

Mise à jour de l'outil pour le choix de la
posologie des anticorps monoclonaux
ciblant le PD-1 ou le PD-L1

Annexes complémentaires

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé

Le présent document contient les annexes complémentaires au rapport en soutien à la mise à jour de l'outil pour le choix de la posologie des anticorps monoclonaux ciblant le PD-1 ou le PD-L1.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ces annexes et le rapport final sont accessibles en ligne dans la section [Publications](#) de notre site *Web*.

Renseignements

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
Téléphone : 418 643-1339
Télécopieur : 418 646-8349

2021, avenue Union, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
Téléphone : 514 873-2563
Télécopieur : 514 873-1369

inesss@inesss.qc.ca
www.inesss.qc.ca

Responsabilité

L'Institut rend accessibles les principales informations qui ont servi à la préparation de la mise à jour de l'outil pour le choix de la posologie des anticorps monoclonaux ciblant le PD-1 ou le PD-L1 aux lecteurs qui désirent plus de détails sur sa démarche scientifique.

Ce document n'a pas fait l'objet d'une révision linguistique. Il ne reflète pas forcément les opinions des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

ANNEXE A.....	1
Méthodologie	1
ANNEXE B.....	14
Stratégie de repérage de l'information scientifique.....	14
ANNEXE C.....	28
Sélection des documents	28
ANNEXE D.....	29
Liste des documents exclus et raisons de l'exclusion.....	29
ANNEXE E.....	44
Liste et caractéristiques des documents inclus	44
ANNEXE F	51
Évaluation de la qualité méthodologique	51
ANNEXE G.....	62
Tableaux d'extractions des informations provenant des documents retenus	62
ANNEXE H.....	190
Tableaux d'appréciation du niveau de preuve scientifique	190
ANNEXE I	216
Appréciation de l'ensemble de la preuve	216
ANNEXE J	224
Commentaires des lecteurs externes.....	224
RÉFÉRENCES.....	237

LISTE DES TABLEAUX

Tableau D-1	Liste des documents et raison de l'exclusion.....	29
Tableau E-1a	Liste des documents inclus – GPC et LDC (2020).....	44
Tableau E-1b	Liste des documents inclus – GPC et LDC (2022).....	44
Tableau E-2a	Liste et caractéristiques des documents inclus – Études primaires (2020).....	45
Tableau D-2b	Liste et caractéristiques des documents inclus – Études primaires (2022).....	47
Tableau F-1	Évaluation des revues systématiques – Grille R-AMSTAR détaillée	51
Tableau F-2a	Évaluation des articles scientifiques avec l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC).....	52
Tableau F-2b	Évaluation des articles scientifiques avec l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC).....	53
Tableau F-2c	Évaluation des articles scientifiques avec l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC).....	54

Tableau F-2d	Évaluation des articles scientifiques avec l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) (2022).....	55
Tableau F-3a	Évaluation des guides de pratique clinique - Grille AGREE-II détaillée (2020)	58
Tableau F-4a	Évaluation des guides de pratique clinique - Sommaire de la grille AGREE-II (2020)...	60
Tableau F-4b	Évaluation des guides de pratique clinique - Sommaire de la grille AGREE-II (suite) (2020).....	60
Tableau F-5a	Évaluation des GPC – Grille AGREE-II GRS (2022).....	61
Tableau G-1a	Efficacité et innocuité de l'atézolizumab selon différentes doses	62
Tableau G-1b	Innocuité de l'atézolizumab à dose fixe comparativement à dose selon le poids.....	65
Tableau G-2a	Efficacité et innocuité de l'avélumab à des doses allant de 3 mg/kg à 20 mg/kg	67
Tableau G-2c	Caractéristiques des études de modélisation rapportant des paramètres pharmacocinétiques pour différentes doses d'avélumab	74
Tableau G-2d	Paramètres pharmacocinétiques de l'avélumab extraits des publications incluses.....	75
Tableau G-3a	Efficacité et innocuité du cemiplimab à intervalle standard comparativement à un intervalle prolongé	76
Tableau G-3b	Caractéristiques des études de modélisation rapportant des paramètres pharmacocinétique pour différentes doses de cemiplimab	78
Tableau G-3c	Paramètres pharmacocinétiques du cemiplimab extraits des publications incluses.....	79
Tableau G-4a	Efficacité et innocuité du dostarlimab à intervalle standard comparativement à un intervalle prolongé	80
Tableau G-4b	Caractéristiques des études de modélisation rapportant des paramètres pharmacocinétique pour différentes doses de dostarlimab	82
Tableau G-4c	Paramètres pharmacocinétiques du dostarlimab extraits des publications incluses	82
Tableau G-5a	Efficacité et innocuité du durvalumab selon différentes doses	83
Tableau G-5b	Efficacité et innocuité du durvalumab à intervalle standard comparativement à un intervalle prolongé	86
Tableau G-5c	Caractéristiques des études de modélisation rapportant des paramètres pharmacocinétiques pour différentes doses de durvalumab	92
Tableau G-5d	Paramètres pharmacocinétiques du durvalumab extraits des publications incluses	92
Tableau G-6a	Efficacité et innocuité du nivolumab selon différentes doses (0,1 à 20 mg/kg toutes les 2 semaines) (2020)	93
Tableau G-6b	Efficacité et innocuité du nivolumab selon différentes doses (0,3 à 10 mg/kg toutes les 3 semaines) (2022)	99
Tableau G-6c	Efficacité et innocuité du nivolumab à dose fixe (240 mg) comparativement à dose standard (3 mg/kg) toutes les 2 semaines (mise à jour : 2022).....	101
Tableau G-6d	Efficacité et innocuité du nivolumab à intervalle prolongé (360 mg toutes les 3 semaines) comparativement à l'intervalle standard (3 mg/kg toutes les 2 semaines) (2022)	106
Tableau G-6e	Efficacité et innocuité du nivolumab à intervalle prolongé (480 mg toutes les 4 semaines) comparativement à l'intervalle standard (3 mg/kg toutes les 2 semaines) (mise à jour : 2022).....	108
Tableau G-6f	Caractéristiques de l'étude de modélisation rapportant des paramètres pharmacocinétique pour différentes doses de nivolumab	112
Tableau G-6g	Paramètres pharmacocinétiques du nivolumab extraits des publications incluses	113

Tableau G-7a	Efficacité et innocuité du pembrolizumab selon différentes doses (2 à 10 mg/kg toutes les 3 semaines) (mise à jour 2022).....	115
Tableau G-7b	Efficacité et innocuité du pembrolizumab à dose fixe comparativement à une dose selon le poids	131
Tableau G-7c	Efficacité et innocuité du pembrolizumab donné toutes les 3 semaines comparativement à toutes les 6 semaines	134
Tableau G-7d	Caractéristiques des études de modélisation rapportant des paramètres pharmacocinétique pour différentes doses de pembrolizumab (2020)	137
Tableau G-7e	Paramètres pharmacocinétiques du pembrolizumab extraits des publications incluses	138
Tableau G-8a	Extraction des informations contenues dans les guides de pratique clinique retenus (2020)	139
Tableau G-8b	Extraction des informations concernant les posologies pour l'atézolizumab contenues dans les guides de pratique clinique retenus (2022).....	142
Tableau G-8c	Extraction des informations concernant les posologies pour l'avélumab contenues dans les guides de pratique clinique retenus (2022).....	143
Tableau G-8d	Extraction des informations concernant les posologies pour le dostarlimab contenues dans les guides de pratique clinique retenus (2022).....	143
Tableau G-8e	Extraction des informations concernant les posologies pour le durvalumab contenues dans les guides de pratique clinique retenus (2022).....	144
Tableau G-8f	Extraction des informations concernant les posologies pour le nivolumab contenues dans les guides de pratique clinique retenus (2022).....	146
Tableau G-8g	Extraction des informations concernant les posologies pour le pembrolizumab contenues dans les guides de pratique clinique retenus (2022).....	148
Tableau G-9a	Extraction des informations contenues dans les monographies canadiennes du nivolumab et du pembrolizumab (2020)	150
Tableau G-9b	Extraction des informations contenues dans les monographies canadiennes de l'atézolizumab, de l'avélumab, du cemiplimab, du durvalumab et du dostarlimab (2022)	173
Tableau G-10	Extraction des indications reconnues et critères de remboursement à la <i>Liste des médicaments</i> – Établissements de santé de la RAMQ (en vigueur le 14 décembre 2022)	183
Tableau H-1a	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité et l'innocuité de l'atézolizumab en fonction de l'intensité de la dose (10 mg/kg à 20 mg/kg).....	190
Tableau H-1b	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité et l'innocuité de l'atézolizumab à dose fixe (1200 mg) comparativement à une dose selon le poids (20 mg/kg).....	191
Tableau H-2a	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet de l'avélumab à des doses allant de 3 mg/kg à 20 mg/kg	192
Tableau H-2b	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet de l'avélumab à dose fixe comparativement à une dose selon le poids.....	194
Tableau H-3	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet du cemiplimab à intervalle standard comparé à intervalle prolongé	195
Tableau H-4	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet du dostarlimab à intervalle standard comparé à intervalle prolongé	196
Tableau H-5a	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet du durvalumab selon différentes doses.....	197

Tableau H-5b	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet du durvalumab à intervalle standard comparativement à un intervalle prolongé	198
Tableau H-6a	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du nivolumab en monothérapie en fonction de l'intensité de la dose (0,1 mg/kg à 20 mg/kg) à toutes les 2 semaines	201
Tableau H-6b	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité du nivolumab en monothérapie en fonction de l'intensité de la dose (0,1 mg/kg à 10 mg/kg) à toutes les 2 semaines	203
Tableau H-6c	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet du nivolumab en monothérapie en fonction de l'intensité de la dose (0,3 mg/kg à 10 mg/kg) à toutes les 3 semaines (2022)	204
Tableau H-6d	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet du nivolumab à dose fixe (240 mg) comparée à une dose selon le poids (3 mg/kg) (mise à jour : 2022)	205
Tableau H-6e	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet de l'intervalle d'administration du nivolumab (toutes les 3 semaines comparativement à toutes les 2 semaines) (2022)	207
Tableau H-6f	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet de l'intervalle d'administration du nivolumab (toutes les 4 semaines comparativement à toutes les 2 semaines) (mise à jour : 2022)	208
Tableau H-7a	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du pembrolizumab en monothérapie en fonction de l'intensité de la dose (2 mg/kg à 10 mg/kg) à toutes les 3 semaines	210
Tableau H-7b	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité et l'innocuité d'une dose fixe de pembrolizumab comparativement à une dose calculée selon le poids à toutes les 3 semaines	213
Tableau H-7c	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab administré à intervalle standard comparativement à intervalle prolongé	214
Tableau I-1	Critères décisionnels pour l'appréciation de la valeur de l'ensemble de la preuve	216
Tableau I-2	Critères décisionnels pour l'appréciation de la valeur de l'ensemble de la preuve concernant la posologie du nivolumab (combiné ou non à l'ipilimumab) (2020)	217
Tableau I-3	Critères décisionnels pour l'appréciation de la valeur de l'ensemble de la preuve concernant la posologie du pembrolizumab (2020)	221
Tableau J-1	Commentaires des lecteurs externes et réponses de l'équipe projet (2020)	224
Tableau J-2	Commentaires des lecteurs externes et réponses de l'équipe projet (2022)	232

LISTE DES FIGURES

Figure B-1	Diagramme de flux	28
------------	-------------------------	----

ANNEXE A

Méthodologie

Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation 1 à 4 ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle PICO, où P désigne la population à l'étude, I, l'intervention, C, les comparateurs et O, les résultats d'intérêt (en anglais *outcomes*), présenté ci-dessous.

1. Quelle est l'efficacité (taux de réponse, survie globale, survie sans progression) des anticorps monoclonaux ciblant le PD-1 ou le PD-L1 pour le traitement de différents cancers (mise à jour : 2022) :
 - a. à des doses calculées en fonction du poids comparativement à des doses fixes ou à des doses calculées en fonction du poids?
 - b. lorsqu'ils sont administrés à intervalles standards comparativement à leur administration à intervalles prolongés?
2. Quels sont les effets indésirables des anticorps monoclonaux ciblant le PD-1 ou le PD-L1 pour le traitement de différents cancers (mise à jour : 2022) :
 - a. liés à des doses calculées en fonction du poids comparativement à des doses fixes ou à des doses calculées en fonction du poids?
 - b. liés à l'administration à intervalles standards comparativement à leur administration à intervalles prolongés?
3. Quels sont les paramètres pharmacocinétiques, tels que les concentrations plasmatiques minimales et maximales à l'équilibre, la $T_{1/2}$, l'ASC (équilibre), des anticorps monoclonaux ciblant le PD-1 ou le PD-L1 pour le traitement de différents cancers (mise à jour : 2022)?
 - a. Comment ces paramètres pharmacocinétiques sont-ils affectés par le régime posologique choisi (doses calculées en fonction du poids, doses fixes, doses calculées en fonction du poids jusqu'à une dose maximale, administration à intervalles standards, administration à intervalles prolongés)?
4. Quels sont les coûts des anticorps monoclonaux ciblant le PD-1 ou le PD-L1 dans le traitement de différents cancers (mise à jour : 2022):
 - a. associés à l'usage des doses calculées en fonction du poids comparativement à des doses fixes et à des doses calculées en fonction du poids jusqu'à une dose maximale?
 - b. associés à l'administration à intervalles standards comparativement à leur administration à intervalles prolongés?

La question d'évaluation 5 a été formulée en tenant compte des éléments du modèle PIPOH, où P désigne la population à qui s'adresse l'intervention, I, l'intervention, P, les professionnels à qui s'adressent les travaux, O, les résultats d'intérêt (*outcomes*) et H, le milieu et le contexte de l'intervention (en anglais *health care setting*).

5. Quelles sont les modalités d'usage des anticorps monoclonaux ciblant le PD-1 ou le PD-L1 dans le traitement de différents cancers en ce qui concerne les aspects suivants :
 - a. les posologies recommandées (mise à jour : 2022) ;
 - b. les populations et les atteintes particulières pour lesquelles ces médicaments ne sont pas recommandés ou doivent être utilisés avec précaution (2020)?
6. Quel est le rôle physiologique du récepteur PD-1 et de son ligand (PD-L1) et celui-ci pourrait-il être affecté dans certaines situations (p. ex. maladie auto-immune concomitante, greffe d'organe solide) par de fortes doses d'anticorps monoclonaux ciblant le PD-1 ou le PD-L1 (mise à jour : 2022)?

Aspects complémentaires documentés en cours de projet (2020)

En plus de la consultation des différentes parties prenantes (comité consultatif), l'INESSS a réalisé des revues descriptives pour mieux comprendre l'organisation des soins et des services et la pratique en cours au Québec et afin de mieux connaître les besoins sur le terrain. Les aspects suivants y ont été documentés :

- aspects liés à la préparation stérile des doses de nivolumab et de pembrolizumab (modes de préparation, stabilité physicochimique et microbiologique des produits);
- aspects liés à l'organisation des soins et des services dans les cliniques d'oncologie (p. ex. regroupement des patients recevant le même médicament durant quelques journées consécutives ou le même jour);
- aspects liés aux coûts des visites des patients en clinique d'oncologie et aux répercussions de ces visites sur la qualité de vie des patients;
- aspects liés à la fréquence de suivi des patients (p. ex. effet sur la réponse thérapeutique au traitement ainsi que sur la détection des effets indésirables et de l'hyperprogression).

Recherche et méthodes de synthèse des données scientifiques

Type de revue de la littérature

Une revue systématique des documents présentant de l'information scientifique pour répondre aux questions d'évaluation 1 à 3 a été réalisée.

Stratégies de repérage de la littérature

La stratégie de repérage de l'information a été élaborée en collaboration avec un conseiller en information scientifique (bibliothécaire). Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été effectuée dans plus d'une base de données, soit PubMed PubMed, Embase et les bases de données de EBM Reviews suivantes : Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment et NHS Economic Evaluation Database. La recherche documentaire a été limitée aux documents publiés depuis la création des bases de données jusqu'à décembre 2019 et jusqu'à juin 2022 pour la mise à jour. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues. Une recherche spécifique a également été effectuée afin de répertorier les documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques consultés en utilisant le moteur de recherche Google. Les bibliographies des publications retenues ont été parcourues afin de répertorier d'autres documents pertinents. Les détails de la stratégie de recherche sont présentés dans l'annexe B de ce document.

Documentation de la recherche de la littérature

Le conseiller en information scientifique attiré au projet a documenté le processus de recherche de la littérature.

Critères et processus de sélection des documents (2022)

La sélection à partir du titre et du résumé des publications permettant de répondre aux questions d'évaluation repérées par la recherche bibliographique a été effectuée par deux professionnels scientifiques à partir des critères d'inclusion et d'exclusion établis ci-dessous (tableau 1). La sélection à partir de la lecture complète des publications a été faite par deux professionnels scientifiques à partir des mêmes critères. Les divergences d'opinions ont été réglées par consensus et, si requis, l'avis d'une troisième personne a été considéré. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour analyse, sauf dans le cas de mises à jour partielles impliquant qu'une version antérieure du document soit encore valide. La gestion des informations manquantes utiles pour la sélection a été faite en contactant, si possible, les auteurs de la publication ; en absence de réponse, la publication a été exclue. Les raisons d'une inclusion ou d'une exclusion lors de la deuxième sélection ont été inscrites dans un fichier avec la qualification des références. Un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA illustrant le processus de sélection des documents est présenté à l'annexe C de ce document [Moher et al., 2009].

Puisque que la dose fixe peut correspondre chez certaines personnes à une dose plus élevée que si elle avait été calculée selon le poids (chez les personnes dont le poids est faible) ou, à l'inverse, à une dose plus faible que si elle avait été calculée selon le poids (chez les personnes dont le poids est élevé), la comparaison de l'efficacité et de l'innocuité des différentes doses calculées selon le poids a été jugée pertinente.

Tableau A-1 Critères d'inclusion et d'exclusion des études scientifiques – Questions 1 à 3

Critères d'inclusion et d'exclusion des études scientifiques – Questions 1 à 3	
Population	Personnes de 18 ans ou plus
Intervention	Traitement de différents cancers par un anticorps monoclonal ciblant le PD-1 ou le PD-L1 (atézolizumab avélumab, cémiplimab, dostarlimab, durvalumab, nivolumab, pembrolizumab) (mise à jour : 2022)
Comparateur	- Dose calculée en fonction du poids (mg/kg) comparée à la dose fixe ou à une dose calculée en fonction du poids - Administration à intervalles réguliers standards comparée à une administration à intervalles prolongés
Paramètres d'intérêt	- Q1 – Efficacité : taux de réponse, survie sans progression (SSP), survie globale (SG) - Q2 – Innocuité : effets indésirables - Q3 – Pharmacocinétique : concentrations plasmatiques minimales et maximales à l'équilibre, T1/2, ASC (équilibre)
Langue	Français, anglais
Type de documents	Étude scientifique, modèles mathématiques

Évaluation de la qualité méthodologique

L'évaluation de la qualité des documents sélectionnés a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. En présence d'une divergence importante relativement à l'évaluation, un consensus a été recherché. À défaut de consensus, l'avis d'un troisième évaluateur a été sollicité.

Les outils et grilles d'évaluation de la qualité méthodologique utilisés étaient les suivants : R-AMSTAR (Revised assessment of multiple systematic reviews) pour évaluer la qualité des revues systématiques [Kung *et al.*, 2010]; l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) ou l'outil CASP pour les études cliniques à répartition aléatoire (ECRA) ou non aléatoire (ECRNA), les études quasi expérimentales et les études observationnelles (cohorte) [CASP, 2018; Agence de la santé publique du Canada (ASPC), 2014].

