que l'utilisation de la dose fixe coûterait environ 3 440 127 429 US\$, alors que la dose en fonction du poids coûterait environ 2 614 496 846 US\$, soit une différence de plus de 825 millions en dollars américains (24 % d'économie) en faveur de la dose en fonction du poids.

L'utilisation d'un modèle hybride, soit une dose en fonction du poids jusqu'à une dose maximale (2 mg/kg jusqu'à un maximum de 200 mg aux trois semaines) pourrait probablement permettre des économies supplémentaires, en diminuant les coûts pour les personnes pesant plus que le poids utilisé pour calculer la dose fixe (soit 100 kg pour le pembrolizumab).

Afin de tester cette hypothèse, nous avons créé un modèle dans lequel nous avons testé différentes stratégies de dosage en nous servant des données utilisées par l'INESSS dans son tableau illustrant l'impact budgétaire sur trois ans de l'inscription de Keytruda. Ces données ont été présentées dans l'avis formulé au ministre sur l'utilisation du pembrolizumab pour le traitement de première ligne du CPNPCm, publié en 2017³⁵ avec la mention que les pertes de médicaments pourraient être minimisées.

(Variable : 1 079 patients, poids moyen = 72,5 kg, coût par cycle (dose fixe de 200 mg) 8 800 \$/cycle, nombre moyen de cycles = 15,6, impact financier brut sur 3 ans = 148 475 279 \$)

Afin de limiter les pertes, quelques stratégies pourraient être utilisées en fonction du nombre de patients de chacun des centres. En effet, en raison de la grande utilisation qui est faite de ce médicament dans certains centres, il serait possible de regrouper sur quelques journées par semaine les visites des patients d'un même centre, recevant le pembrolizumab, afin de pouvoir utiliser le reste de chaque fiole pour le patient suivant. Les centres ayant un moins grand nombre de patients qui reçoivent le pembrolizumab, pourraient utiliser une stratégie de standardisation des doses (*dose-banding*)^a jusqu'à une dose maximale. Dans notre modèle, les doses standards étaient arrondies aux 50 mg inférieur, sauf si l'écart entre la dose arrondie et celle que le patient devait recevoir en fonction de son poids (2 mg/kg) était supérieur à 5 %. Dans un tel cas, nous passions à la dose supérieure (arrondie au 50 mg), jusqu'à un maximum de 200 mg.

À l'aide de ce modèle, nous avons mesuré l'impact que pourrait avoir quatre différentes stratégies de dosage :

- utilisation de la dose selon le poids de 2 mg/kg
- utilisation de la dose fixe de 200 mg
- utilisation de la dose selon le poids de 2 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 200 mg
- utilisation de la dose selon le poids (2 mg/kg) jusqu'à 200 mg avec standardisation de doses
(doses possibles : 100, 150 et 200 mg en utilisant fiole de 50 et 100 mg)

Selon notre modèle, la dose fixe est la stratégie qui a été la plus coûteuse. La dose selon le poids avec une dose maximale est la stratégie qui permettrait la plus grande économie, soit environ 30 %, alors que la dose en fonction du poids permettrait des économies de l'ordre de 27,5 %. L'utilisation de doses standardisées permettrait de son côté des économies d'environ 20 %.

^a L'objectif de la standardisation des doses ou du «dose-banding» est de proposer une seule dose par intervalles de poids (ou de surface corporelle le cas échéant)⁴⁸. Initialement développé pour accélérer la chaîne de travail en pharmacie, permettant de produire avant l'arrivée des patients au centre de chimiothérapie un certain nombre de doses prédéfinies, dans le cas qui nous intéresse cette stratégie serait une manière de donner une dose adéquate au patient selon son poids tout en utilisant le contenu total des fioles disponibles commercialement et permettrait des économies en éliminant les pertes de médicament.

**Rapport d'évaluation PGTM
Pembrolizumab (Keytruda^{MC})**

**Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?**

Impact budgétaire sur trois ans selon les différentes stratégies de dosage basées sur les données de l'INESSS

| | |
|--|----------------|
| Dose selon le poids (2 mg/kg) | 107 644 577 \$ |
| Dose fixe (200 mg) | 148 475 279 \$ |
| Dose selon le poids (2 mg/kg) avec dose maximale (200 mg) | 103 932 695 \$ |
| Dose selon le poids (2 mg/kg) jusqu'à 200 mg avec standardisation de doses | 118 780 223 \$ |

La différence entre la dose en fonction du poids et la dose selon le poids jusqu'à une dose maximale (environ 3 M\$ sur 3 ans) s'explique par le fait que peu de patients avaient effectivement un poids supérieur à 100 kg dans le modèle utilisé. Si la dose maximale avait été mesurée à un poids inférieur (ex. : 80 kg ou encore 77,2 kg tel que le mentionne l'étude de Freshwater et coll.⁸, voire 72,5 kg selon le poids moyen des patients des CHU québécois¹⁵) cette différence en faveur du dosage selon le poids avec une dose maximale aurait été plus prononcée.

