



## Modèle d'intervention clinique (MIC) PGTM

*PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA<sup>MC</sup>) – Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier :  
Dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?*

**Contexte :** 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 antitumorale.

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 métastatique et du CPNPC. 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 indications.

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 %). 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](http://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.

### 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.

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



## Modèle d'intervention clinique (MIC) PGTM

*PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA<sup>MC</sup>) – 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

À la lumière des constatations pharmacoéconomiques, 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.

**Objectif** : Favoriser l'utilisation d'une stratégie posologique optimale du pembrolizumab dans les CHU

**Mesures d'intervention** : Il revient à chaque milieu de prioriser l'une ou l'autre des interventions et de déterminer les interventions qui s'appliquent à la situation de son CHU.

**Échéancier**: Implanter des mesures applicables dans chacun des CHU dans les 12 mois à partir de septembre 2018.

### **Plan d'intervention sur le MIC pembrolizumab du PGTM :**

1. Présenter le rapport d'évaluation au comité de pharmacologie et/ou au sous-comité cancer/oncologie le cas échéant, ainsi qu'à d'autres comités concernés si pertinent;
2. Présenter le rapport d'évaluation aux cliniciens concernés notamment : les hémato-oncologues, ainsi que les autres médecins spécialistes susceptibles d'avoir à prescrire du pembrolizumab et les pharmaciens;
3. Améliorer les ordonnances prérédigées de pembrolizumab en y indiquant les indications pour lesquelles le médicament est approuvé, ainsi que la dose en fonction du poids en mg/kg, la fréquence posologique et la dose maximale recommandée;
4. Élaborer ou modifier une ordonnance prérédigée dans les meilleurs délais lorsqu'une nouvelle indication pour le pembrolizumab est approuvée;
5. Réaliser une étude de suivi, sous la forme d'une revue d'utilisation, idéalement en mode prospectif, destinée à vérifier si le pembrolizumab est prescrit en fonction de la posologie privilégiée.

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