Extraction des données scientifiques

L'extraction des données scientifiques a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide de tableaux d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents afin d'en assurer la validité. Les extractions ont été validées par un deuxième professionnel scientifique. L'information extraite des documents retenus est présentée dans l'annexe G de ce document.

Analyse critique et synthèse

Les informations scientifiques ont été extraites et synthétisées sous forme de tableaux. L'ensemble des données a été analysé sous la forme d'une synthèse narrative analytique, qui est présentée en fonction des paramètres de résultats d'intérêt, le cas échéant.

Lorsqu'aucune valeur de p n'était calculée par les auteurs des études retenues pour quantifier la significativité statistique d'un résultat, celle-ci a été calculée à partir des données extraites des études primaires à l'aide de l'outil Web MedCalc^{MC}, accessible à l'adresse suivante : https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php, ou, lorsque cela était requis pour calculer selon le test exact de Fisher, à l'aide de l'outil Fisher exact probability calculator, accessible à l'adresse suivante : <https://www.medcalc.org/calc/fisher.php>.

Appréciation de la qualité de la preuve scientifique

L'appréciation de la preuve scientifique des énoncés répondant aux questions d'évaluation repose sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques selon les quatre critères suivants : la qualité méthodologique des études, la cohérence, l'impact clinique et la généralisabilité. Ces quatre critères sont décrits dans le tableau I-1. Le niveau de preuve scientifique global reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats des données scientifiques (voir le tableau A-2 ci-dessous). La qualité des données scientifiques a été évaluée par les évaluateurs qui ont effectué la revue systématique de la littérature afin de répondre aux questions d'évaluation.

Tableau A-2 Appréciation globale du niveau de preuve scientifique

Niveau de preuve	Définitions
Élevé	Tous les critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
Modéré	La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs d'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.
Faible	Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.

Niveau de preuve	Définitions
Insuffisant	Aucune donnée scientifique n'est disponible ou les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance dans le lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention ou ne peuvent tirer de conclusions à partir des données présentées.

Méthodes de synthèse de l'information clinique, des positions et des recommandations issues de la littérature

Type de revue de la littérature

Pour répondre à la question d'évaluation 5, une revue systématique des documents présentant de l'information, des positions ou des recommandations cliniques a été réalisée. Pour répondre à la question d'évaluation 6, une revue narrative de la littérature a été réalisée.

Stratégies de repérage de la littérature

La stratégie de repérage de l'information a été élaborée en collaboration avec un conseiller en information scientifique. Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été effectuée dans plus d'une base de données, soit PubMed, Embase et les bases de données de EBM Reviews suivantes : Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment et NHS Economic Evaluation Database. La recherche documentaire a été limitée aux documents publiés entre janvier 2014 et décembre 2019 et entre 2017 et 2022 pour la mise à jour. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues. Une recherche spécifique a également été effectuée afin de répertorier les documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques consultés en utilisant le moteur de recherche Google.

Une recherche manuelle de la littérature a également été effectuée en consultant les sites internet d'agences d'évaluation, de sociétés savantes spécialisées dans le domaine et d'organismes de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux et paragouvernementaux à l'international en lien avec la thématique des travaux. Seuls les documents de pays dont le réseau de la santé et la pratique clinique ont des similitudes avec celui du Québec ont été consultés (p. ex. États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande, France, Royaume-Uni). Advenant l'annonce sur le site web qu'une mise à jour d'un document retenu est en cours, l'organisation a été contactée pour connaître l'horizon temporel de la nouvelle publication.

Les bibliographies des publications retenues ont été parcourues afin de répertorier d'autres documents pertinents.

Documentation de la recherche de la littérature

Le conseiller en information scientifique attribué au projet a documenté le processus de recherche de la littérature.

Critères et processus de sélection des documents

La sélection à partir du titre et du résumé des publications permettant de répondre aux questions d'évaluation repérées par la recherche bibliographique a été effectuée par deux professionnels scientifiques à partir des critères d'inclusion et d'exclusion établis ci-dessous (tableau A-3). La sélection à partir de la lecture complète des publications a été faite par deux professionnels scientifiques à partir des mêmes critères. Les divergences d'opinions ont été réglées par consensus et, si requis, l'avis d'une troisième personne a été considéré. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour analyse, sauf dans le cas de mises à jour partielles impliquant qu'une version antérieure du document soit encore valide. La gestion des informations manquantes utiles pour la sélection a été faite en contactant, si possible, les auteurs de la publication ; en l'absence de réponse, la publication a été exclue. Les raisons d'une inclusion ou d'une exclusion lors de la deuxième sélection ont été inscrites dans un fichier avec la qualification des références. Un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA illustrant le processus de sélection des documents est présenté à l'annexe C de ce document [Moher *et al.*, 2009].

Tableau A-3 Critères d'inclusion et d'exclusion des documents – Question 5

Critères d'inclusion des documents – Question 5	
Population	Personnes de 18 ans ou plus
Interventions d'intérêt	Traitement de différents cancers par un anticorps monoclonal ciblant le PD-1 ou le PD-L1 (atézolizumab avélumab, cémiplimab, dostarlimab, durvalumab, nivolumab, pembrolizumab) (mise à jour : 2022)
Professionnels visés / types de publication	Professionnels de la santé/Guides de pratique clinique, consensus d'experts, lignes directrices ou tout autre document qui présente des recommandations cliniques
Objectifs escomptés par les interventions ciblées	Modalités d'usage : régimes posologiques, populations particulières, etc.
Milieu et contexte clinique de l'intervention	Ambulatoire et milieu hospitalier
Année de publication	- Entre janvier 2014 et décembre 2019 - Mise à jour 2022 : entre 2017 et 2022
Critères d'exclusion des documents – Question 5	
Qualité méthodologique	Documents dont la qualité méthodologique est jugée inadéquate à l'aide de la grille d'évaluation AGREE II ou AGREE GRS, à moins de l'absence d'autres documents de meilleure qualité

Évaluation de la qualité méthodologique

L'évaluation de la qualité des documents sélectionnés a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. En présence d'une divergence importante relativement à l'évaluation, un consensus a été recherché. À défaut de consensus, l'avis d'un troisième évaluateur a été sollicité.

Les outils et grilles d'évaluation de la qualité méthodologique utilisés étaient les suivants : AGREE II (*Appraisal of guidelines for research and evaluation*) (2020) et AGREE GRS (*Appraisal of guidelines for research and evaluation Global Rating Scale*) (2022) pour évaluer la qualité des documents comportant des lignes directrices [Brouwers *et al.*, 2012; Brouwers *et al.*, 2010].

Extraction de l'information clinique, des recommandations et des positions

L'extraction de l'information, des positions et des recommandations cliniques publiées a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide de tableaux d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents afin d'en assurer la validité. Les extractions ont été validées par un deuxième professionnel scientifique. L'information extraite des documents retenus est présentée à l'annexe G de ce document.

Analyse et synthèse

Une synthèse narrative a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes positions et informations recensées. Lorsque disponibles la force des recommandations extraites des guides de pratique clinique ainsi que la qualité de la preuve scientifique qui appuie ces recommandations a été précisée.

Méthodes de synthèse de l'information contextuelle

Type de revue de la littérature

Pour les questions 4 et 5, une revue narrative a aussi été réalisée pour documenter divers aspects contextuels entourant les stratégies posologiques pour les anticorps monoclonaux ciblant le PD-1 ou le PD-L1.

Stratégie de collecte des données contextuelles

Les documents et sites Web des gouvernements fédéraux, territoriaux et provinciaux, ou encore ceux d'associations, de fédérations et d'ordres professionnels ont été consultés par un professionnel scientifique, tout comme les documents provenant des agences réglementaires nord-américaines, dont la Food and Drug Administration (FDA) et Santé Canada. Les monographies officielles homologuées par Santé Canada ont également été consultées par le biais de la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada. Les documents publiés par les différentes directions de l'INESSS (dont les avis d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription) ainsi que les listes de médicaments publiées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) à l'intention des établissements ont aussi été consultées durant les travaux.

Extraction de l'information

L'extraction a été faite par un seul professionnel scientifique et aucune validation par une deuxième personne n'a été effectuée.

Analyse et synthèse

Une synthèse narrative a été effectuée.

Méthodes de synthèse des différentes perspectives recueillies à partir de consultations

Groupe de travail

Différentes perspectives ont été recueillies dans le cadre de ces travaux. Ces échanges ont notamment permis de comparer les données scientifiques et informations recensées dans la littérature à celles issues de la pratique clinique québécoise puis à obtenir de l'information permettant de répondre à des questions d'évaluation, absente des documents retenus ou partielle, qui a été classifiée comme des opinions d'experts.

Stratégies de collecte, processus et approche pour garantir la qualité et l'intégrité de l'information recueillie

Comité consultatif

Afin de l'accompagner dans ses travaux, l'INESSS a formé un comité consultatif, dont la liste des membres est présentée dans les pages liminaires du présent document. Le comité consultatif a pour mandat d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique et l'acceptabilité du produit livré, et ce, en fournissant de l'information, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux. Le comité consultatif du projet est composé de médecins oncologues et de pharmaciens en établissement de santé pratiquant en oncologie. Les membres ont été réunis à plusieurs reprises au cours du projet et ceux-ci ont été consultés quelques fois par courriel. Les rencontres avec ce comité ont permis, notamment, de recueillir des données expérientielles et de contextualiser les données scientifiques analysées au regard de la pratique clinique québécoise. La contribution des membres du comité consultatif a été consignée de manière qualitative en utilisant des comptes rendus de réunion. Ces derniers contiennent l'information sur la date, le lieu et l'objet de la rencontre, la synthèse des points saillants et les précisions sur le suivi à effectuer.

Informateurs clés

Deux informateurs clés, dont un expert en immunologie et un expert en pharmacocinétique (dont les noms sont présentés dans les pages liminaires de ce rapport), ont été consultés au cours du projet afin de valider certaines informations précises en lien avec la question d'évaluation 6. Deux membres de l'équipe de projet de l'INESSS ont assisté aux entretiens qui ont été enregistrés avec l'accord des participants. Les notes prises au cours de ces échanges ont été consignées dans un espace de travail commun.

Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament – protocoles médicaux nationaux et ordonnances (CEC – UOM – PMNO) (2020)

Le comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament – protocoles médicaux nationaux et ordonnances (CEC – UOM – PMNO) a aussi contribué aux travaux en soumettant des commentaires et en soulevant des points importants sur le plan clinique et organisationnel pour la première version de l'outil en 2020. Ce comité avait pour mandat d'assurer la rigueur scientifique ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale des produits de l'INESSS. À cette fin, les membres ont partagé leurs connaissances et leur savoir en appui à l'exercice du cycle d'activités scientifiques de l'INESSS en matière de priorisation, de production, de soutien à la mise en œuvre, de mesure et d'évaluation. La liste des membres de ce comité est présentée dans les pages liminaires de ce document.

Analyse et synthèse de l'information tirée des consultations

L'information issue des consultations avec les parties prenantes a été extraite des comptes rendus par un professionnel scientifique en fonction de thèmes liés aux questions d'évaluation qui avaient préalablement été définis par l'équipe de projet. Une portion de l'information ainsi extraite a été validée par un autre membre de l'équipe pour assurer la concordance avec ces thèmes. Ces documents ont servi de base pour étayer la perspective des professionnels de la santé dans l'ensemble des documents produits. Une synthèse narrative a été réalisée afin de comparer les informations tirées des différentes perspectives recueillies.

Approche d'intégration de l'ensemble de la preuve

Relativement à chaque option de traitement, l'ensemble de la preuve a été analysé selon les cinq critères suivants :

- l'énoncé et le niveau de la preuve scientifique;
- les aspects cliniques, épidémiologiques et organisationnels;
- l'applicabilité de l'intervention;
- l'acceptabilité;
- les effets potentiels de la mise en œuvre.

Ces cinq critères décisionnels relatifs à l'appréciation de la valeur de l'ensemble de la preuve sont présentés en détail dans le tableau I-1. Les critères d'appréciation de la valeur de l'ensemble de la preuve ont été évalués par l'équipe de projet de l'INESSS en fonction de la fiabilité et de la valeur probante des éléments de preuve qui ont été jugés pertinents et bonifiés par les membres du comité consultatif.

Méthode délibérative et de formulation des recommandations

Les recommandations ont été élaborées en prenant en considération la qualité de la preuve scientifique (niveau de preuve), l'équilibre entre les avantages et les inconvénients d'une recommandation, les valeurs et les préférences des professionnels et l'applicabilité de l'intervention dans le contexte de la pratique au Québec. Le processus d'élaboration des recommandations a également requis l'examen, avec la collaboration du comité consultatif, des retombées de leur application sur la population cible et celui des répercussions potentielles sur les pratiques et sur les ressources humaines, matérielles et organisationnelles.

L'élaboration des recommandations a été réalisée en collaboration avec le comité consultatif. Ainsi, pour chaque option de traitement, les informations suivantes ont été présentées au comité consultatif : 1) les données scientifiques ou les recommandations de bonnes pratiques cliniques provenant des GPC; 2) les données contextuelles; et 3) les constats préliminaires formulés par l'équipe de projet à la suite de l'analyse de la preuve. Des données contextuelles et expérientielles ont été apportées par les membres du comité consultatif au cours des réunions. Cette triangulation des données scientifiques, contextuelles et expérientielles permet de compenser les biais inhérents à chacune des sources de données et ainsi d'accroître la fiabilité des recommandations [Denzin et Lincoln, 2000].

Les membres du comité ont par la suite échangé sur la preuve dans un processus délibératif informel afin de formuler des recommandations initiales à partir des critères présentés ci-dessous (Tableau A-4). Basé sur l'ensemble de la preuve, cet outil associe le choix du temps du verbe avec le niveau de confiance que les bénéfices d'adopter une recommandation excèdent les inconvénients et le degré attendu d'adoption de celle-ci.

Tableau A-4 Formulation des recommandations cliniques

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des recommandations	Directive pour la formulation de la recommandation
Le groupe de travail est certain que l'intervention ou la décision est : ▪ associée à une obligation légale ▪ peut avoir des conséquences sérieuses sur la santé ou le bien-être de la population si elle n'est pas appliquée.	▪ Pour la pratique L'intervention <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des patients, usagers ou proches aidants. ▪ Pour les décideurs publics La recommandation <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des situations.	La recommandation est formulée comme une norme ou une obligation, en utilisant le verbe « devoir ».
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que : ▪ pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse ;	▪ Pour la pratique L'intervention <u>devrait ou ne devrait pas être appliquée</u> à la grande majorité des patients, usagers ou proches aidants, dans la majorité des situations. ▪ Pour les décideurs publics La recommandation <u>devrait être appliquée</u> à l'ensemble des situations.	La recommandation est formulée comme une instruction directe, en utilisant le verbe « devoir » à la forme conditionnelle, suivi d'un verbe d'action. <i>Exemples : « l'intervention X devrait être offerte ... », « ...devrait être proposée... », « le clinicien devrait discuter ... » « ...est fortement suggérée », « ...est non conseillée... ». « ...ne permet pas de soutenir... »</i>
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que : ▪ pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse, ▪ mais que d'autres options d'intervention ou d'autres choix décisionnels tout aussi efficaces, mais moins dispendieux sont disponibles et peuvent être considérées.	▪ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait ou ne pourrait pas être appliquée</u> selon les circonstances cliniques, les valeurs ou les préférences des patients, usagers ou proches aidants. ▪ Pour les décideurs publics La recommandation <u>pourrait être appliquée</u> selon le contexte organisationnel.	La recommandation est formulée comme une instruction directe; en utilisant un verbe « pouvoir » à la forme conditionnelle, <i>Exemple : « l'intervention X pourrait considérer ... »; « l'usage de ...pourrait être considérée ... »</i>
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que : ▪ malgré un niveau de preuve scientifique insuffisant. Les données expérientielles sont suffisantes pour l'élaboration d'une recommandation applicable à la plupart des patients, usagers ou proches aidants ; ou à certains choix décisionnels.	▪ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait être considérée au cas par cas</u> selon les circonstances cliniques, les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants. ▪ Pour les décideurs publics Le choix décisionnel <u>pourrait être considéré au cas par cas</u> selon le contexte organisationnel.	Le verbe « considérer » est utilisé.

Dans un deuxième temps, les membres du comité se sont prononcés sur les recommandations finales, soit en délibéré ou par courriel, selon le degré de divergence des opinions initiales. Les recommandations retenues sont celles sur lesquelles un consensus entre les experts a été obtenu. Pour être retenue, une recommandation devait avoir reçu l'approbation de la majorité des membres du comité consultatif. À défaut d'un consensus sur la portée ou la pertinence d'inclure une recommandation, cette dernière a été retirée, reformulée ou modifiée après la consultation d'avis externes.

À la suite des rencontres, le rapport en soutien et l'outil clinique ont été envoyés par courriel aux membres du comité consultatif pour obtenir leurs commentaires. Les documents ont ensuite été présentés aux lecteurs externes. Un retour par courriel vers les membres du comité consultatif a été fait lorsque des changements au contenu ont été proposés par d'autres parties prenantes et les lecteurs externes afin de vérifier la pertinence de reformuler ou non les directives.

Validation externe

Le présent rapport a été soumis à trois lecteurs externes en 2020 et deux en 2022 pour qu'ils en évaluent la qualité scientifique. Les lecteurs externes ont été choisis en fonction de leur compétence et de leurs connaissances d'experts et de leur implication dans leur domaine respectif; leur nom et leur affiliation sont présentés dans les pages liminaires du rapport. Les commentaires des lecteurs externes ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans la version finale du rapport.

Confidentialité et considérations éthiques

Les membres de l'équipe de projet ainsi que les membres des comités étaient tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS et chacun des collaborateurs participant au présent projet a pris connaissance du code d'éthique et s'est engagé à le respecter.

Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

Toute personne appelée à collaborer au projet a dû déclarer les intérêts personnels qui la placent dans une situation susceptible d'entraîner un conflit d'intérêts, qu'il soit commercial, financier, professionnel, relationnel ou d'une autre nature. Elle a également dû déclarer les différentes activités professionnelles ou les rôles qui la placent dans une situation susceptible d'entraîner un conflit de rôles. Le cas échéant, la déclaration a été faite à l'aide du formulaire uniformisé applicable à l'INESSS.

Les déclarations remplies par les collaborateurs du projet ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS. Cette évaluation a permis de déterminer les mesures à appliquer, selon la situation déclarée. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles est divulgué publiquement dans les pages liminaires de ce rapport, par souci de transparence.