En utilisant les chiffres de l'INESSS et selon ces estimations, l'utilisation d'une dose de pembrolizumab en fonction du poids avec une dose maximale de 200 mg permettrait à l'ensemble du réseau québécois d'économiser environ 30 % de la facture de pembrolizumab, les CHU étant en grande partie les bénéficiaires de ces économies.

Bibliographie et références

- 1- Merck Canada Inc. Monographie canadienne pembrolizumab version du 7 juin 2018, consultée en ligne le 4 juillet 2018, disponible au : https://www.merck.ca/static/pdf/KEYTRUDA-PM_F.pdf
- 2- Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et coll. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: A randomised dose comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014; 384(9948): 1109-17.
- 3- Ribas A, Puzanov I, Drummer R, et coll. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): A randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(8): 908-18.
- 4- Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et coll. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med* 2015; 372(21): 2018-28.
- 5- 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): 1823-33.
- 6- Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et coll. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2017 Mar 16;376(11):1015-26.
- 7- Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et coll. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 1; 35(19):2125-32.
- 8- Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, Li CH, et coll. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunother Cancer*, 5, 43 (2017).
- 9- Merck & Co. Inc. Monographie américaine pembrolizumab version septembre 2014, consultée en ligne le 22 mars 2018, disponible au : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125514lbl.pdf
- 10- Merck & Co. Inc. Monographie américaine pembrolizumab version juin 2018, consultée en ligne le 19 juillet 2018, disponible au : https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_pi.pdf
- 11- US Food and Drug Administration. Centre for drug evaluation and research. Clinical pharmacology and biopharmaceutics reviews of pembrolizumab: application number: 125514orig1s000.
- 12- Patnaik A, Kang SP, Rasco D, et coll. Phase 1 study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2015;21 (19): 4286-93.
- 13- Abdel-Rahman O. Evaluation of efficacy and safety of different pembrolizumab dose/schedules in treatment of non-small-cell lung cancer and melanoma: a systematic review. *Immunotherapy* 2016, Dec 8(12): 1383-1391.
- 14- PGTM. Analyse descriptive de l'utilisation du filgrastim adulte. 15 mars 2018. Disponible en ligne au : http://pgtm.org/documentation/FSW/Filgrastim_AD_Rapport%20PGTM_Adulte_20180222_Finale.pdf
- 15- 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): dx063.
- 16- pCODR. Final Recommendation for Pembrolizumab (Ketruda) for Metastatic Melanoma. pCODR Expert Review Committee (pERC) – Final recommendation. Novembre 15 2015. Disponible en ligne au : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_mm_fn_rec.pdf
- 17- pCODR. Final Recommendation for Pembrolizumab (Ketruda) for Non-small Cell Lung Cancer. pCODR Expert Review Committee (pERC) – Final recommendation. Novembre 3 2016. Disponible en ligne au : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_nslc_fn_rec.pdf
- 18- pCODR. Final Recommendation for Pembrolizumab (Ketruda) for Non-small Cell Lung Cancer (First line). pCODR Expert Review Committee (pERC) – Final recommendation. August 23 2017. Disponible en ligne au : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_nslc_1stln_fn_rec.pdf
- 19- pCODR. Final Recommendation for Pembrolizumab (Ketruda) for Metastatic Urothelial Carcinoma. pCODR Expert Review Committee (pERC) – Final recommendation. March 2 2018. Disponible en ligne au : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_muc_fn_rec.pdf
- 20- pCODR. Final Recommendation for Pembrolizumab (Ketruda) for classical Hodgkin Lymphoma. pCODR Expert Review Committee (pERC) – Final recommendation. January 5 2018. Disponible en ligne au : https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_chl_fn_rec.pdf
- 21- BC Cancer Agency. BCCA protocol summary for the treatment of unresectable or metastatic melanoma using pembrolizumab. Version révisée en date du 1er avril 2017. Consultée en ligne le 5 avril 2018 au : http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Melanoma/USMAVPPEM_Protocol_1Apr2017.pdf
- 22- BC Cancer Agency. BC Cancer protocol summary for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer using pembrolizumab. Version révisée en date du 1er avril 2018. Consultée en ligne le 5 avril 2018 au : http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Lung/ULUAVPMBF_Protocol.pdf
- 23- BC Cancer Agency. BC Cancer protocol summary for treatment of advanced non-small cell lung cancer using pembrolizumab. Version du 1er février 2018. Consultée en ligne le 5 avril 2018 au : http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Lung/ULUAVPMB_Protocol.pdf
- 24- Cancer Care Ontario. Pembrolizumab - New drug funding program. Consultée en ligne le 5 avril 2018 au : <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/pembrolizumab>
- 25- Cancer Care Ontario. Pembrolizumab – Drug formulary. Consultée en ligne le 5 avril 2018 au : <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/monograph/44411>

Rapport d'évaluation PGTM Pembrolizumab (Keytruda^{MC})

Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?