ANNEXE B

Stratégie de repérage de l'information scientifique

Bases de données bibliographiques

PubMed (NLM)	
Date du repérage : décembre 2019	
Limites : anglais, français; adolescent (13-18 ans); adulte (19 ans+); 2014 - (énoncé #77)	
#1	Nivolumab[mh] OR Pembrolizumab[nm]
#2	BMS936558[tiab] OR BMS-936558[tiab] OR CMAB819[tiab] OR CMAB-819[tiab] OR keytruda[tiab] OR lambrolizumab[tiab] OR MDX1106[tiab] OR MDX-1106[tiab] OR MK3475[tiab] OR MK-3475[tiab] OR nivolumab[tiab] OR ONO4538[tiab] OR ONO-4538[tiab] OR opdivo[tiab] OR pembrolizumab[tiab] OR SCH900475[tiab] OR SCH-900475[tiab]
#3	BMS936558[ot] OR BMS-936558[ot] OR CMAB819[ot] OR CMAB-819[ot] OR keytruda[ot] OR lambrolizumab[ot] OR MDX1106[ot] OR MDX-1106[ot] OR MK3475[ot] OR MK-3475[ot] OR nivolumab[ot] OR ONO4538[ot] OR ONO-4538[ot] OR opdivo[ot] OR pembrolizumab[ot] OR SCH900475[ot] OR SCH-900475[ot]
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	Adenocarcinoma of Lung[majr] OR Lung Neoplasms[majr]
#6	adenocarcinoma of lung[tiab] OR cancer of lung[tiab] OR cancer of the lung[tiab] OR lung cancer[tiab] OR large cell carcinoma of lung OR large cell lung carcinoma* OR lung adenocarcinoma[tiab] OR lung neoplasm*[tiab] OR lung tumor[tiab] OR lung tumors[tiab] OR lung tumour[tiab] OR lung tumours[tiab] OR NSCLC[tiab] OR non-small cell lung carcinoma[tiab] OR pulmonary cancer[tiab] OR pulmonary neoplasm*[tiab] OR pulmonary adenocarcinoma[tiab] OR pulmonary tumor[tiab] OR pulmonary tumors[tiab] OR pulmonary tumour[tiab] OR pulmonary tumours[tiab] OR squamous cell lung carcinoma*[tiab] OR superior sulcus tumor[tiab] OR superior sulcus tumors[tiab] OR superior sulcus tumour[tiab] OR superior sulcus tumours[tiab]
#7	adenocarcinoma of lung[ot] OR cancer of lung[ot] OR cancer of the lung[ot] OR lung cancer[ot] OR large cell carcinoma of lung OR large cell lung carcinoma* OR lung adenocarcinoma[ot] OR lung neoplasm*[ot] OR lung tumor[ot] OR lung tumors[ot] OR lung tumour[ot] OR lung tumours[ot] OR NSCLC[ot] OR non-small cell lung carcinoma[ot] OR pulmonary cancer[ot] OR pulmonary neoplasm*[ot] OR pulmonary adenocarcinoma[ot] OR pulmonary tumor[ot] OR pulmonary tumors[ot] OR pulmonary tumour[ot] OR pulmonary tumours[ot] OR squamous cell lung carcinoma*[ot] OR superior sulcus tumor[ot] OR superior sulcus tumors[ot] OR superior sulcus tumour[ot] OR superior sulcus tumours[ot]
#8	#5 OR #6 OR #7
#9	Carcinoma, Hepatocellular[majr] OR Liver Neoplasms[majr]
#10	cancer of liver[tiab] OR cancer of the liver[tiab] OR hepatic cancer[tiab] OR hepatic carcinoma[tiab] OR hepatic cell carcinoma[tiab] OR hepatic neoplasm*[tiab] OR hepatic tumor[tiab] OR hepatic tumors[tiab] OR hepatic tumour[tiab] OR hepatic tumours[tiab] OR hepatocarcinoma[tiab] OR hepatocellular cancer[tiab] OR hepatocellular carcinoma[tiab] OR hepatoma[tiab] OR liver cancer[tiab] OR liver carcinoma[tiab] OR liver cell carcinoma[tiab] OR OR liver cell tumor[tiab] OR liver cell tumors[tiab] OR liver cell tumour[tiab] OR liver cell tumours[tiab] OR liver neoplasm*[tiab] OR liver tumor[tiab] OR liver tumors[tiab] OR liver tumour[tiab] OR liver tumours[tiab]
#11	cancer of liver[ot] OR cancer of the liver[ot] OR hepatic cancer[ot] OR hepatic carcinoma[ot] OR hepatic cell carcinoma[ot] OR hepatic neoplasm*[ot] OR hepatic tumor[ot] OR hepatic tumors[ot] OR hepatic tumour[ot] OR hepatic tumours[ot] OR hepatocarcinoma[ot] OR hepatocellular cancer[ot] OR hepatocellular carcinoma[ot] OR hepatoma[ot] OR liver cancer[ot] OR liver carcinoma[ot] OR liver cell carcinoma[ot] OR OR liver cell tumor[ot] OR liver cell tumors[ot] OR liver cell tumour[ot] OR liver cell tumours[ot] OR liver neoplasm*[ot] OR liver tumor[ot] OR liver tumors[ot] OR liver tumour[ot] OR liver tumours[ot]
#12	#9 OR #10 OR #11
#13	Carcinoma, Transitional Cell[majr]
#14	transitional cell cancer[tiab] OR transitional cell tumor[tiab] OR transitional cell tumors[tiab] OR transitional cell tumour[tiab] OR transitional cell tumours[tiab] OR urothelial cancer[tiab] OR urothelial carcinoma[tiab] OR urothelial cell carcinoma[tiab] OR urothelial neoplasm*[tiab]
#15	transitional cell cancer[ot] OR transitional cell tumor[ot] OR transitional cell tumors[ot] OR transitional cell tumour[ot] OR transitional cell tumours[ot] OR urothelial cancer[ot] OR urothelial carcinoma[ot] OR urothelial cell carcinoma[ot] OR urothelial neoplasm*[ot]

#16	#13 OR #14 OR #15
#17	Head and Neck Neoplasms[majr]
#18	cancer of head[tiab] OR cancer of the head[tiab] OR cancer of neck[tiab] OR cancer of the neck[tiab] OR cervicofacial cancer[tiab] OR ear nose throat cancer[tiab] OR ear nose throat tumor[tiab] OR ear nose throat tumors[tiab] OR ear nose throat tumour[tiab] OR ear nose throat tumours[tiab] OR ENT cancer[tiab] OR ENT tumor[tiab] OR ENT tumors[tiab] OR ENT tumour[tiab] OR ENT tumours[tiab] OR head cancer[tiab] OR head neck cancer[tiab] OR head neoplasm*[tiab] OR head and neck cancer[tiab] OR head and neck squamous cell carcinoma[tiab] OR neck cancer[tiab] OR neck neoplasm*[tiab] OR neck tumor[tiab] OR neck tumors[tiab] OR neck tumour[tiab] OR neck tumour[tiab] OR ORL cancer[tiab] OR ORL tumor[tiab] OR ORL tumors[tiab] OR ORL tumour[tiab] OR ORL tumours[tiab] OR otorhinolaryngeal cancer[tiab] OR otorhinolaryngeal tumor[tiab] OR otorhinolaryngeal tumors[tiab] OR otorhinolaryngeal tumour[tiab] OR otorhinolaryngeal tumours[tiab] OR otorhinolaryngologic cancer[tiab] OR otorhinolaryngologic neoplasm*[tiab] OR otorhinolaryngologic tumor[tiab] OR otorhinolaryngologic tumors[tiab] OR otorhinolaryngologic tumour[tiab] OR otorhinolaryngologic tumours[tiab] OR otorhinolaryngological cancer[tiab] OR otorhinolaryngological tumor[tiab] OR otorhinolaryngological tumors[tiab] OR otorhinolaryngological tumour[tiab] OR otorhinolaryngological tumours[tiab] OR UADT neoplasm*[tiab] OR upper aerodigestive tract neoplasm*[tiab]
#19	cancer of head[ot] OR cancer of the head[ot] OR cancer of neck[ot] OR cancer of the neck[ot] OR cervicofacial cancer[ot] OR ear nose throat cancer[ot] OR ear nose throat tumor[ot] OR ear nose throat tumors[ot] OR ear nose throat tumour[ot] OR ear nose throat tumours[ot] OR ENT cancer[ot] OR ENT tumor[ot] OR ENT tumors[ot] OR ENT tumour[ot] OR ENT tumours[ot] OR head cancer[ot] OR head neck cancer[ot] OR head neoplasm*[ot] OR head and neck cancer[ot] OR head and neck squamous cell carcinoma[ot] OR neck cancer[ot] OR neck neoplasm*[ot] OR neck tumor[ot] OR neck tumors[ot] OR neck tumour[ot] OR neck tumour[ot] OR ORL cancer[ot] OR ORL tumor[ot] OR ORL tumors[ot] OR ORL tumour[ot] OR ORL tumours[ot] OR otorhinolaryngeal cancer[ot] OR otorhinolaryngeal tumor[ot] OR otorhinolaryngeal tumors[ot] OR otorhinolaryngeal tumour[ot] OR otorhinolaryngeal tumours[ot] OR otorhinolaryngologic cancer[ot] OR otorhinolaryngologic neoplasm*[ot] OR otorhinolaryngologic tumor[ot] OR otorhinolaryngologic tumors[ot] OR otorhinolaryngologic tumour[ot] OR otorhinolaryngologic tumours[ot] OR otorhinolaryngological cancer[ot] OR otorhinolaryngological tumor[ot] OR otorhinolaryngological tumors[ot] OR otorhinolaryngological tumour[ot] OR otorhinolaryngological tumours[ot] OR UADT neoplasm*[ot] OR upper aerodigestive tract neoplasm*[ot]
#20	#17 OR #18 OR #19
#21	Hodgkin Disease[majr]
#22	Hodgkin disease[tiab] OR Hodgkin lymphoma[tiab] OR Hodgkin sclerosis[tiab] OR Hodgkin's disease[tiab] OR Hodgkin's lymphoma[tiab] OR Hodgkins disease[tiab] OR lymphogranuloma maligne[tiab] OR lymphogranuloma malignum[tiab] OR lymphogranuloma, malignant[tiab] OR lymphogranulomatosis[tiab] OR malignant lymphogranuloma[tiab] OR malignant lymphogranulomatosis[tiab] OR morbus hodgkin[tiab] OR reed sternberg disease[tiab]
#23	Hodgkin disease[ot] OR Hodgkin lymphoma[ot] OR Hodgkin sclerosis[ot] OR Hodgkin's disease[ot] OR Hodgkin's lymphoma[ot] OR Hodgkins disease[ot] OR lymphogranuloma maligne[ot] OR lymphogranuloma malignum[ot] OR lymphogranuloma, malignant[ot] OR lymphogranulomatosis[ot] OR malignant lymphogranuloma[ot] OR malignant lymphogranulomatosis[ot] OR morbus hodgkin[ot] OR reed sternberg disease[ot]
#24	#21 OR #22 OR #23
#25	Kidney Neoplasms[majr]
#26	cancer of kidney[tiab] OR cancer of the kidney[tiab] OR kidney cancer[tiab] OR kidney neoplasm*[tiab] OR kidney tumor[tiab] OR kidney tumors[tiab] OR kidney tumour[tiab] OR kidney tumours[tiab] OR nephroma[tiab] OR renal adenocarcinoma[tiab] OR renal cancer[tiab] OR renal carcinoma[tiab] OR renal cell cancer[tiab] OR renal cell carcinoma[tiab] OR renal mass*[tiab] OR renal neoplasm*[tiab] OR renal tumor[tiab] OR renal tumors[tiab] OR renal tumour[tiab] OR renal tumours[tiab] OR reninoma[tiab]
#27	cancer of kidney[ot] OR cancer of the kidney[ot] OR kidney cancer[ot] OR kidney neoplasm*[ot] OR kidney tumor[ot] OR kidney tumors[ot] OR kidney tumour[ot] OR kidney tumours[ot] OR nephroma[ot] OR renal adenocarcinoma[ot] OR renal cancer[ot] OR renal carcinoma[ot] OR renal cell cancer[ot] OR renal cell carcinoma[ot] OR renal mass*[ot] OR renal neoplasm*[ot] OR renal tumor[ot] OR renal tumors[ot] OR renal tumour[ot] OR renal tumours[ot] OR reninoma[ot]
#28	#25 OR #26 OR #27
#29	Melanoma[majr] OR Skin Neoplasms[majr]
#30	cancer of skin[tiab] OR cancer of the skin[tiab] OR malignant melanomatosis[tiab] OR malignant skin tumor[tiab] OR malignant skin tumors[tiab] OR malignant skin tumour[tiab] OR malignant skin tumours[tiab] OR melanocarcinoma[tiab] OR melanoma[tiab] OR melanomae[tiab] OR melanomalignoma[tiab] OR naevi

	and melanomas[tiab] OR naevocarcinoma[tiab] OR pigmentary cancer[tiab] OR skin cancer[tiab] OR skin neoplasm*[tiab]
#31	cancer of skin[ot] OR cancer of the skin[ot] OR malignant melanomatosis[ot] OR malignant skin tumor[ot] OR malignant skin tumors[ot] OR malignant skin tumour[ot] OR malignant skin tumours[ot] OR melanocarcinoma[ot] OR melanoma[ot] OR melanomae[ot] OR melanomalignoma[ot] OR naevi and melanomas[ot] OR naevocarcinoma[ot] OR pigmentary cancer[ot] OR skin cancer[ot] OR skin neoplasm*[ot]
#32	#29 OR #30 OR #31
#33	#8 OR #12 OR #16 OR #20 OR #24 OR #28 OR #32
#34	#4 AND #33
#35	Dose-Response Relationship, Drug[majr] OR Drug Dosage Calculations[majr] OR Drug Monitoring[majr] OR Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions[majr]
#36	adverse drug effect*[tiab] OR adverse drug event[tiab] OR adverse drug reaction[tiab] OR dosage calculation*[tiab] OR dosage effect[tiab] OR dose activity[tiab] OR dose calculation*[tiab] OR dose dependence[tiab] OR dose effect[tiab] OR dose finding[tiab] OR dose rate effect[tiab] OR dose response[tiab] OR drug adverse effect*[tiab] OR drug adverse reaction*[tiab] OR drug dosage scheme[tiab] OR drug dose calculation*[tiab] OR drug monitoring[tiab] OR drug response relation[tiab] OR drug side effect*[tiab] OR drug toxicity[tiab] OR medication monitoring[tiab] OR pharmaceutical arithmetic[tiab] OR pharmaceutical calculation*[tiab] OR "side effects of drugs"[tiab]
#37	adverse drug effect*[ot] OR adverse drug event[ot] OR adverse drug reaction[ot] OR dosage calculation*[ot] OR dosage effect[ot] OR dose activity[ot] OR dose calculation*[ot] OR dose dependence[ot] OR dose effect[ot] OR dose finding[ot] OR dose rate effect[ot] OR dose response[ot] OR drug adverse effect*[ot] OR drug adverse reaction*[ot] OR drug dosage scheme[ot] OR drug dose calculation*[ot] OR drug monitoring[ot] OR drug response relation[ot] OR drug side effect*[ot] OR drug toxicity[ot] OR medication monitoring[ot] OR pharmaceutical arithmetic[ot] OR pharmaceutical calculation*[ot] OR "side effects of drugs"[ot]
#38	fixed dosage[tiab] OR fixed dose[tiab] OR fixed dosing[tiab] OR flat dosage[tiab] OR flat dose[tiab] OR flat dosing[tiab] OR Q4W[tiab] OR Q6W[tiab]
#39	fixed dosage[ot] OR fixed dose[ot] OR fixed dosing[ot] OR flat dosage[ot] OR flat dose[ot] OR flat dosing[ot] OR Q4W[ot] OR Q6W[ot]
#40	#35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39
#41	#4 AND #40
#42	#34 OR #41
#43	adenocarcinoma of lung[ti] OR cancer of lung[ti] OR cancer of the lung[ti] OR lung cancer[ti] OR large cell carcinoma of lung OR large cell lung carcinoma* OR lung adenocarcinoma[ti] OR lung neoplasm*[ti] OR lung tumor[ti] OR lung tumors[ti] OR lung tumour[ti] OR lung tumours[ti] OR NSCLC[ti] OR non-small cell lung carcinoma[ti] OR pulmonary cancer[ti] OR pulmonary adenocarcinoma[ti] OR pulmonary cancer[ti] OR pulmonary neoplasm*[ti] OR pulmonary tumor[ti] OR pulmonary tumors[ti] OR pulmonary tumour[ti] OR pulmonary tumours[ti] OR squamous cell lung carcinoma*[ti] OR superior sulcus tumor[ti] OR superior sulcus tumors[ti] OR superior sulcus tumour[ti] OR superior sulcus tumours[ti]
#44	#7 OR #43
#45	cancer of liver[ti] OR cancer of the liver[ti] OR hepatic cancer[ti] OR hepatic carcinoma[ti] OR hepatic cell carcinoma[ti] OR hepatic neoplasm*[ti] OR hepatic tumor[ti] OR hepatic tumors[ti] OR hepatic tumour[ti] OR hepatic tumours[ti] OR hepatocarcinoma[ti] OR hepatocellular cancer[ti] OR hepatocellular carcinoma[ti] OR hepatoma[ti] OR liver cancer[ti] OR liver carcinoma[ti] OR liver cell carcinoma[ti] OR OR liver cell tumor[ti] OR liver cell tumors[ti] OR liver cell tumour[ti] OR liver cell tumours[ti] OR liver neoplasm*[ti] OR liver tumor[ti] OR liver tumors[ti] OR liver tumour[ti] OR liver tumours[ti]
#46	#11 OR #45
#47	transitional cell cancer[ti] OR transitional cell tumor[ti] OR transitional cell tumors[ti] OR transitional cell tumour[ti] OR transitional cell tumours[ti] OR urothelial cancer[ti] OR urothelial carcinoma[ti] OR urothelial cell carcinoma[ti] OR urothelial neoplasm*[ti]
#48	#15 OR #47
#49	cancer of head[ti] OR cancer of the head[ti] OR cancer of neck[ti] OR cancer of the neck[ti] OR cervicofacial cancer[ti] OR ear nose throat cancer[ti] OR ear nose throat tumor[ti] OR ear nose throat tumors[ti] OR ear nose throat tumour[ti] OR ear nose throat tumours[ti] OR ENT cancer[ti] OR ENT tumor[ti] OR ENT tumors[ti] OR ENT tumour[ti] OR ENT tumours[ti] OR head cancer[ti] OR head neck cancer[ti] OR head neoplasm*[ti] OR head and neck cancer[ti] OR head and neck squamous cell carcinoma[ti] OR neck cancer[ti] OR neck neoplasm*[ti] OR neck tumor[ti] OR neck tumors[ti] OR neck tumour[ti] OR neck tumour[ti] OR ORL cancer[ti] OR ORL tumor[ti] OR ORL tumors[ti] OR ORL tumour[ti] OR ORL tumours[ti] OR otorhinolaryngeal cancer[ti] OR otorhinolaryngeal tumor[ti] OR otorhinolaryngeal tumors[ti] OR otorhinolaryngeal tumour[ti] OR otorhinolaryngeal tumours[ti] OR otorhinolaryngologic cancer[ti] OR

	otorhinolaryngologic neoplasm*[ti] OR otorhinolaryngologic tumor[ti] OR otorhinolaryngologic tumors[ti] OR otorhinolaryngologic tumour[ti] OR otorhinolaryngologic tumours[ti] OR otorhinolaryngological cancer[ti] OR otorhinolaryngological tumor[ti] OR otorhinolaryngological tumors[ti] OR otorhinolaryngological tumour[ti] OR otorhinolaryngological tumours[ti] OR UADT neoplasm*[ti] OR upper aerodigestive tract neoplasm*[ti]
#50	#19 OR #49
#51	Hodgkin disease[ti] OR Hodgkin lymphoma[ti] OR Hodgkin sclerosis[ti] OR Hodgkin's disease[ti] OR Hodgkin's lymphoma[ti] OR Hodgkins disease[ti] OR lymphogranuloma maligne[ti] OR lymphogranuloma malignum[ti] OR lymphogranuloma, malignant[ti] OR lymphogranulomatosis[ti] OR malignant lymphogranuloma[ti] OR malignant lymphogranulomatosis[ti] OR morbus hodgekin[ti] OR reed sternberg disease[ti]
#52	#23 OR #51
#53	cancer of kidney[ti] OR cancer of the kidney[ti] OR kidney cancer[ti] OR kidney neoplasm*[ti] OR kidney tumor[ti] OR kidney tumors[ti] OR kidney tumour[ti] OR kidney tumours[ti] OR nephroma[ti] OR renal adenocarcinoma[ti] OR renal cancer[ti] OR renal carcinoma[ti] OR renal cell cancer[ti] OR renal cell carcinoma[ti] OR renal mass*[ti] OR renal neoplasm*[ti] OR renal tumor[ti] OR renal tumors[ti] OR renal tumour[ti] OR renal tumours[ti] OR reninoma[ti]
#54	#27 OR #53
#55	cancer of skin[ti] OR cancer of the skin[ti] OR malignant melanomatosis[ti] OR malignant skin tumor[ti] OR malignant skin tumors[ti] OR malignant skin tumour[ti] OR malignant skin tumours[ti] OR melanocarcinoma[ti] OR melanoma[ti] OR melanomae[ti] OR melanomaligoma[ti] OR naevi and melanomas[ti] OR naevocarcinoma[ti] OR pigmentary cancer[ti] OR skin cancer[ti] OR skin neoplasm*[ti]
#56	#31 OR #55
#57	#44 OR #46 OR #48 OR #50 OR #52 OR #54 OR #56
#58	guideline*[ti] OR guide line*[ti] OR guidance*[ti] OR practical guide*[ti] OR CPG[ti] OR CPGs[ti] OR algorithm*[ti] OR best practice*[ti] OR (best[ti] AND practice*[ti]) OR evidence base*[ti] OR evidence report*[ti] OR evidence syntheses[ti] OR research evidence*[ti] OR practice based evidence[ti] OR best evidence[ti] OR clinical path[ti] OR clinical paths[ti] OR clinical pathway*[ti] OR clinical protocol*[ti] OR committee opinion*[ti] OR consensus[ti] OR critical pathway*[ti] OR policy statement*[ti] OR position statement*[ti] OR practice parameter*[ti] OR practice pathway*[ti] OR practice protocol*[ti] OR recommendation*[ti] OR standard*[ti]
#59	meta-analy*[ti] OR metaanaly*[ti] OR met analy*[ti] OR metanaly*[ti] OR meta regression*[ti] OR metaregression*[ti] OR meta review*[ti] OR metareview*[ti] OR meta synthesis[ti] OR metasynthesis[ti] OR overview of review*[ti] OR overviews of review*[ti] OR (systematic*[ti] AND (review*[ti] OR overview*[ti] OR search*[ti] OR research*[ti])) OR (review[tw] AND (medline[ti] OR pubmed[ti]) AND (cinahl[ti] OR cochrane[ti] OR embase[ti] OR psycinfo[ti])) OR umbrella review*[ti] OR technology appraisal*[ti] OR technology assessment*[ti] OR technology overview*[ti] OR technology reassessment*[ti] OR HTA[ti] OR HTAs[ti] OR methodological overview*[ti] OR methodologic overview*[ti] OR methodological review*[ti] OR methodologic review*[ti] OR quantitative review*[ti] OR quantitative overview*[ti] OR quantitative syntheses*[ti] OR integrative review*[ti] OR integrative overview*[ti] OR integrative literature review*[ti]
#60	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR case report*[ti] OR comment*[ti] OR reply[ti] OR replies[ti] OR editorial*[ti] OR letter*[ti]
#61	(#58 OR #59) NOT #60
#62	#57 AND #61
#63	anti-pd1[tiab] OR biologic response modifier therapy[tiab] OR biological response modifier therapy[tiab] OR BRM therapy[tiab] OR BRM treatment[tiab] OR immune checkpoint inhibitor*[tiab] OR immune RNA manipulation[tiab] OR immune therapy[tiab] OR immune treatment[tiab] OR immunoglobulin therapy[tiab] OR immunoglobulin treatment[tiab] OR immunological therapy[tiab] OR immunological treatment[tiab] OR immunotherapy[tiab] OR vaccine therapy[tiab] OR vaccine treatment[tiab]
#64	anti-pd1[ot] OR biologic response modifier therapy[ot] OR biological response modifier therapy[ot] OR BRM therapy[ot] OR BRM treatment[ot] OR immune checkpoint inhibitor*[ot] OR immune RNA manipulation[ot] OR immune therapy[ot] OR immune treatment[ot] OR immunoglobulin therapy[ot] OR immunoglobulin treatment[ot] OR immunological therapy[ot] OR immunological treatment[ot] OR immunotherapy[ot] OR vaccine therapy[ot] OR vaccine treatment[ot]
#65	#63 OR #64
#66	#4 AND #65
#67	#61 AND #66
#68	#62 OR #67
#69	Immunotherapy, Active[majr] OR Immunotherapy[majr]
#70	#65 OR #69

#71	#40 AND #70
#72	Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guidelines as Topic[mh:noexp] OR Practice Guidelines as Topic[mh] OR Health Planning Guidelines[mh] OR Algorithms[mh] OR Clinical Conference[pt] OR Consensus[mh] OR Consensus Development Conference, NIH[pt] OR Consensus Development Conference[pt] OR Consensus Development Conferences, NIH as topic[mh] OR Consensus Development Conferences as Topic[mh] OR Critical Pathways[mh] OR Clinical Protocols[mh] OR Meta-Analysis[mh] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analysis as Topic[mh] OR Systematic Review[pt] OR Technology Assessment, Biomedical[mh]
#73	guideline*[tiab] OR guide line*[tiab] OR guidance*[tiab] OR practical guide*[tiab] OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR algorithm*[tiab] OR best practice*[tiab] OR (best[ti] AND practice*[ti]) OR evidence base*[tiab] OR evidence report*[tiab] OR evidence syntheses*[tiab] OR research evidence*[tiab] OR practice based evidence[tiab] OR best evidence[tiab] OR clinical path[tiab] OR clinical paths[tiab] OR clinical pathway*[tiab] OR clinical protocol*[tiab] OR committee opinion*[tiab] OR consensus[tiab] OR critical pathway*[tiab] OR policy statement*[tiab] OR position statement*[tiab] OR practice parameter*[tiab] OR practice pathway*[tiab] OR practice protocol*[tiab] OR recommendation*[tiab] OR standard*[ti] OR standard of care[tiab] OR standards of care[tiab] OR standard care*[tiab] OR gold standard*[tiab] OR practice standard*[tiab] OR standard practice*[tiab] OR standard of practice*[tiab]
#74	meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR met analy*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR meta review*[tiab] OR metareview*[tiab] OR meta synthesis[tiab] OR metasynthesis[tiab] OR overview of review*[tiab] OR overviews of review*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (review[tw] AND (medline[tiab] OR pubmed[tiab]) AND (cinahl[tiab] OR cochrane[tiab] OR embase[tiab] OR psycinfo[tiab])) OR umbrella review*[tiab] OR technology appraisal*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR technology reassessment*[tiab] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR methodological review*[tiab] OR methodologic review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative syntheses*[tiab] OR integrative review*[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR integrative literature review*[tiab]
#75	(#72 OR #73 OR #74) NOT #60
#76	#71 AND #75
#77	#68 OR #76
#78	#42 OR #77

PubMed (NLM)	
Date du repérage : juin 2022	
Limites : anglais, français	
#1	Nivolumab[mh] OR Pembrolizumab[nm]
#2	BMS936558[tiab] OR BMS-936558[tiab] OR CMAB819[tiab] OR CMAB-819[tiab] OR keytruda[tiab] OR lambrolizumab[tiab] OR MDX1106[tiab] OR MDX-1106[tiab] OR MK3475[tiab] OR MK-3475[tiab] OR nivolumab[tiab] OR ONO4538[tiab] OR ONO-4538[tiab] OR opdivo[tiab] OR pembrolizumab[tiab] OR SCH900475[tiab] OR SCH-900475[tiab]
#3	BMS936558[ot] OR BMS-936558[ot] OR CMAB819[ot] OR CMAB-819[ot] OR keytruda[ot] OR lambrolizumab[ot] OR MDX1106[ot] OR MDX-1106[ot] OR MK3475[ot] OR MK-3475[ot] OR nivolumab[ot] OR ONO4538[ot] OR ONO-4538[ot] OR opdivo[ot] OR pembrolizumab[ot] OR SCH900475[ot] OR SCH-900475[ot]
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	Durvalumab[nm]
#6	durvalumab[tiab] OR imfinzi[tiab] OR medi4736[tiab] OR medi-4736[tiab] OR durvalumab[ot] OR imfinzi[ot] OR medi4736[ot] OR medi-4736[ot]
#7	#5 OR #6
#8	Avelumab[nm]
#9	avelumab[tiab] OR bavencio[tiab] OR msb 0010682[tiab] OR msb 0010718c[tiab] OR msb 10682[tiab] OR msb 10718c[tiab] OR msb0010682[tiab] OR msb0010718c[tiab] OR msb10682[tiab] OR msb10718c[tiab] OR pf 06834635[tiab] OR pf 6834635[tiab] OR pf06834635[tiab] OR pf6834635[tiab]
#10	avelumab[ot] OR bavencio[ot] OR msb 0010682[ot] OR msb 0010718c[ot] OR msb 10682[ot] OR msb 10718c[ot] OR msb0010682[ot] OR msb0010718c[ot] OR msb10682[ot] OR msb10718c[ot] OR pf 06834635[ot] OR pf 6834635[ot] OR pf06834635[ot] OR pf6834635[ot]
#11	#8 OR #9 OR #10
#12	Atezolizumab[nm]
#13	anti-PDL1[tiab] OR atezolizumab[tiab] OR mpdl 3280a[tiab] OR mpdl3280a[tiab] OR rg 7446[tiab] OR rg7446[tiab] OR tecentriq[tiab] OR tecntriq[tiab]

#14	anti-PDL1[ot] OR atezolizumab[ot] OR mpdl 3280a[ot] OR mpdl3280a[ot] OR rg 7446[ot] OR rg7446[ot] OR tecentrig[ot] OR tecntrig[ot]
#15	#12 OR #13 OR #14
#16	Cemiplimab[nm]
#17	cemiplimab[tiab] OR libtayo[tiab] OR regn 2810[tiab] OR regn2810[tiab] OR sar 439684[tiab] OR sar439684[tiab] OR cemiplimab[ot] OR libtayo[ot] OR regn 2810[ot] OR regn2810[ot] OR sar 439684[ot] OR sar439684[ot]
#18	#16 OR #17
#19	Dostarlimab[nm]
#20	anb 011[tiab] OR anb011[tiab] OR dostarlimab*[tiab] OR gsk 4057190[tiab] OR gsk4057190[tiab] OR jemperi[tiab] OR tsr 042[tiab] OR tsr042[tiab] OR wbp 285[tiab] OR wbp285[tiab]
#21	anb 011[ot] OR anb011[ot] OR dostarlimab*[ot] OR gsk 4057190[ot] OR gsk4057190[ot] OR jemperi[ot] OR tsr 042[ot] OR tsr042[ot] OR wbp 285[ot] OR wbp285[ot]
#22	#19 OR #20 OR #21
#23	#4 OR #7 OR #11 OR #15 OR #18 OR #22
#24	fixed dosage[ti] OR fixed dose[ti] OR fixed-dose[ti] OR fixed dosing[ti] OR flat dose[ti] OR dose*[ti] OR flat dosage[ti] OR week*[ti] OR Q2W[ti] OR Q3W[ti] OR Q4W[ti] OR Q6W[ti] OR dosing[ti] OR model*[ti] OR weight[ti] OR schedule*[ti] OR regimen*[ti] OR posolog*[ti] OR weight-based[ti] OR pharmacokinetic*[ti]
#25	#23 AND #24

PubMed (NLM)	
Date du repérage : juin 2022	
Limites : 2017- ; anglais, français; adolescent (13-18 ans); adulte (19 ans+)	
#1	Nivolumab[majr] OR Pembrolizumab[nm]
#2	BMS936558[ti] OR BMS-936558[ti] OR CMAB819[ti] OR CMAB-819[ti] OR keytruda[ti] OR lambrolizumab[ti] OR MDX1106[ti] OR MDX-1106[ti] OR MK3475[ti] OR MK-3475[ti] OR nivolumab[ti] OR ONO4538[ti] OR ONO-4538[ti] OR opdivo[ti] OR pembrolizumab[ti] OR SCH900475[ti] OR SCH-900475[ti]
#3	BMS936558[ot] OR BMS-936558[ot] OR CMAB819[ot] OR CMAB-819[ot] OR keytruda[ot] OR lambrolizumab[ot] OR MDX1106[ot] OR MDX-1106[ot] OR MK3475[ot] OR MK-3475[ot] OR nivolumab[ot] OR ONO4538[ot] OR ONO-4538[ot] OR opdivo[ot] OR pembrolizumab[ot] OR SCH900475[ot] OR SCH-900475[ot]
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	Durvalumab[nm]
#6	durvalumab[ti] OR imfinzi[ti] OR medi4736[ti] OR medi-4736[ti] OR durvalumab[ot] OR imfinzi[ot] OR medi4736[ot] OR medi-4736[ot]
#7	#5 OR #6
#8	Avelumab[nm]
#9	avelumab[ti] OR bavencio[ti] OR msb 0010682[ti] OR msb 0010718c[ti] OR msb 10682[ti] OR msb 10718c[ti] OR msb0010682[ti] OR msb0010718c[ti] OR msb10682[ti] OR msb10718c[ti] OR pf 06834635[ti] OR pf 6834635[ti] OR pf06834635[ti] OR pf6834635[ti]
#10	avelumab[ot] OR bavencio[ot] OR msb 0010682[ot] OR msb 0010718c[ot] OR msb 10682[ot] OR msb 10718c[ot] OR msb0010682[ot] OR msb0010718c[ot] OR msb10682[ot] OR msb10718c[ot] OR pf 06834635[ot] OR pf 6834635[ot] OR pf06834635[ot] OR pf6834635[ot]
#11	#8 OR #9 OR #10
#12	Atezolizumab[nm]
#13	anti-PDL1[ti] OR atezolizumab[ti] OR mpdl 3280a[ti] OR mpdl3280a[ti] OR rg 7446[ti] OR rg7446[ti] OR tecentrig[ti] OR tecntrig[ti]
#14	anti-PDL1[ot] OR atezolizumab[ot] OR mpdl 3280a[ot] OR mpdl3280a[ot] OR rg 7446[ot] OR rg7446[ot] OR tecentrig[ot] OR tecntrig[ot]
#15	#12 OR #13 OR #14
#16	Cemiplimab[nm]
#17	cemiplimab[ti] OR libtayo[ti] OR regn 2810[ti] OR regn2810[ti] OR sar 439684[ti] OR sar439684[ti] OR cemiplimab[ot] OR libtayo[ot] OR regn 2810[ot] OR regn2810[ot] OR sar 439684[ot] OR sar439684[ot]
#18	#16 OR #17
#19	Dostarlimab[nm]
#20	anb 011[ti] OR anb011[ti] OR dostarlimab*[ti] OR gsk 4057190[ti] OR gsk4057190[ti] OR jemperi[ti] OR tsr 042[ti] OR tsr042[ti] OR wbp 285[ti] OR wbp285[ti]
#21	anb 011[ot] OR anb011[ot] OR dostarlimab*[ot] OR gsk 4057190[ot] OR gsk4057190[ot] OR jemperi[ot] OR tsr 042[ot] OR tsr042[ot] OR wbp 285[ot] OR wbp285[ot]
#22	#19 OR #20 OR #21

#23	#4 OR #7 OR #11 OR #15 OR #18 OR #22
#24	Immune Checkpoint Inhibitors[majr]
#25	immune checkpoint blockade[ti] OR immune checkpoint blocker*[ti] OR immune checkpoint inhibition[ti] OR immune checkpoint inhibitor*[ti] OR PD-1 inhibitor*[ti] OR PD-1-PD-L1 blockade[ti] OR PD-L1 inhibitor*[ti] OR programmed cell death protein 1 inhibitor*[ti] OR programmed death-ligand 1 inhibitor*[ti]
#26	immune checkpoint blockade[ot] OR immune checkpoint blocker*[ot] OR immune checkpoint inhibition[ot] OR immune checkpoint inhibitor*[ot] OR PD-1 inhibitor*[ot] OR PD-1-PD-L1 blockade[ot] OR PD-L1 inhibitor*[ot] OR programmed cell death protein 1 inhibitor*[ot] OR programmed death-ligand 1 inhibitor*[ot]
#27	#24 OR #25 OR #26
#28	#23 OR #27
#29	Algorithms[majr] OR Clinical Conference[pt] OR Clinical Protocols[majr] OR Consensus[majr] OR Consensus Development Conference, NIH[pt] OR Consensus Development Conference[pt] OR Consensus Development Conferences, NIH as topic[majr] OR Consensus Development Conferences as Topic[majr] OR Critical Pathways[majr] OR Guideline[pt] OR Guidelines as Topic[majr] OR Health Planning Guidelines[majr] OR Practice Guideline[pt] OR Practice Guidelines as Topic[majr]
#30	algorithm*[ti] OR best evidence[ti] OR best practice*[ti] OR (best[ti] AND practice*[ti]) OR clinical path[ti] OR clinical paths[ti] OR clinical pathway*[ti] OR clinical protocol*[ti] OR committee opinion*[ti] OR consensus[ti] OR critical pathway*[ti] OR CPG[ti] OR CPGs[ti] OR evidence base*[ti] OR evidence report*[ti] OR evidence syntheses*[ti] OR guidance*[ti] OR guide line*[ti] OR gold standard*[ti] OR guideline*[ti] OR policy statement*[ti] OR position statement*[ti] OR practical guide*[ti] OR practice based evidence[ti] OR practice parameter*[ti] OR practice pathway*[ti] OR practice protocol*[ti] OR practice standard*[ti] OR recommendation*[ti] OR research evidence*[ti] OR standard*[ti] OR standard care*[ti] OR standard practice*[ti] OR standard of care[ti] OR standard of practice*[ti] OR standards of care[ti]
#31	#29 OR #30
#32	#28 AND #31
#33	Meta-Analysis[majr] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analysis as Topic[majr] OR Systematic Review[pt] OR Technology Assessment, Biomedical[majr]
#34	meta-analy*[ti] OR metaanaly*[ti] OR met analy*[ti] OR metanaly*[ti] OR meta regression*[ti] OR metaregression*[ti] OR meta review*[ti] OR metareview*[ti] OR meta synthesis[ti] OR metasynthesis[ti] OR overview of review*[ti] OR overviews of review*[ti] OR (systematic*[ti] AND (review*[ti] OR overview*[ti] OR search*[ti] OR research*[ti])) OR (review[tw] AND (medline[ti] OR pubmed[ti]) AND (cinahl[ti] OR cochrane[ti] OR embase[ti] OR psycinfo[ti])) OR umbrella review*[ti] OR technology appraisal*[ti] OR technology assessment*[ti] OR technology overview*[ti] OR technology reassessment*[ti] OR HTA[ti] OR HTAs[ti] OR methodological overview*[ti] OR methodologic overview*[ti] OR methodological review*[ti] OR methodologic review*[ti] OR quantitative review*[ti] OR quantitative overview*[ti] OR quantitative syntheses*[ti] OR integrative review*[ti] OR integrative overview*[ti] OR integrative literature review*[ti]
#35	#33 OR #34
#36	#28 AND #35
#37	#32 OR #36