- 26- Alberta Health Services. Outpatient Cancer Drug Benefit Program. Version du 8 mars 2018. Consultée en ligne le 27 mars 2018 au : <https://www.albertahealthservices.ca/assets/programs/ps-1025651-drug-benefit-list.pdf>
- 27- Saskatchewan cancer agency. Drug Formulary. Version du 17 octobre 2017. Consultée en ligne le 27 mars 2018 au : <http://www.saskcancer.ca/Formulary%2010-17-2017>
- 28- Cancer Care Manitoba. Pembrolizumab – Regime reference order – THOR - pembrolizumab. Consultée en ligne le 22 juin 2018 au : <https://www.cancercare.mb.ca/export/sites/default/For-Health-Professionals/.galleries/files/treatment-guidelines-rro-files/regimen-reference-orders/thoracic/THOR - pembrolizumab.pdf>
- 29- RAMQ. Liste des médicaments - Établissement – version du 5 juillet 2018, consultée en ligne le 20 juillet 2018 au : http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/liste_med/liste_med_etab_2018_07_05_fr.pdf
- 30- Herbst RS, Bass 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(10027): 1540-50.
- 31- Chatterjee M, Turner DC, Felip E et coll. Systematic evaluation of pembrolizumab dosing in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2016; 27(7): 1291-8.
- 32- Robert C, Schachter J, Long GV et coll. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372(26), 2521-32.
- 33- Garon E, Reck M, Rodriguez-Abreu D et coll. Use of a 200-Mg fixed dose of Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology* 2017, 12(1), S1290-S1291.
- 34- INESSS. Keytruda^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules – Avis d'ajout d'une indication reconnue à la Liste Établissements – Médicament d'exception – Avec condition. Août 2017. Consulté en ligne le 9 avril au : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2017/Keytruda_1re_int_CP_NPC_2017_08.pdf
- 35- European Medicines Agency. Keytruda – Summary of product characteristics. Version du 22 juin 2018. Consulté en ligne le 20 juillet 2018 au : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf
- 36- Schachter J, Ribas A, Long GV, et coll. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *The Lancet*. 2017 Oct 21;390(10105):1853–62
- 37- Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy in Locally Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma (MK-3475-427/KEYNOTE-427) - No Study Results Posted - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consulté le 27 mars 2018]. Disponible au : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02853344>
- 38- Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et coll. Progression after the next line of therapy (PFS2) and updated OS among patients (pts) with advanced NSCLC and PD-L1 tumor proportion score (TPS) ≥50 % enrolled in KEYNOTE-024. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9000) [En ligne. Page consultée le 13 avril 2018] : http://abstracts.asco.org/199/AbstView_199_185172.html
- 39- Study of MK-3475 (Pembrolizumab) Versus Platinum-based Chemotherapy for Participants with PD-L1-positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consulté le 26 mars 2018]. Disponible au : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02220894>
- 40- Herbst RS, Baas P, Kim D-W, et coll. Pembrolizumab (pembro) vs docetaxel (doce) for previously treated, PD-L1-expressing NSCLC: updated outcomes of KEYNOTE-010. *ESMO 2016, abstract LBA48* [En ligne. Page consultée le 13 avril 2018] : <http://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2016/Pembrolizumab-pembro-vs-docetaxel-doce-for-previously-treated-PD-L1-expressing-NSCLC-Updated-outcomes-of-KEYNOTE-010>
- 41- Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, Worden FP, Liu SV, Gilbert J, et coll. Preliminary results from KEYNOTE-055: Pembrolizumab after platinum and cetuximab failure in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *JCO*. 2016 May 20; 34(15_suppl):6011–6011.
- 42- Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Platinum Pre-treated Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Cancer (MK-3475-122/KEYNOTE-122) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consulté le 27 mars 2018]. Disponible au : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02611960>
- 43- Pembrolizumab (MK-3475) Versus Standard Treatment for Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer (MK-3475-040/KEYNOTE-040) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consulté le 26 mars 2018]. Disponible au : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02252042>
- 44- A Study of Pembrolizumab (MK-3475) for First Line Treatment of Recurrent or Metastatic Squamous Cell Cancer of the Head and Neck (MK-3475-048/KEYNOTE-048) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consulté le 26 mars 2018]. Disponible au : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02358031>
- 45- Le DT, Yoshino T, Jäger D, Andre T, Bendell JC, Wang R, et coll. KEYNOTE-164: Phase II study of pembrolizumab (MK-3475) for patients with previously treated, microsatellite instability-high advanced colorectal carcinoma. *JCO*. 2016 Feb 1;34(4_suppl):TPS787–TPS787.
- 46- Study of pembrolizumab (MK-3475) vs standard therapy in participants with microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) stage IV colorectal carcinoma (MK-3475-177 / KEYNOTE-177) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consulté le 26 mars 2018]. Disponible au : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02563002>
- 47- Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et coll. Keynote 052 First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2017 Nov 1;18(11):1483–92.
- 48- Baker JP, Jones SE. Rationalisation of chemotherapy services in the University Hospital Birmingham National Health Science Trust. *J Oncol Pharm Pr*. 1998;4:10-4.