Embase (Ovid)	
Date du repérage : décembre 2019	
Limites : anglais, français; adulte (18-64 ans), personne âgée (65 ans+); 2014- (énoncé 58)	
1	Nivolumab/ OR Pembrolizumab/
2	(BMS936558 OR BMS-936558 OR CMAB819 OR CMAB-819 OR keytruda OR lambrolizumab OR MDX1106 OR MDX-1106 OR MK3475 OR MK-3475 OR nivolumab OR ONO4538 OR ONO-4538 OR opdivo OR pembrolizumab OR SCH900475 OR SCH-900475).ti,ab,kw
3	OR/1-2
4	*Lung Adenocarcinoma/ OR *Lung Tumor/
5	(adenocarcinoma of lung OR cancer of lung OR cancer of the lung OR lung cancer OR large cell carcinoma of lung OR large cell lung carcinoma* OR lung adenocarcinoma OR lung neoplasm* OR lung tumor OR lung tumors OR lung tumour OR lung tumours OR NSCLC OR non-small cell lung carcinoma OR pulmonary adenocarcinoma OR pulmonary cancer OR pulmonary neoplasm* OR pulmonary tumor OR pulmonary tumors OR pulmonary tumour OR pulmonary tumours OR squamous cell lung carcinoma* OR superior sulcus tumor OR superior sulcus tumors OR superior sulcus tumour OR superior sulcus tumours).ti,ab,kw
6	OR/4-5
7	*Liver Cell Carcinoma/ OR *Liver Tumor/
8	(cancer of liver OR cancer of the liver OR hepatic cancer OR hepatic carcinoma OR hepatic cell carcinoma OR hepatic neoplasm* OR hepatic tumor OR hepatic tumors OR hepatic tumour OR hepatic tumours OR hepatocarcinoma OR hepatocellular cancer OR hepatocellular carcinoma OR hepatoma OR liver cancer

	OR liver carcinoma OR liver cell carcinoma OR liver cell tumor OR liver cell tumors OR liver cell tumour OR liver cell tumours OR liver neoplasm* OR liver tumor OR liver tumors OR liver tumour OR liver tumours).ti,ab,kw
9	OR/7-8
10	*Transitional Cell Carcinoma/
11	(transitional cell cancer OR transitional cell tumor OR transitional cell tumors OR transitional cell tumour OR transitional cell tumours OR urothelial cancer OR urothelial carcinoma OR urothelial cell carcinoma OR urothelial neoplasm*).ti,ab,kw
12	OR/10-11
13	*"Head and Neck Cancer"/ OR *"Head and Neck Tumor"/
14	(cancer of head OR cancer of the head OR cancer of neck OR cancer of the neck OR cervicofacial cancer OR ear nose throat cancer OR ear nose throat tumor OR ear nose throat tumors OR ear nose throat tumour OR ear nose throat tumours OR ENT cancer OR ENT tumor OR ENT tumors OR ENT tumour OR ENT tumours OR head cancer OR head neck cancer OR head neoplasm* OR head and neck cancer OR head and neck squamous cell carcinoma OR neck cancer OR neck neoplasm* OR neck tumor OR neck tumors OR neck tumour OR neck tumours OR ORL cancer OR ORL tumor OR ORL tumors OR ORL tumour OR ORL tumours OR otorhinolaryngeal cancer OR otorhinolaryngeal tumor OR otorhinolaryngeal tumors OR otorhinolaryngeal tumour OR otorhinolaryngeal tumours OR otorhinolaryngologic cancer OR otorhinolaryngologic neoplasm* OR otorhinolaryngologic tumor OR otorhinolaryngologic tumors OR otorhinolaryngologic tumour OR otorhinolaryngologic tumours OR otorhinolaryngological cancer OR otorhinolaryngological tumor OR otorhinolaryngological tumors OR otorhinolaryngological tumour OR otorhinolaryngological tumours OR UADT neoplasm* OR upper aerodigestive tract neoplasm*).ti,ab,kw
15	OR/13-14
16	*Hodgkin Disease/
17	(Hodgkin disease OR Hodgkin lymphoma OR Hodgkin sclerosis OR "Hodgkin's disease" OR "Hodgkin's lymphoma" OR Hodgkins disease OR lymphogranuloma maligne OR lymphogranuloma malignum OR lymphogranuloma, malignant OR lymphogranulomatosis OR malignant lymphogranuloma OR malignant lymphogranulomatosis OR morbus hodgkin OR reed sternberg disease).ti,ab,kw
18	OR/16-17
19	*Kidney Tumor/
20	(cancer of kidney OR cancer of the kidney OR kidney cancer OR kidney neoplasm* OR kidney tumor OR kidney tumors OR kidney tumour OR kidney tumours OR nephroma OR renal adenocarcinoma OR renal cancer OR renal carcinoma OR renal cell cancer OR renal cell carcinoma OR renal mass* OR renal neoplasm* OR renal tumor OR renal tumors OR renal tumour OR renal tumours OR reninoma).ti,ab,kw
21	OR/19-20
22	*Melanoma/ OR Skin Tumor/
23	(cancer of skin OR cancer of the skin OR malignant melanomatosis OR malignant skin tumor OR malignant skin tumors OR malignant skin tumour OR malignant skin tumours OR melanocarcinoma OR melanoma OR melanomae OR melanomalignoma OR naevi and melanomas OR naevocarcinoma OR pigmentary cancer OR skin cancer OR skin neoplasm*).ti,ab,kw
24	OR/22-23
25	6 OR 9 OR 12 OR 15 OR 18 OR 21 OR 24
26	3 AND 25
27	*Dose-Response/ OR Drug *Dose Calculation/ OR *Drug Monitoring/ OR *Adverse Drug Reaction/
28	(adverse drug effect* OR adverse drug event OR adverse drug reaction OR dosage calculation* OR dosage effect OR dose activity OR dose calculation* OR dose dependence OR dose effect OR dose finding OR dose rate effect OR dose response OR drug adverse effect* OR drug adverse reaction* OR drug dosage scheme OR drug dose calculation* OR drug monitoring OR drug response relation OR drug side effect* OR drug toxicity OR medication monitoring OR pharmaceutical arithmetic OR pharmaceutical calculation* OR "side effects of drugs").ti,ab,kw
29	(fixed dosage OR fixed dose OR fixed dosing OR flat dosage OR flat dose OR flat dosing OR Q4W OR Q6W).ti,ab,kw
30	OR/27-29
31	3 AND 30
32	26 OR 31
33	(adenocarcinoma of lung OR cancer of lung OR cancer of the lung OR lung cancer OR large cell carcinoma of lung OR large cell lung carcinoma* OR lung adenocarcinoma OR lung neoplasm* OR lung tumor OR lung tumors OR lung tumour OR lung tumours OR NSCLC OR non-small cell lung carcinoma OR pulmonary adenocarcinoma OR pulmonary cancer OR pulmonary neoplasm* OR pulmonary tumor OR pulmonary

	tumors OR pulmonary tumour OR pulmonary tumours OR squamous cell lung carcinoma* OR superior sulcus tumor OR superior sulcus tumors OR superior sulcus tumour OR superior sulcus tumours).ti,kw.
34	(cancer of liver OR cancer of the liver OR hepatic cancer OR hepatic carcinoma OR hepatic cell carcinoma OR hepatic neoplasm* OR hepatic tumor OR hepatic tumors OR hepatic tumour OR hepatic tumours OR hepatocarcinoma OR hepatocellular cancer OR hepatocellular carcinoma OR hepatoma OR liver cancer OR liver carcinoma OR liver cell carcinoma OR liver cell tumor OR liver cell tumors OR liver cell tumour OR liver cell tumours OR liver neoplasm* OR liver tumor OR liver tumors OR liver tumour OR liver tumours).ti,kw
35	(transitional cell cancer OR transitional cell tumor OR transitional cell tumors OR transitional cell tumour OR transitional cell tumours OR urothelial cancer OR urothelial carcinoma OR urothelial cell carcinoma OR urothelial neoplasm*).ti,kw
36	(cancer of head OR cancer of the head OR cancer of the neck OR cancer of the neck OR cervicofacial cancer OR ear nose throat cancer OR ear nose throat tumor OR ear nose throat tumors OR ear nose throat tumour OR ear nose throat tumours OR ENT cancer OR ENT tumor OR ENT tumors OR ENT tumour OR ENT tumours OR head cancer OR head neck cancer OR head neoplasm* OR head and neck cancer OR head and neck squamous cell carcinoma OR neck cancer OR neck neoplasm* OR neck tumor OR neck tumors OR neck tumour OR neck tumour OR ORL cancer OR ORL tumor OR ORL tumors OR ORL tumour OR ORL tumours OR otorhinolaryngeal cancer OR otorhinolaryngeal tumor OR otorhinolaryngeal tumors OR otorhinolaryngeal tumour OR otorhinolaryngeal tumours OR otorhinolaryngologic cancer OR otorhinolaryngologic neoplasm* OR otorhinolaryngologic tumor OR otorhinolaryngologic tumors OR otorhinolaryngologic tumour OR otorhinolaryngologic tumours OR otorhinolaryngological cancer OR otorhinolaryngological tumor OR otorhinolaryngological tumors OR otorhinolaryngological tumour OR otorhinolaryngological tumours OR UADT neoplasm* OR upper aerodigestive tract neoplasm*).ti,kw
37	(Hodgkin disease OR Hodgkin lymphoma OR Hodgkin sclerosis OR "Hodgkin's disease" OR "Hodgkin's lymphoma" OR Hodgkins disease OR lymphogranuloma maligne OR lymphogranuloma malignum OR lymphogranuloma, malignant OR lymphogranulomatosis OR malignant lymphogranuloma OR malignant lymphogranulomatosis OR morbus hodgkin OR reed sternberg disease).ti,kw
38	(cancer of kidney OR cancer of the kidney OR kidney cancer OR kidney neoplasm* OR kidney tumor OR kidney tumors OR kidney tumour OR kidney tumours OR nephroma OR renal adenocarcinoma OR renal cancer OR renal carcinoma OR renal cell cancer OR renal cell carcinoma OR renal mass* OR renal neoplasm* OR renal tumor OR renal tumors OR renal tumour OR renal tumours OR reninoma).ti,kw
39	(cancer of skin OR cancer of the skin OR malignant melanomatosis OR malignant skin tumor OR malignant skin tumors OR malignant skin tumour OR malignant skin tumours OR melanocarcinoma OR melanoma OR melanomae OR melanomaligoma OR naevi and melanomas OR naevocarcinoma OR pigmentary cancer OR skin cancer OR skin neoplasm*).ti,kw
40	OR/33-39
41	(guideline* OR guide line* OR guidance* OR practical guide* OR CPG OR CPGs OR algorithm* OR best evidence OR (best ADJ3 practice*) OR clinical path OR clinical paths OR (clinical ADJ3 pathway*) OR clinical protocol* OR committee opinion* OR consensus OR (critical ADJ3 pathway*) OR policy statement* OR position statement* OR practice parameter* OR practice pathway* OR practice protocol* OR recommendation* OR standard*).ti
42	(meta-analy* OR metaanaly* OR met analy* OR metanaly* OR meta regression* OR metaregression* OR meta review* OR metareview* OR meta synthesis OR metasynthesis OR overview of review* OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR search* OR research*)) OR evidence base* OR evidence report* OR evidence synthesis OR evidence syntheses OR research evidence* OR technology appraisal* OR technology assessment* OR technology overview* OR technology reassessment* OR umbrella review* OR HTA OR HTAs).ti OR (review.ti AND ((medline OR pubmed) AND (cinahl OR cochrane OR embase OR psycinfo)).ti,ab)
43	Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/
44	(41 OR 42) NOT 43
45	40 AND 44
46	(anti-pd1 OR biologic response modifier therapy OR biological response modifier therapy OR BRM therapy OR BRM treatment OR immune checkpoint inhibitor* OR immune RNA manipulation OR immune therapy OR immune treatment OR immunoglobulin therapy OR immunoglobulin treatment OR immunological therapy OR immunological treatment OR immunotherapy OR vaccine therapy OR vaccine treatment).ti,ab,kw
47	3 AND 46
48	44 AND 47
49	45 OR 48
50	*Active Immunotherapy/ OR *Immunotherapy/

51	46 OR 50
52	30 AND 51
53	exp Practice Guideline/ OR Health Care Planning/ OR Algorithm/ OR Consensus/ OR Consensus Development/ OR Clinical Pathway/ OR Clinical Protocol/ OR Meta-Analysis/ OR "Meta Analysis (topic)"/ OR Biomedical Technology Assessment/ OR Systematic Review/ OR "Systematic Review (topic)"/
54	(guideline* OR guide line* OR guidance* OR practical guide* OR CPG OR CPGs OR algorithm* OR best evidence OR (best ADJ3 practice*) OR clinical path OR clinical paths OR (clinical ADJ3 pathway*) OR clinical protocol* OR committee opinion* OR consensus OR (critical ADJ3 pathway*) OR policy statement* OR position statement* OR practice parameter* OR practice pathway* OR practice protocol* OR recommendation* OR standard of care OR standards of care OR standard care* OR gold standard* OR practice standard*).ti,ab OR standard*.ti
55	(meta-analy* OR metaanaly* OR met analy* OR metanaly* OR meta regression* OR metaregression* OR meta review* OR metareview* OR meta synthesis OR metasynthesis OR overview of review* OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR search* OR research*)) OR evidence base* OR evidence report* OR evidence synthesis OR evidence syntheses OR research evidence* OR technology appraisal* OR technology assessment* OR technology overview* OR technology reassessment* OR umbrella review* OR HTA OR HTAs).ti,ab OR (review.tw AND ((medline OR pubmed) AND (cinahl OR cochrane OR embase OR psycinfo)).ti,ab)
56	(53 OR 54 OR 55) NOT 43
57	52 AND 56
58	49 OR 57
59	32 OR 58

Embase (Ovid)	
Date du repérage : mai 2022	
Limites : anglais, français; embase	
1	*Nivolumab/ OR *Pembrolizumab/
2	(BMS936558 OR BMS-936558 OR CMAB819 OR CMAB-819 OR keytruda OR lambrolizumab OR MDX1106 OR MDX-1106 OR MK3475 OR MK-3475 OR nivolumab OR ONO4538 OR ONO-4538 OR opdivo OR pembrolizumab OR SCH900475 OR SCH-900475).ti,kw
3	OR/1-2
4	*Durvalumab/
5	(durvalumab OR imfinzi OR medi4736 OR medi-4736).ti,kw
6	OR/4-5
7	*Avelumab/
8	(avelumab OR bavencio OR msb 0010682 OR msb 0010718c OR msb 10682 OR msb 10718c OR msb0010682 OR msb0010718c OR msb10682 OR msb10718c OR pf 06834635 OR pf 6834635 OR pf06834635 OR pf6834635).ti,kw
9	OR/7-8
10	*Atezolizumab/
11	(anti-PDL1 OR atezolizumab OR mpdl 3280a OR mpdl3280a OR rg 7446 OR rg7446 OR tecentriq OR tecntrig).ti,kw
12	OR/10-11
13	*Cemiplimab/
14	(cemiplimab OR libtayo OR regn 2810 OR regn2810 OR sar 439684 OR sar439684).ti,kw
15	OR/13-14
16	3 OR 6 OR 9 OR 12 OR 15
17	(fixed dosage OR fixed dose OR fixed-dose OR fixed dosing OR flat dose OR dose* OR flat dosage OR week* OR Q2W OR Q3W OR Q4W OR Q6W OR dosing OR model* OR weight OR schedule* OR regimen* OR posolog* OR weight-based OR pharmacokinetic*).ti,kw
18	16 AND 17

Embase (Ovid)	
Date du repérage : juin 2022	
Limites : 2017- ; anglais, français; adulte (18-64 ans), personne âgée (65 ans+); embase	
1	*Nivolumab/ OR *Pembrolizumab/
2	(BMS936558 OR BMS-936558 OR CMAB819 OR CMAB-819 OR keytruda OR lambrolizumab OR MDX1106 OR MDX-1106 OR MK3475 OR MK-3475 OR nivolumab OR ONO4538 OR ONO-4538 OR opdivo OR pembrolizumab OR SCH900475 OR SCH-900475).ti,kw

3	OR/1-2
4	*Durvalumab/
5	(durvalumab OR imfinzi OR medi4736 OR medi-4736).ti,kw
6	OR/4-5
7	*Avelumab/
8	(avelumab OR bavencio OR msb 0010682 OR msb 0010718c OR msb 10682 OR msb 10718c OR msb0010682 OR msb0010718c OR msb10682 OR msb10718c OR pf 06834635 OR pf 6834635 OR pf06834635 OR pf6834635).ti,kw
9	OR/7-8
10	*Atezolizumab/
11	(anti-PDL1 OR atezolizumab OR mpdl 3280a OR mpdl3280a OR rg 7446 OR rg7446 OR tecentriq OR tecntrig).ti,kw
12	OR/10-11
13	*Cemiplimab/
14	(cemiplimab OR libtayo OR regn 2810 OR regn2810 OR sar 439684 OR sar439684).ti,kw
15	OR/13-14
16	*Dostarlimab/
17	(anb 011 OR anb011 OR dostarlimab* OR gsk 4057190 OR gsk4057190 OR jemperi OR tsr 042 OR tsr042 OR wbp 285 OR wbp285).ti,kw
18	OR/16-17
19	3 OR 6 OR 9 OR 12 OR 15 OR 18
20	*Immune Checkpoint Inhibitor/
21	(immune checkpoint blockade OR immune checkpoint blocker* OR immune checkpoint inhibition OR immune checkpoint inhibitor* OR PD-1 inhibitor* OR PD-1-PD-L1 blockade OR PD-L1 inhibitor* OR programmed cell death protein 1 inhibitor* OR programmed death-ligand 1 inhibitor*).ti,kw
22	OR/20-21
23	19 OR 22
24	*Algorithm/ OR *Clinical Pathway/ OR *Clinical Protocol/ OR *Consensus/ OR *Consensus Development/ OR *Health Care Planning/ OR exp *Practice Guideline/
25	(algorithm* OR best evidence OR (best ADJ3 practice*) OR clinical path OR clinical paths OR (clinical ADJ3 pathway*) OR clinical protocol* OR committee opinion* OR CPG OR CPGs OR consensus OR (critical ADJ3 pathway*) OR gold standard* OR guidance* OR guideline* OR guide line* OR policy statement* OR position statement* OR practical guide* OR practice parameter* OR practice pathway* OR practice protocol* OR practice standard* OR recommendation* OR standard*).ti
26	OR/24-25
27	23 AND 26
28	*Biomedical Technology Assessment/ OR *Meta Analysis/ OR ""Meta Analysis (topic)"/ OR *Systematic Review/ OR ""Systematic Review (topic)"/
29	(HTA OR HTAs OR evidence base* OR evidence report* OR evidence synthesis OR evidence syntheses OR meta-analy* OR metaanaly* OR met analy* OR metanaly* OR meta regression* OR metaregression* OR meta review* OR metareview* OR meta synthesis OR metasynthesis OR overview of review* OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR search* OR research*)) OR research evidence* OR technology appraisal* OR technology assessment* OR technology overview* OR technology reassessment* OR umbrella review*).ti OR (review.tw AND ((medline OR pubmed) AND (cinahl OR cochrane OR embase OR psycinfo)).ti,ab)
30	OR/28-29
31	23 AND 30
32	27 OR 31

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database
Date du repérage : décembre 2019
Limites : anglais, français

1	(BMS936558 OR BMS-936558 OR CMAB819 OR CMAB-819 OR keytruda OR lambrolizumab OR MDX1106 OR MDX-1106 OR MK3475 OR MK-3475 OR nivolumab OR ONO4538 OR ONO-4538 OR opdivo OR pembrolizumab OR SCH900475 OR SCH-900475).ti,ab,kw
---	--

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database Date du repérage : mai 2022 Limites : anglais, français	
1	(BMS936558 OR BMS-936558 OR CMAB819 OR CMAB-819 OR keytruda OR lambrolizumab OR MDX1106 OR MDX-1106 OR MK3475 OR MK-3475 OR nivolumab OR ONO4538 OR ONO-4538 OR opdivo OR pembrolizumab OR SCH900475 OR SCH-900475).mp
2	(durvalumab OR imfinzi OR medi4736 OR medi-4736).mp
3	(avelumab OR bavencio OR msb 0010682 OR msb 0010718c OR msb 10682 OR msb 10718c OR msb0010682 OR msb0010718c OR msb10682 OR msb10718c OR pf 06834635 OR pf 6834635 OR pf06834635 OR pf6834635).mp
4	(anti-PDL1 OR atezolizumab OR mpdl 3280a OR mpdl3280a OR rg 7446 OR rg7446 OR tecentriq OR tecntrig).mp
5	(cemiplimab OR libtayo OR regn 2810 OR regn2810 OR sar 439684 OR sar439684).mp
6	OR/1-5
7	(fixed dosage OR fixed dose OR fixed-dose OR fixed dosing OR flat dose OR dose* OR flat dosage OR week* OR Q2W OR Q3W OR Q4W OR Q6W OR dosing OR model* OR weight OR schedule* OR regimen* OR posolog* OR weight-based OR pharmacokinetic*).mp
8	6 AND 7
9	(immune checkpoint blockade OR immune checkpoint blocker* OR immune checkpoint inhibition OR immune checkpoint inhibitor* OR PD-1 inhibitor* OR PD-1-PD-L1 blockade OR PD-L1 inhibitor* OR programmed cell death protein 1 inhibitor* OR programmed death-ligand 1 inhibitor*).mp
10	6 OR 9
11	8 OR 10

Sites Web, registres d'essais cliniques, moteurs de recherche et autres sources d'information

Date de la consultation : janvier 2020 (mise à jour avril 2022)

Limites : 2017- ; anglais et français

International

- Guidelines International Network (G-I-N) (<http://g-i-n.net>)
- International Network for Agencies for Health Technology Assessment (<http://www.inahta.org/>)
- Organisation mondiale de la Santé (OMS) (<https://www.who.int/fr>)

Europe

- European Medicines Agency (EMA) (<https://www.ema.europa.eu/>)
- European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>)

Canada

- Agence canadienne des médicaments et des technologies/Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (ACMTS/CADTH) (<https://www.cadth.ca/fr>)
- Alberta Health Services (<https://www.albertahealthservices.ca/>)
- Association médicale canadienne (<https://www.cma.ca/>)
- British Columbia Cancer Agency (<http://www.bccancer.bc.ca/>)
- Cancer Care Manitoba (<https://www.cancercare.mb.ca/>)
- Cancer Care Ontario (<https://www.cancercareontario.ca/>)

- On target- ON cible (<https://ontargetonco.com/>)
- Health Quality Ontario (HQO) (<https://www.hqontario.ca/Evidence-to-Improve-Care>)

États-Unis

- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (<https://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/search.html>)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>)
- ECRI Guidelines Trust (<https://guidelines.ecri.org/>)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>)
- Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) (<https://www.sitcancer.org>)

Australie et Nouvelle-Zélande

- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>)
- Australian Government Department of Health (<https://www.health.gov.au/>)
- New Zealand Ministry of Health (<https://www.health.govt.nz>)
- Cancer Australia (<https://www.canceraustralia.gov.au>)
- Cancer Society New Zealand (<https://www.cancer.org.nz/>)

Belgique

- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) (<https://kce.fgov.be/fr>)

France

- Haute Autorité de la Santé (HAS) (www.has-sante.fr)
- Institut national du cancer (<https://www.e-cancer.fr/>)

Royaume-Uni

- National Institute For Health Care Excellence (NICE) (www.nice.org.uk)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (<https://www.sign.ac.uk/>)
- University of York - Center for Reviews and Dissemination (CRD) (<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb>)

Tables des matières récentes de périodiques clés, dont :

- Annals of Oncology (<https://www.sciencedirect.com/journal/annals-of-oncology>)
- British Journal of Cancer (<https://www.nature.com/bjc/>)
- CA (<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/journal/15424863>)
- Cancer (<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/journal/10970142>)
- Clinical Cancer Research (<https://clincancerres.aacrjournals.org/>)
- Clinical Oncology (<https://www.journals.elsevier.com/clinical-oncology>)
- European Journal of Cancer (<https://www.ejcancer.com/>)
- International Journal of Cancer (<https://onlinelibrary.wiley.com/journal/10970215>)
- JAMA Oncology (<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology>)
- Journal of the American Medical Association (<https://jamanetwork.com/journals/jama>)
- Journal of Clinical Oncology (<https://ascopubs.org/journal/jco>)
- Journal of Hematology and Oncology (<https://jhonline.biomedcentral.com/>)
- Journal for ImmunoTherapy of Cancer (<https://jitc.biomedcentral.com/>)
- Journal of Immunotherapy (<https://journals.lww.com/immunotherapy-journal/pages/default.aspx>)

- Journal of the National Cancer Institute (<https://academic.oup.com/jnci>)
- Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN (<https://jnccn.org/>)
- Journal of Oncology Practice (<https://ascopubs.org/journal/op>)
- Journal of Thoracic Oncology (<https://www.jto.org/>)
- Seminars in Oncology (<https://www.journals.elsevier.com/seminars-in-oncology>)
- The Lancet Oncology (<https://www.thelancet.com/journals/lanonc/home>)
- The New England Journal of Medicine (<https://www.nejm.org/>)
- The Oncologist (<https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/toc/1549490x/current>)
- Therapeutic Advances in Medical Oncology (<https://journals.sagepub.com/home/tam>)

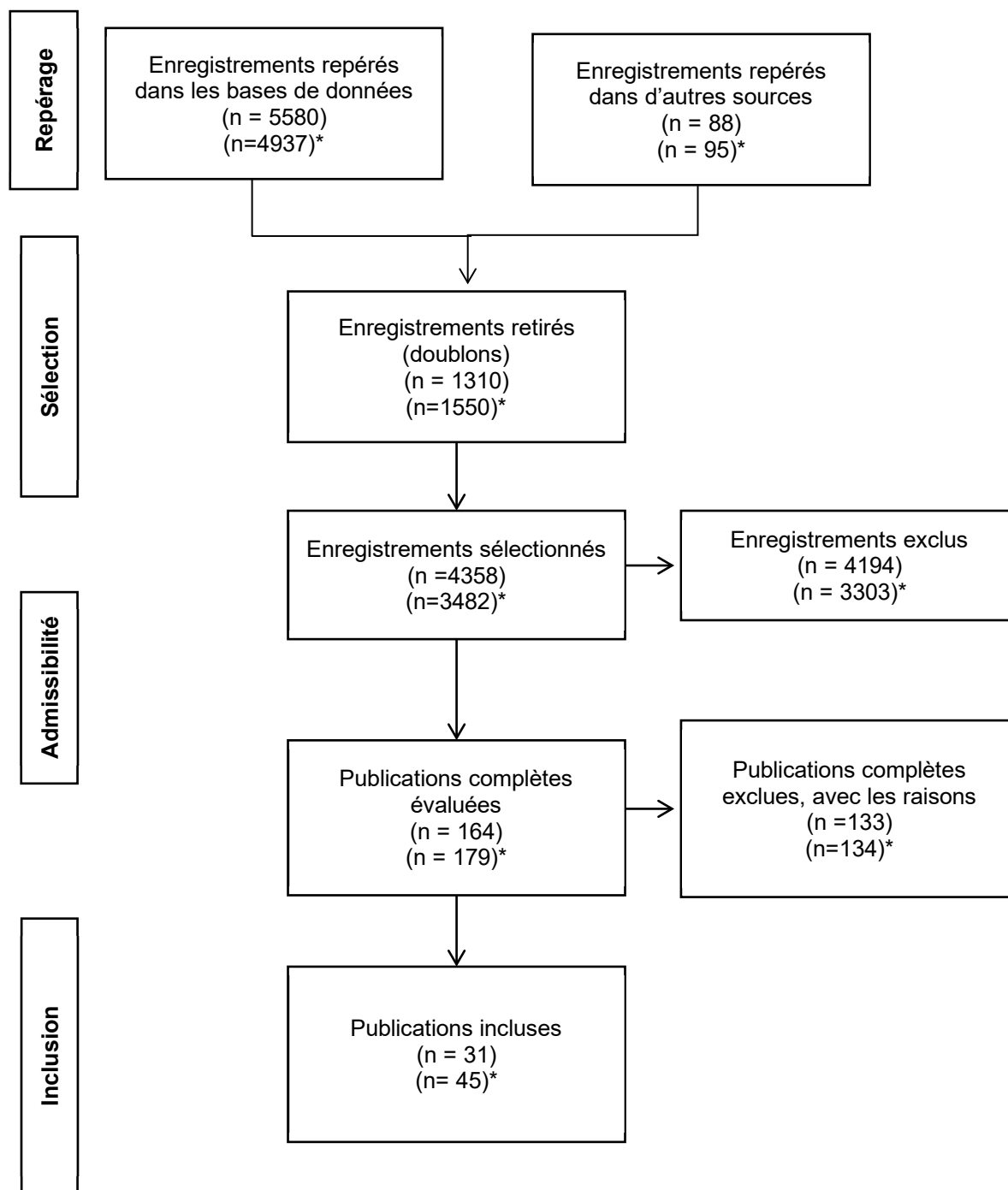
Autres :

- Google (<https://www.google.ca/>)
- Trip Medical Database (<https://www.tripdatabase.com/>)

ANNEXE C

Sélection des documents

Figure B-1 Diagramme de flux



*mai 2022

ANNEXE D

Liste des documents exclus et raisons de l'exclusion

Tableau D-1 Liste des documents et raison de l'exclusion

	Référence	Raison d'exclusion
1.	2019 Chinese clinical guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: updates and insights	Absence de recommandation concernant les posologies
2.	ACMTS. Cancer Immunotherapy After Adjuvant Immunotherapy: Clinical Effectiveness and Guidelines. 2019.	N'est pas un GPC
3.	ACMTS. Immune Checkpoint Inhibitors for Classical Hodgkin Lymphoma in Brentuximab Vedotin-naïve Patients: A Review of Clinical Effectiveness, CostEffectiveness, and Guidelines. 2019.	N'est pas un GPC
4.	ACMTS. Immune Checkpoint Inhibitors for Classical Hodgkin Lymphoma in Brentuximab Vedotin-naïve Patients: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. 2019 (Disponible à : www.cadth.ca/sites/default/files/rr/2019/RC1141%20Immunotherapies%20for%20HL%20Final.pdf)	Absence de recommandation concernant les posologies
5.	Agrawal S, Feng Y, Roy A, Kolia G, Lestini B. Nivolumab dose selection: challenges, opportunities, and lessons learned for cancer immunotherapy. J Immunother Cancer 2016;4:72.	Analyse d'une étude déjà incluse (Topalian 2012)
6.	Agrawal S, Waxman I, Lambert A, Roy A, Darbenzio R. Evaluation of the potential for QTc prolongation in patients with solid tumors receiving nivolumab. Cancer Chemother Pharmacol 2016;77(3):635-41.	Comparateur inadéquat (fréquence différente de l'indication au Canada)
7.	Ahamadi M, Freshwater T, Prohn M, Li C, De Alwis D, De Greef R, et al. Model-Based Characterization of the Pharmacokinetics of Pembrolizumab: A Humanized Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Advanced Solid Tumors. CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology 2017;6(1):49-57.	Absence des résultats d'intérêt
8.	AIM Cancer Treatment Pathways	N'est pas un GPC
9.	Akamatsu H, Ninomiya K, Kenmotsu H, Morise M, Daga H, Goto Y, et al. The Japanese Lung Cancer Society Guideline for non-small cell lung cancer, stage IV. Int J Clin Oncol 2019;24(7):731-70.	S'adresse à population asiatique
10.	Alberta Health Services. Gastric Cancer	Absence de recommandation concernant les posologies
11.	Alberta Health Services. Hepatocellular carcinoma	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
12.	Alberta Health Services. Lymphoma	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
13.	Alqahtani SA, Sanai FM, Alolayan A, Abaalkhail F, Alsuhaibani H, Hassanain M, et al. Saudi Association for the Study of Liver diseases and Transplantation practice guidelines on the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. Saudi J Gastroenterol 2020;26(Suppl 1):S1-s40.	Absence de recommandation concernant les posologies
14.	Amin A, Plimack ER, Ernstoff MS, Lewis LD, Bauer TM, McDermott DF, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with sunitinib or pazopanib in advanced or metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study. J Immunother Cancer 2018;6(1):109.	Pas de comparaison entre les doses
15.	Anonymous. Clinical activity and safety of anti-PD-1 (BMS-936558, MDX-1106) in patients (Pts) with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). Clinical Advances in Hematology and Oncology 2012;10(11):11-2.	Devis inapproprié
16.	Anon. Clinical Trials of PD-1 and PD-L1 inhibitors in NSCLC. Clin Adv Hematol Oncol 2014;12(1 Suppl 1):14-6.	Devis inapproprié
17.	Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol 2016;17(7):883-95.	Pas de comparaison entre les doses

	Référence	Raison d'exclusion
18.	Arkenau HT, Kelly K, Patel MR, Neuteboom B, Speit I, Chin K, et al. Phase I JAVELIN solid tumor trial of avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody: Safety and pharmacokinetics. <i>Annals of Oncology</i> 2015;26(Supplement 8):viii1.	Devis inapproprié
19.	Arriola E, Gonzalez-Cao M, Domine M, De Castro J, Cobo M, Bernabe R, et al. Addition of Immune Checkpoint Inhibitors to Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First-Line Treatment in Extensive-Stage Small-Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Oncology and Therapy</i> 2022;	Pas de comparaison entre les doses
20.	Bajaj G, Feng Y, Statkevich P, Roy A. Exposure-Response Analysis of Nivolumab in Patients With Previously Treated or Untreated Advanced Melanoma. <i>J Clin Pharmacol</i> 2017;57(12):1527-33.	Devis inapproprié
21.	Bajaj G, Wang X, Agrawal S, Gupta M, Roy A, Feng Y. Model-Based Population Pharmacokinetic Analysis of Nivolumab in Patients With Solid Tumors. <i>CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol</i> 2017;6(1):58-66.	Devis inapproprié
22.	Baker JP et Jones SE. Rationalisation of chemotherapy services in the University Hospital Birmingham National Health Science Trust. <i>Journal of Oncology Pharmacy Practice</i> 1998;4(1):10-4.	Absence des résultats d'intérêt
23.	Barata PC, Alpuim Costa D, Passos Coelho JL, da Luz R. The costly war against cancer treatment: The example of metastatic renal cell carcinoma in Portugal. <i>Acta Medica Portuguesa</i> 2018;31(7-8):373-5.	Comparateur inadéquat
24.	Bayle A, Besse B, Annereau M, Bonastre J. Switch to anti-programmed cell death protein 1 (anti-PD-1) fixed-dose regimen: What is the economic impact? <i>Eur J Cancer</i> 2019;113:28-31.	Contexte pharmacoéconomique différent du Québec
25.	Bearz A, Berretta M, Tirelli U. Clinical Effectiveness and Cost-effectiveness of Target Therapies for Adult Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. <i>Curr Cancer Drug Targets</i> 2018;18(5):405-9.	Comparateur inadéquat
26.	Bei D, Osawa M, Uemura S, Ohno T, Gobburu J, Roy A, Hasegawa M. Benefit-risk assessment of nivolumab 240 mg flat dose relative to 3 mg/kg Q2W regimen in Japanese patients with advanced cancers. <i>Cancer Sci</i> 2019;	Population japonaise
27.	Bensalah K, Albiges L, Bernhard JC, Bigot P, Bodin T, Boissier R, et al. French ccAFU guidelines - Update 2018-2020: Management of kidney cancer. <i>Prog Urol</i> 2018;28 Suppl 1:R5-R33.	Absence de méthodologie
28.	Bentea G, Sculier C, Grigoriu B, Meert AP, Durieux V, Berghmans T, Sculier JP. Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: A systematic review of the literature: Part 3: Neurological paraneoplastic syndromes, involving the central nervous system. <i>Lung Cancer</i> 2017;106:83-92.	Hors sujet
29.	Berton D, Banerjee S, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient (dMMR) tumors: a combined analysis of 2 cohorts in the GARNET study. <i>J Clin Oncol</i> , 2021;39(15 suppl):2564-2564.	Devis inapproprié
30.	Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicolson M, Paz-Ares L, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. <i>Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology</i> 2014;25(8):1475-84.	Absence de méthodologie
31.	Bi Y, Liu J, Furmanski B, Zhao H, Yu J, Osgood C, et al. Model-informed drug development approach supporting approval of the 4-week (Q4W) dosing schedule for nivolumab (Opdivo) across multiple indications: a regulatory perspective. <i>Annals of Oncology</i> 2019;30(4):644-51.	Absence des résultats d'intérêt
32.	Bossi P, Chan AT, Licitra L, Trama A, Orlandi E, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(†). <i>Ann Oncol</i> 2021;32(4):452-65.	Absence de recommandation concernant les posologies
33.	Boyiadzis M, Bishop MR, Abonour R, Anderson KC, Ansell SM, Avigan D, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of hematologic malignancies: multiple myeloma, lymphoma, and acute leukemia. <i>Journal for immunotherapy of cancer</i> 2016;4:90-.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
34.	Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. <i>J Clin Oncol</i> 2010;28(19):3167-75.	Absence des résultats d'intérêts
35.	Brahmer JR, Govindan R, Anders RA, Antonia SJ, Sagorsky S, Davies MJ, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>Journal for immunotherapy of cancer</i> 2018;6(1):75-.	Absence de recommandation concernant les posologies
36.	Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. <i>J Clin Oncol</i> 2018;36(17):1714-68.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières

	Référence	Raison d'exclusion
37.	Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu W-J, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. The New England journal of medicine 2012;366(26):2455-65.	Comparateur inadéquat (anti-PD-L1 expérimental)
38.	British Association of Dermatologists, British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cellcarcinoma, 2020	Absence de recommandation concernant les posologies
39.	Bröckelmann PJ, Eichenauer DA, Jakob T, Follmann M, Engert A, Skoetz N. Hodgkin Lymphoma in Adults. Dtsch Arztebl Int 2018;115(31-32):535-40.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
40.	Callahan MK, Kluger H, Postow MA, Segal NH, Lesokhin A, Atkins MB, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Updated Survival, Response, and Safety Data in a Phase I Dose-Escalation Study. J Clin Oncol 2018;36(4):391-8.	Pas de comparaison d'intérêt entre les doses
41.	Cancer Care Alberta. Esophageal Cancer. Effective Date : June, 2021 (Disponible à : https://albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi009-esophageal.pdf)	Absence de recommandation concernant les posologies
42.	Cancer Care Alberta. Lymphoma. 2019. (Disponible à : https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf)	Absence de recommandation concernant les posologies
43.	Cancer Care Alberta. Metastatic Colorectal Cancer. Effective Date : February, 2021 (Disponible à : https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi003-colorectal-metastatic.pdf)	Absence de recommandation concernant les posologies
44.	Cancer Care Alberta. Uveal Melanoma. Effective Date : June, 2021 (Disponible à : https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-cu015-uveal-melanoma.pdf)	Absence de recommandation concernant les posologies
45.	Cancer Care Alberta. Rectal Cancer. 2021 (disponible à : https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi005-early-stage-rectal.pdf)	Absence de recommandation concernant les posologies
46.	Cancer Care Manitoba. Consensus Recommendations for Management of Malignant Melanoma. 2016	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
47.	Cancer Care Ontario. Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. 2016	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
48.	Canil C, Kapoor A, Basappa NS, Bjarnason G, Bossé D, Dudani S, et al. Management of advanced kidney cancer: Kidney Cancer Research Network of Canada (KCRNC) consensus update 2021. Can Urol Assoc J 2021;15(4):84-97.	Absence de recommandation concernant les posologies
49.	Chan TS, Luk TH, Lau JS, Khong PL, Kwong YL. Low-dose pembrolizumab for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: high efficacy with minimal toxicity. Ann Hematol 2017;96(4):647-51.	Pas de comparateur
50.	Chang KC, Shao SC, Chen HY, Chan YY, Fang YF. Comparative Effectiveness and Safety of Standard-Dose and Low-Dose Pembrolizumab in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer: A Multi-Institutional Cohort Study in Taiwan. Cancers (Basel) 2022;14(5)	Pas de comparaison d'intérêt entre les doses
51.	Chang SS, Boorjian SA, Chou R et al: Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. J Urol. 2016 (amended 2020); 196: 1021.Disponible à : https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/bladder-cancer-non-muscle-invasive-guideline	Absence de recommandation concernant les posologies
52.	Chatterjee M, Turner DC, Felip E, Lena H, Cappuzzo F, Horn L, et al. Systematic evaluation of pembrolizumab dosing in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2016;27(7):1291-8.	Absence des résultats d'intérêt
53.	Chatterjee MS, Elassaiss-Schaap J, Lindauer A, Turner DC, Sostelly A, Freshwater T, et al. Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Tumor Size Dynamics in Pembrolizumab-Treated Advanced Melanoma. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2017;6(1):29-39.	Absence des résultats d'intérêt

	Référence	Raison d'exclusion
54.	Chen QF, Wu PH, Huang T, Shen LJ, Huang ZL, Li W. Efficacy of treatment regimens for advanced hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Medicine (United States)</i> 2019;98(40).	Pas de comparaison d'intérêt entre les doses
55.	Chen R, Peng P-C, Wen B, Li F-Y, Xie S, Chen G, et al. Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 Immunotherapy for Malignant Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Transl Oncol</i> 2016;9(1):32-40.	Absence des résultats d'intérêt
56.	Chen WC, Chu PY, Lee YT, Lu WB, Liu CY, Chang PM, Yang MH. Pembrolizumab for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma in an Asian population. <i>Medicine (Baltimore)</i> 2017;96(52):e9519.	Pas de comparateur
57.	Chia S, Bedard PL, Hilton J, Amir E, Gelmon K, Goodwin R, et al. A Phase Ib Trial of Durvalumab in Combination with Trastuzumab in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (CCTG IND.229). <i>Oncologist</i> 2019;24(11):1439-45.	Pas de comparaison d'intérêt entre les doses
58.	Chiorean EG, Nandakumar G, Fadelu T, Temin S, Alarcon-Rozas AE, Bejarano S, et al. Treatment of Patients With Late-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. <i>JCO Glob Oncol</i> 2020;6:414-38.	Absence de recommandation concernant les posologies
59.	Chou CH et Hsu LF. Authors' reply to letters to the editor "model-based simulation to support the extended dosing regimens of atezolizumab". <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 2021;77(7):1067-8.	Devis inapproprié
60.	Chou CH et Hsu LF. Model-based simulation to support the extended dosing regimens of atezolizumab. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 2021;77(1):87-93.	Absence des résultats d'intérêt
61.	Choueiri TK, Fishman MN, Escudier B, McDermott DF, Drake CG, Kluger H, et al. Immunomodulatory Activity of Nivolumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma. <i>Clin Cancer Res</i> 2016;22(22):5461-71.	Comparateur inadéquat (fréquence différente de l'indication au Canada)
62.	Choueiri TK, Larkin J, Oya M, Thistlethwaite F, Martignoni M, Nathan P, et al. Preliminary results for avelumab plus axitinib as first-line therapy in patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma (JAVELIN Renal 100): an open-label, dose-finding and dose-expansion, phase 1b trial. <i>Lancet Oncol</i> 2018;19(4):451-60.	Pas de comparaison d'intérêt entre les doses
63.	Chow LQM, Haddad R, Gupta S, Mahipal A, Mehra R, Tahara M, et al. Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results From the Phase Ib KEYNOTE-012 Expansion Cohort. <i>J Clin Oncol</i> 2016;34(32):3838-45.	Pas de comparateur
64.	Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update	Absence de recommandation concernant les posologies
65.	Cohen EEW, Bell RB, Bifulco CB, Burtneiss B, Gillison ML, Harrington KJ, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). <i>J Immunother Cancer</i> 2019;7(1):184.	Absence de recommandation concernant les posologies
66.	Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann J, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, Gonzalez Martin A, Lax S, Lorusso D, Marth C, Morice P, Nout RA, O'Donnell D, Querleu D, Raspollini MR, Sehouli J, Sturdza A, Taylor A, Westermann A, Wimberger P, Colombo N, Planchamp F, Creutzberg CL. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. <i>Int J Gynecol Cancer</i> . 2021 Jan;31(1):12-39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230.	Absence de recommandation concernant les posologies
67.	Cortellini A, Buti S, Santini D, Perrone F, Giusti R, Tiseo M, et al. Clinical Outcomes of Patients with Advanced Cancer and Pre-Existing Autoimmune Diseases Treated with Anti-Programmed Death-1 Immunotherapy: A Real-World Transverse Study. <i>Oncologist</i> 2019;24(6):e327-e37.	Comparateur inadéquat
68.	Danlos FX, Voisin AL, Dyèvre V, Michot JM, Routier E, Taillade L, et al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. <i>European Journal of Cancer</i> 2018;91:21-9.	Comparateur inadéquat
69.	Daud AI, Wolchok JD, Robert C, Hwu WJ, Weber JS, Ribas A, et al. Programmed Death-Ligand 1 Expression and Response to the Anti-Programmed Death 1 Antibody Pembrolizumab in Melanoma. <i>J Clin Oncol</i> 2016;34(34):4102-9.	Comparateur inadéquat
70.	DeLeon TT, Salomao MA, Aqel BA, Sonbol MB, Yokoda RT, Ali AH, et al. Pilot evaluation of PD-1 inhibition in metastatic cancer patients with a history of liver transplantation: the Mayo Clinic experience. <i>J Gastrointest Oncol</i> 2018;9(6):1054-62.	Comparateur inadéquat
71.	de Lemos ML, Kung C, Waignein S. Efficacy of nivolumab four-weekly dosing schedule based on body weight. <i>J Oncol Pharm Pract</i> 2019;25(4):961-3.	Devis inapproprié (commentaire)
72.	Desnoyer A, Broutin S, Delahousse J, Maritaz C, Blondel L, Mir O, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of therapeutic monoclonal antibodies used in oncology: Part 2, immune checkpoint inhibitor antibodies. <i>Eur J Cancer</i> 2020;128:119-28.	Devis inapproprié (revue)
73.	de Melo S, Moraes FY, Porfirio JMG, da Silva ENM, De Cicco K, Torloni MR, Riera R. Immune checkpoint blockade for glioma. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2017;(1)	Devis inapproprié (protocole)

	Référence	Raison d'exclusion
74.	Dudnik E, Moskovitz M, Agbarya A, Gottfried T, Shochat T, Urban D, et al. Alternative nivolumab duration and scheduling in advanced nonsmall cell lung cancer: A real-world evidence. <i>International Journal of Cancer</i> 2021;148(5):1183-91.	Comparateur inadéquat
75.	EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. 2022 (Disponible à : https://d56bochluxeqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-2022.pdf)	Absence de recommandation concernant les posologies
76.	EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. 2022 (Disponible à : https://d56bochluxeqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Upper-Tract-Urothelial-Carcinoma-2022.pdf)	Absence de recommandation concernant les posologies
77.	Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology</i> 2018;29(Suppl 4):iv19-iv29.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
78.	Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology</i> 2019;30(5):706-20.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
79.	ESMO. Hepatocellular Carcinoma Algorithm. 2021. https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2900154-X	Absence de recommandation concernant les posologies
80.	European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. <i>J Hepatol</i> 2018;69(1):182-236.	Absence de recommandation concernant les posologies
81.	European Association of Urology. Renal Cell Carcinoma. 2019. Disponible : https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
82.	Feng Y, Wang X, Bajaj G, Agrawal S, Bello A, Lestini B, et al. Nivolumab exposure-response analyses of efficacy and safety in previously treated squamous or nonsquamous non-small cell lung cancer. <i>Clinical Cancer Research</i> 2017;23(18):5394-405.	Absence des résultats d'intérêt
83.	Follows GA, Ardeshtna KM, Barrington SF, Culligan DJ, Hoskin PJ, Linch D, et al. Guidelines for the first line management of classical Hodgkin lymphoma. <i>British journal of haematology</i> 2014;166(1):34-49.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
84.	Gadgeel SM, Stevenson JP, Langer CJ, Gandhi L, Borghaei H, Patnaik A, et al. Pembrolizumab and platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer: Phase 1 cohorts from the KEYNOTE-021 study. <i>Lung Cancer</i> 2018;125:273-81.	Pas de comparaison d'intérêt entre les doses
85.	Galsky MD, Balar AV, Black PC, Campbell MT, Dykstra GS, Grivas P, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of urothelial cancer. <i>J Immunother Cancer</i> 2021;9(7)	Absence de recommandation concernant les posologies
86.	Gao L et Li SC. Modelled Economic Evaluation of Nivolumab for the Treatment of Second-Line Advanced or Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer in Australia Using Both Partition Survival and Markov Models. <i>Applied Health Economics and Health Policy</i> 2019;17(3):371-80.	Comparateur inadéquat
87.	Garon E, Reck M, Rodriguez-Abreu D et al. Use of a 200-Mg fixed dose of Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2017, 12(1), S1290-S1291.	Devis inapproprié
88.	Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, Carcereny E, Leighl NB, Ahn MJ, et al. Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: Results from the phase I KEYNOTE-001 study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2019;37(28):2518-27.	Absence des résultats d'intérêt
89.	Garon EB, Reinmuth N, Falchero L, Garcia YG, Hureauux J, Gore I, et al. CheckMate 384: Phase IIIb/IV trial of nivolumab (nivo) 480 mg Q4W versus 240 mg Q2W after ≤ 12 months of nivo in previously treated advanced NSCLC. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2019;37(8 suppl):100-.	Devis inapproprié
90.	George S, Motzer RJ, Hammers HJ, Redman BG, Kuzel TM, Tykodi SS, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated Beyond Progression: A Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Oncol</i> 2016;2(9):1179-86.	Comparateur inadéquat

	Référence	Raison d'exclusion
91.	Giuliani J, Albanese V, Ponturo G, Bonetti A. Economic sustainability of nivolumab at flat dose for second-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer in real life. J Oncol Pharm Pract 2019;25(8):2059-60.	Devis inapproprié
92.	Goldstein DA et Ratain MJ. Alternative dosing regimens for atezolizumab: right dose, wrong frequency. Cancer Chemother Pharmacol 2019;84(6):1153-5.	Devis inapproprié (revue)
93.	Goldstein DA, Gordon N, Davidescu M, Leshno M, Steuer CE, Patel N, et al. 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)	Contexte économique différent du Québec
94.	Goldstein DA, Ratain MJ, Saltz LB. Weight-Based Dosing of Pembrolizumab Every 6 Weeks in the Time of COVID-19. JAMA Oncol 2020;6(11):1694-5.	Devis inapproprié (point de vue)
95.	Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, Beg MS, Brower ST, Gade TP, et al. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology 2020;38(36):4317-45.	Absence de recommandation concernant les posologies
96.	Gourd E. Nivolumab plus ipilimumab in metastatic colorectal cancer. Lancet Oncol 2018;19(3):e139.	Devis inapproprié (éditorial)
97.	Grisic AM, Xiong W, Tanneau L, Jönsson S, Friberg LE, Karlsson MO, et al. Model-Based Characterization of the Bidirectional Interaction Between Pharmacokinetics and Tumor Growth Dynamics in Patients with Metastatic Merkel Cell Carcinoma Treated with Avelumab. Clin Cancer Res 2022;28(7):1363-71.	Pas de comparaison d'intérêt entre les doses
98.	Grössmann-Waniek N. Pembrolizumab (Keytruda®) as second-line treatment for patients with advanced urothelial carcinoma (UC). Vienna : Ludwig Boltzmann Institute for fuer Health Technology Assessment (LBI-HTA); 2017. Disponible à : https://eprints.hta.lbg.ac.at/1124/1/DSD_HSO_Nr.70.pdf .	Absence de recommandation concernant les posologies
99.	Gubens MA et Davies M. NCCN Guidelines Updates: New Immunotherapy Strategies for Improving Outcomes in Non-Small Cell Lung Cancer. J Natl Compr Canc Netw 2019;17(5.5):574-8.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
100.	Guillot B, Dupuy A, Pracht M, Jeudy G, Hindie E, Desmedt E, et al. Actualisation des données concernant le mélanome stade III : nouvelles recommandations du groupe français de cancérologie cutanée. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie 2019;146(3):204-14.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
101.	Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2017;28(suppl_4):iv119-iv42.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
102.	Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. Annals of Oncology 2019;30(4):582-8.	Comparateur inadéquat
103.	Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, Rini BI, McDermott DF, Lewis LD, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The CheckMate 016 Study. J Clin Oncol 2017;35(34):3851-8.	Comparateur inadéquat
104.	Hamuro L, Statkevich P, Bello A, Roy A, Bajaj G. Nivolumab Clearance Is Stationary in Patients With Resected Melanoma on Adjuvant Therapy: Implications of Disease Status on Time-Varying Clearance. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2019;106(5):1018-27.	Absence des résultats d'intérêt
105.	Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S, Jr., Brahmer J, Ellis PM, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2017;35(30):3484-515.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
106.	Hanna NH, Robinson AG, Temin S, Baker S, Jr., Brahmer JR, Ellis PM, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. J Clin Oncol 2021;39(9):1040-91.	Absence de recommandation concernant les posologies
107.	Hara H, Fukuoka S, Takahashi N, Kojima T, Kawazoe A, Asayama M, et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced colorectal or gastric cancer: an open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial (REGONIVO, EPOC1603). Annals of Oncology 2019;30(Supplement 4):iv124.	Devis inapproprié (abstract)
108.	Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. N Engl J Med 2018;378(22):2093-104.	Comparateur inadéquat
109.	Hong D, Falchook G, Cook CE, Harb W, Lyne P, McCoon P, et al. A phase 1b study (SCORES) assessing safety, tolerability, pharmacokinetics, and preliminary anti-tumor activity of durvalumab	Devis inapproprié

	Référence	Raison d'exclusion
	combined with AZD9150 or AZD5069 in patients with advanced solid malignancies and SCCHN. <i>Annals of Oncology</i> 2016;27(Supplement 6):vi360.	
110.	Horn L, Gettinger SN, Gordon MS, Herbst RS, Gandhi L, Felip E, et al. Safety and clinical activity of atezolizumab monotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer: final results from a phase I study. <i>Eur J Cancer</i> 2018;101:201-9.	Pas de comparaison d'intérêt entre les doses
111.	Hotte S, Brown J, Canil C, Emmenegger C, Walker-Dilks E, Winquist E. The Use of Targeted Therapies in Patients with Inoperable Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Cancer: Updated Guideline. Cancer Care Ontario. 2017	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
112.	Hotte S, Brown J, Canil C, Emmenegger U, Walker-Dilks C, Winquist E. The Use of Targeted Therapies in Patients with Inoperable Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Cancer: Updated Guideline 2017 (Disponible à : https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/guidelines/full/pebc3-8-4v2f_0.pdf)	Absence de recommandation concernant les posologies
113.	Hurkmans DP, Sassen SDT, de Jooe K, Putter L, Basak EA, Wijkhuijs AJM, et al. Prospective real-world study on the pharmacokinetics of pembrolizumab in patients with solid tumors. <i>J Immunother Cancer</i> 2021;9(6)	Pas de comparaison d'intérêt entre les doses
114.	Hutchings M, Ladetto M, Buske C, de Nully Brown P, Ferreri AJM, Pfreundschuh M, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: management of 'ultra-high-risk' patients. <i>Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology</i> 2018;29(8):1687-700.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
115.	INESSS. Algorithme en lymphome de Hodgkin. 2016	N'est pas un GPC
116.	Iqbal A, Abbasi ZA, Naeem F. Benefits of six week and personalized dosing of pembrolizumab considering ongoing delta variant surge. <i>J Pak Med Assoc</i> 2022;72(3):595.	Devis inapproprié (lettre)
117.	Irie K, Okada A, Fukushima S, Takase N, Katakami N. Pharmacokinetics and clinical outcomes of nivolumab administered every 4 weeks in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A four-case pilot study. <i>Respir Investig</i> 2021;59(4):545-9.	Pas de comparaison d'intérêt entre les doses
118.	Jang A, Nakashima L, Ng T, Fung M, Jiwani S, Schaff K, et al. A real-world data approach to determine the optimal dosing strategy for pembrolizumab. <i>J Oncol Pharm Pract</i> 2021;27(3):635-43.	Absence des résultats d'intérêt
119.	Juergens RA, Hao D, Ellis PM, Tu D, Mates M, Kollmannsberger C, et al. A phase IB study of durvalumab with or without tremelimumab and platinum-doublet chemotherapy in advanced solid tumors: Canadian Cancer Trials Group Study IND226. <i>Lung Cancer</i> 2020;143:1-11.	Pas de comparaison d'intérêt entre les doses
120.	Kartolo A, Holstead R, Hopman W, Young L, Baetz T. Safety and efficacy analysis of pembrolizumab dosing patterns in patients with advanced melanoma and non-small cell lung cancer. <i>J Oncol Pharm Pract</i> 2022;28(1):87-95.	Pas de comparaison d'intérêt entre les doses
121.	Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, Robert C, Lorigan P, van Akkooi A, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. <i>Ann Oncol</i> 2020;31(11):1435-48.	Absence de recommandation concernant les posologies
122.	Kennedy LC, Bhatia S, Thompson JA, Grivas P. Preexisting Autoimmune Disease: Implications for Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Solid Tumors. <i>J Natl Compr Canc Netw</i> 2019;17(6):750-7.	N'est pas un GPC
123.	Keohane SG, Botting J, Budny PG, Dolan OM, Fife K, Harwood CA, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020*. <i>British Journal of Dermatology</i> 2021;184(3):401-14.	Absence de recommandation concernant les posologies
124.	Kindler HL, Ismaila N, III SGA, Bueno R, Hesdorffer M, Jahan T, et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2018;36(13):1343-73.	Absence de recommandation concernant les posologies
125.	Kitano S, Shimizu T, Koyama T, Ebata T, Iwasa S, Kondo S, et al. A phase I trial of the safety and pharmacokinetics of cemiplimab, a human monoclonal antibody to programmed death-1, in Japanese patients with advanced malignancies, including expansion cohorts for patients with non-small-cell lung cancer. <i>Annals of Oncology</i> 2018;29(Supplement 9):ix26-ix7.	Devis inapproprié
126.	Kitano S, Shimizu T, Koyama T, Ebata T, Iwasa S, Kondo S, et al. Dose exploration results from Phase 1 study of cemiplimab, a human monoclonal programmed death (PD)-1 antibody, in Japanese patients with advanced malignancies. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> 2021;87(1):53-64.	Pas de comparaison d'intérêt entre les doses
127.	Kittai AS, Oldham H, Cetnar J, Taylor M. Immune Checkpoint Inhibitors in Organ Transplant Patients. <i>J Immunother</i> 2017;40(7):277-81.	Devis inapproprié
128.	Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, Kennedy EB, Azzoli CG, Ellis PM, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> 2017;35(25):2960-74.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières

	Référence	Raison d'exclusion
129.	Larkin J, Rini BI, Nathan P, Thistlethwaite F, Gordon M, Martgnoni M, et al. Phase 1b dose-finding study of avelumab (anti-PD-L1) + axitinib in treatment-naïve patients with advanced renal cell carcinoma. <i>Annals of Oncology</i> 2016;27(Supplement 6):vi266.	Devis inapproprié
130.	Lee KW, Lee DH, Kang JH, Park JO, Kim SH, Hong YS, et al. Phase I Pharmacokinetic Study of Nivolumab in Korean Patients with Advanced Solid Tumors. <i>Oncologist</i> 2018;23(2):155-e17.	Pas de comparaison d'intérêt entre les doses
131.	Leighl NB, Hellmann MD, Hui R, Carcereny E, Felip E, Ahn MJ, et al. Pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001): 3-year results from an open-label, phase 1 study. <i>The Lancet Respiratory Medicine</i> 2019;7(4):347-57.	Comparateur inadéquat
132.	Lepik KV, Kozlov AV, Borzenkova ES, Popova MO, Moiseev IS, Darskaya EI, et al. Safety and efficacy of nivolumab applied at different dosage in the patients with relapsing hodgkin lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. <i>Cellular Therapy and Transplantation</i> 2018;7(2):28-35.	Devis inapproprié
133.	Li TR, Chatterjee M, Lala M, Abraham AK, Freshwater T, Jain L, et al. Pivotal Dose of Pembrolizumab: A Dose-Finding Strategy for Immuno-Oncology. <i>Clin Pharmacol Ther</i> 2021;110(1):200-9.	Absence des résultats d'intérêt
134.	Li H, Yu J, Liu C, Liu J, Subramaniam S, Zhao H, et al. Time dependent pharmacokinetics of pembrolizumab in patients with solid tumor and its correlation with best overall response. <i>J Pharmacokinet Pharmacodyn</i> 2017;44(5):403-14.	Absence des résultats d'intérêt
135.	Lindauer A, Valiathan CR, Mehta K, Sriram V, de Greef R, Elassaiss-Schaap J, de Alwis DP. Translational Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Tumor Growth Inhibition Supports Dose-Range Selection of the Anti-PD-1 Antibody Pembrolizumab. <i>CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol</i> 2017;6(1):11-20.	Modèle chez des souris
136.	Low JL, Huang Y, Sooi K, Ang Y, Chan ZY, Spencer K, et al. Low-dose pembrolizumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. <i>Int J Cancer</i> 2021;149(1):169-76.	Pas de comparaison d'intérêt entre les doses
137.	Lowrance W, Breau R, Chou R, Chapin BF, Crispino T, Dreicer R, et al. Advanced Prostate Cancer Guideline: AUA/ASTRO/SUO Guideline. 2020	Absence de recommandation concernant les posologies
138.	Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> 2020;31(11):1462-75.	Absence de recommandation concernant les posologies
139.	Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. <i>Hepatology</i> 2018;68(2):723-50.	N'est pas un GPC
140.	Marszalek M. First-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: current standard of care. <i>memo - Magazine of European Medical Oncology</i> 2019;12	Absence de méthodologie
141.	McGahan L. Durvalumab (Imfinzi™) for the treatment of patients with stage III non-small-cell lung cancer after prior chemoradiotherapy. Vienna : Ludwig Boltzmann Institute for fuer Health Technology Assessment (LBI-HTA); 2017	Absence de recommandation concernant les posologies
142.	McGahan L. Atezolizumab (Tecentriq®) in previously treated non-small cell lung cancer (NSCLC). Vienna : Ludwig Boltzmann Institute for fuer Health Technology Assessment (LBI-HTA); 2017.	Absence de recommandation concernant les posologies
143.	McGahan L. Pembrolizumab (Keytruda®) in combination with chemotherapy for the treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC). Vienna : Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment (LBI-HTA); 2018.	Absence de recommandation concernant les posologies
144.	McGahan L. Pembrolizumab (Keytruda®) as first-line therapy for PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC). DSD: Horizon Scanning in Oncology 91. Vienna : Ludwig Boltzmann Institute for fuer Health Technology Assessment (LBI-HTA); 2019	Absence de recommandation concernant les posologies
145.	McGahan L. Atezolizumab (Tecentriq®) with nab-paclitaxel (Abraxane®) for the treatment of advanced triple-negative breast cancer (aTNBC). Vienna : Ludwig Boltzmann Institute for fuer Health Technology Assessment (LBI-HTA); 2019.	Absence de recommandation concernant les posologies
146.	McKay P, Fielding P, Gallop-Evans E, Hall GW, Lambert J, Leach M, et al. Guidelines for the investigation and management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. <i>Br J Haematol</i> 2016;172(1):32-43.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
147.	Mehra R, Seiwert TY, Gupta S, Weiss J, Gluck I, Eder JP, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. <i>Br J Cancer</i> 2018;119(2):153-9.	Comparateur inadéquat

	Référence	Raison d'exclusion
148.	Melanoma Focus. Head and Neck Mucosal Melanoma. 2020 (Disponible à : https://melanomafocus.org/wp-content/uploads/2020/04/AA-HN-Full-Guideline.pdf)	Absence de recommandation concernant les posologies
149.	Melanoma Institute Australia. Immunotherapy for melanoma. 2019	Absence de méthodologie
150.	Meng Y, Hertel N, Ellis J, Morais E, Johnson H, Philips Z, et al. The cost-effectiveness of nivolumab monotherapy for the treatment of advanced melanoma patients in England. Eur J Health Econ 2018;19(8):1163-72.	Comparateur inadéquat
151.	Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. Ann Oncol 2017;28(2):368-76.	Comparateur inadéquat
152.	Meyers BM, Cosby R, Queresby F, Jonker D. Adjuvant Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer Following Complete Resection: A Cancer Care Ontario Systematic Review. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2017;29(7):459-65.	N'est pas un GPC
153.	Meyers BM, Knox J, Cosby R, Beecroft R, Chan K, Coburn N, et al. Non-Surgical Management of Advanced Hepatocellular Carcinoma. Cancer Care Ontario. 2019	Absence de recommandation concernant les posologies
154.	Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U, Committee tEG. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology 2019;30(12):1884-901.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
155.	Mitchell TC, Hamid O, Smith DC, Bauer TM, Wasser JS, Olszanski AJ, et al. Epcadostat plus pembrolizumab in patients with advanced solid tumors: Phase I results from a multicenter, open-label phase I/II trial (ECHO-202/KEYNOTE-037). Journal of Clinical Oncology 2018;36(32):3223-30.	Pas de comparaison entre les doses
156.	Morimoto K, Yamada T, Morimoto Y, Ishikawa T, Asai J, Fujihara A, et al. A real-world study on the safety of the extended dosing schedule for nivolumab and pembrolizumab in patients with solid tumors. Int Immunopharmacol 2022;108:108775.	Pas de comparaison d'intérêt entre les doses
157.	Mottet N, Ribot MJ, Boyle H, De Santis M, Caillet P, Choudhury A, Garg T, Nielsen M, Wüthrich P, Gust KM, Shariat SF, Gakis G. Management of bladder cancer in older patients: Position paper of a SIOG Task Force. J Geriatr Oncol. 2020 Sep;11(7):1043-1053. doi: 10.1016/j.jgo.2020.02.001.	Devis inapproprié (revue narrative)
158.	Moy B, Rumble RB, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, Gralow JR, et al. Chemotherapy and Targeted Therapy for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer That is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor–Negative: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology 2021;39(35):3938-58.	Absence de recommandation concernant les posologies
159.	Mukherjee S, Ibrahim S, Machiorlatti M, Roman D, Saleem R, Hassan A, et al. Personalized Dosing Versus Fixed Dosing of Immune Checkpoint Inhibitors: A Cost Analysis Study. Am J Ther 2018;25(6):e767-e8.	Devis inapproprié
160.	Nasr I, McGrath EJ, Harwood CA, Botting J, Buckley P, Budny PG, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of adults with basal cell carcinoma 2021*. British Journal of Dermatology 2021;185(5):899-920.	Absence de recommandation concernant les posologies
161.	Nassabein R, Gaudreau PO, Belkaid W, Florescu M, Blais N. A phase I/II study of pembrolizumab in combination with nab-paclitaxel in patients with unresectable stage III or stage IV non small-cell lung carcinoma (NSCLC). Cancer Treat Res Commun 2021;28:100421.	Pas de comparaison d'intérêt entre les doses
162.	National Cancer Control Programme (NCCP). Diagnosis, staging and treatment of patients with lung cancer. National Clinical Guideline No.16. Novembre 2017.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
163.	National Cancer Control Programme (NCCP). Systemic anti-cancer therapy of patients with metastatic melanoma. Evidence into Practice – a rapid review. Juin 2019.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
164.	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast Cancer. Version 4.2022	Absence de recommandations de doses
165.	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Head and Neck Cancers. Version 3.2019 ; 2019	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières

	Référence	Raison d'exclusion
166.	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Hepatobiliary Cancers. Version 4.2019 ; 2019	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
167.	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Hepatobiliary Cancers. Version 1.2020 ; 2019	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
168.	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Hodgkin Lymphoma. Version 1.2020 ; 2020	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
169.	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Hodgkin Lymphoma. Version 2.2019 – July 15, 2019	Absence de recommandation concernant les posologies
170.	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Kidney Cancer. Version 2.2020 ; 2019	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
171.	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2020 ; 2019	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
172.	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Head and Neck Cancers. Version 1.2022.	Absence de recommandation concernant les posologies
173.	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Kidney Cancer. Version 4.2022.	Absence de recommandation concernant les posologies
174.	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Merkel Cell Carcinoma. Version 2.2022.	Absence de recommandation concernant les posologies
175.	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Ovarian Cancer. Version 1.2022.	Absence de recommandation concernant les posologies
176.	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Uterine neoplasms. Version 1.2022.	Absence de recommandation concernant les posologies
177.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Colorectal Cancer. Technology appraisal guidance. Published : 29 January 2020 (Disponible à : https://www.nice.org.uk/guidance/ng151/resources/colorectal-cancer-pdf-66141835244485)	Absence de recommandation concernant les posologies
178.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer: diagnosis and management, NICE guideline. Published : 28 March 2019. Disponible à : https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573	Absence de recommandation concernant les posologies
179.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance. 2019	N'est pas un GPC
180.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for adjuvant treatment of completely resected melanoma with lymph node involvement or metastatic disease. Technology appraisal guidance. 2019	N'est pas un GPC
181.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for treating squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-based chemotherapy. Technology appraisal guidance. 2017.	N'est pas un GPC
182.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for previously treated non-squamous non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance. 2017.	N'est pas un GPC

	Référence	Raison d'exclusion
183.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for previously treated squamous non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance. 2017.	N'est pas un GPC
184.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. Technology appraisal guidance. 2017.	N'est pas un GPC
185.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance. 2016.	N'est pas un GPC
186.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma. Technology appraisal guidance. 2016.	N'est pas un GPC
187.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma. Technology appraisal guidance. 2016.	N'est pas un GPC
188.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for advanced squamous non-small-cell lung cancer after chemotherapy. 21 October 2020 (Disponible à : https://www.nice.org.uk/guidance/ta655/resources/nivolumab-for-advanced-squamous-nonsmallcell-lung-cancer-after-chemotherapy-pdf-82609200334789)	Absence de recommandation concernant les posologies
189.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance. Published : 24 March 2022 (Disponible à : https://www.nice.org.uk/guidance/ta780/resources/nivolumab-with-ipilimumab-for-untreated-advanced-renal-cell-carcinoma-pdf-82611550117573)	Absence de recommandation concernant les posologies
190.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for treating recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-based chemotherapy. Technology appraisal guidance. Published : 20 October 2021 (Disponible à : https://www.nice.org.uk/guidance/ta736/resources/nivolumab-for-treating-recurrent-or-metastatic-squamous-cell-carcinoma-of-the-head-and-neck-after-platinumbased-chemotherapy-pdf-82611257864389)	Absence de recommandation concernant les posologies
191.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for treating recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-based chemotherapy. 2021. https://www.nice.org.uk/guidance/ta736/resources/nivolumab-for-treating-recurrent-or-metastatic-squamous-cell-carcinoma-of-the-head-and-neck-after-platinumbased-chemotherapy-pdf-82611257864389	Absence de recommandation concernant les posologies
192.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. 2018.	Absence de recommandation concernant les posologies
193.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected melanoma with high risk of recurrence. Technology appraisal guidance. 2018.	N'est pas un GPC
194.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. Technology appraisal guidance. 2018.	N'est pas un GPC
195.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for untreated PDL1-positive metastatic non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance. 2018.	N'est pas un GPC
196.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive locally advanced or metastatic urothelial cancer when cisplatin is unsuitable. Technology appraisal guidance. 2018.	N'est pas un GPC
197.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for treating locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-containing chemotherapy. Technology appraisal guidance. 2018.	N'est pas un GPC
198.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after chemotherapy. Technology appraisal guidance. 2017.	N'est pas un GPC
199.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. Technology appraisal guidance. Published : 3 September 2018 (Disponible à : https://www.nice.org.uk/guidance/ta540/resources/pembrolizumab-for-treating-relapsed-or-refractory-classical-hodgkin-lymphoma-pdf-82606954688197)	Absence de recommandation concernant les posologies
200.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab with axitinib for untreated advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance. Published : 30 September 2020 (Disponible à : https://www.nice.org.uk/guidance/ta650/resources/pembrolizumab-with-axitinib-for-untreated-advanced-renal-cell-carcinoma-pdf-82609191936709)	Absence de recommandation concernant les posologies
201.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Melanoma: assessment and management. 2015. https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/resources/melanoma-assessment-and-management-pdf-1837271430853	Absence de recommandation concernant les posologies
202.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for untreated metastatic or unresectable recurrent head and neck squamous cell carcinoma. Technology appraisal guidance. Published : 25 November 2020 (Disponible à : https://www.nice.org.uk/guidance/ta661/resources/pembrolizumab-for-untreated-metastatic-or-unresectable-recurrent-head-and-neck-squamous-cell-carcinoma-pdf-82609254082501)	Absence de recommandation concernant les posologies

	Référence	Raison d'exclusion
203.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dostarlimab for previously treated advanced or recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. 2022.	Absence de recommandation concernant les posologies
204.	Neelapu SS, Adkins S, Ansell SM, Brody J, Cairo MS, Friedberg JW, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of lymphoma. J Immunother Cancer 2020;8(2)	Absence de recommandation concernant les posologies
205.	Nosaki K, Saka H, Hosomi Y, Baas P, de Castro G, Reck M, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: Pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies. Lung Cancer 2019;135:188-95.	Comparateur inadéquat
206.	Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L et al. Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial. JAMA Oncol 2020.	Pas de comparaison de doses
207.	Pasquali SH, Andreas V.; Chiarion Sileni, Vanna; Rossi, Riccardo Carlo; Mocellin, Simone. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;(2)	Comparateur inadéquat
208.	Passaro A, Addeo A, Von Garnier C, Blackhall F, Planchard D, Felip E, et al. ESMO Management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Lung cancer. ESMO Open 2020;5(Suppl 3)	Absence de recommandation concernant les posologies
209.	Patel A, Akhade A, Parikh P, Sharma A, Malhotra H, Prabhash K, et al. Pembrolizumab weight based dosing - A call for policy change. Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology 2022;	Devis inapproprié (revue narrative)
210.	Petrella TM, Baetz TD, Fletcher GG, Knight G, McWhirter E, Rajagopal S, et al. Systemic Adjuvant Therapy for Adult Patients at High Risk for Recurrent Melanoma. A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO). Guideline 8-1 version 5. 2019.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
211.	Petrella TM, Fletcher GG, Knight G, McWhirter E, Rajagopal S, Song X, Baetz TD. Systemic adjuvant therapy for adult patients at high risk for recurrent cutaneous or mucosal melanoma: an Ontario Health (Cancer Care Ontario) clinical practice guideline. Curr Oncol 2020;27(1):e43-e52.	Absence de recommandation concernant les posologies
212.	Petrella TM, Robert C, Richtig E, Miller WH, Jr., Masucci GV, Walpole E, et al. Patient-reported outcomes in KEYNOTE-006, a randomised study of pembrolizumab versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. Eur J Cancer 2017;86:115-24.	Comparateur inadéquat
213.	Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
214.	Popat S, Baas P, Faivre-Finn C, Girard N, Nicholson AG, Nowak AK, et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(☆). Ann Oncol 2022;33(2):129-42.	Absence de recommandation concernant les posologies
215.	Powles T, Albiges L, Bex A, Grünwald V, Porta C, Procopio G, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. Ann Oncol 2021;32(12):1511-9.	Absence de recommandation concernant les posologies
216.	Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Lortet Y, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022;33(3):244-58.	Absence de recommandation concernant les posologies
217.	Pynnonen MA, Gillespie MB, Roman B, Rosenfeld RM, Tunkel DE, Bontempo L, et al. Clinical Practice Guideline: Evaluation of the Neck Mass in Adults. Otolaryngology–Head and Neck Surgery 2017;157(2 suppl):S1-S30.	Hors sujet
218.	Ratain MJ, Peer CJ, Figg WD, Goldstein DA. Dose Optimization of Pembrolizumab: Less May Be More. Clin Pharmacol Ther 2022;111(5):993.	Devis inapproprié (lettre)
219.	Reaume MN, Basappa NS, Wood L, Kapoor A, Bjarnason GA, Blais N, et al. Management of advanced kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum (CKCF) consensus update 2017. Canadian Urological Association Journal 2017;11(10):310-20.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
220.	Remon J, Soria JC, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. Ann Oncol 2021;32(12):1637-42.	Absence de recommandation concernant les posologies

	Référence	Raison d'exclusion
221.	Rini BI, Battle D, Figlin RA, George DJ, Hammers H, Hutson T, et al. The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC). J Immunother Cancer 2019;7(1):354.	Absence de recommandation concernant les posologies
222.	Rini BI, McDermott DF, Hammers H, Bro W, Bukowski RM, Faba B, et al. Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of renal cell carcinoma. Journal for immunotherapy of cancer 2016;4:81-.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
223.	Rizvi NA, Hellmann MD, Brahmer JR, Juergens RA, Borghaei H, Gettinger S, et al. Nivolumab in Combination With Platinum-Based Doublet Chemotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2016;34(25):2969-79.	Pas de comparaison d'intérêt entre les doses
224.	Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2015;372(26):2521-32.	Comparateur inadéquat
225.	Rothscheld E. Nivolumab (Opdivo®) in combination with ipilimumab (Yervoy®) for the first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). Vienna : Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment (LBI-HTA); 2018.	Absence de recommandation concernant les posologies
226.	Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, Adhikari C, Bierman C, van de Wiel BA, et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. The Lancet Oncology 2019;20(7):948-60.	Comparateur inadéquat
227.	Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). Lancet 2017;390(10105):1853-62.	Comparateur inadéquat
228.	Schadendorf D, Dummer R, Hauschild A, Robert C, Hamid O, Daud A, et al. Health-related quality of life in the randomised KEYNOTE-002 study of pembrolizumab versus chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. Eur J Cancer 2016;67:46-54.	Absence des résultats d'intérêt
229.	Schwarze JK, Garaud S, Jansen YJL, Awada G, Vandersleyen V, Tijtgat J, et al. Low-Dose Nivolumab with or without Ipilimumab as Adjuvant Therapy Following the Resection of Melanoma Metastases: A Sequential Dual Cohort Phase II Clinical Trial. Cancers (Basel) 2022;14(3)	Pas de comparaison d'intérêt entre les doses
230.	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Cutaneous melanoma : a national clinical guideline. 2017.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
231.	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Cutaneous melanoma. Edinburgh : SIGN 2017 (Disponible à : https://www.sign.ac.uk/media/1082/sign146.pdf)	Absence de recommandation concernant les posologies
232.	Sehgal K, Bulumulle A, Brody H, Gill RR, Macherla S, Qilleri A, et al. Association of Extended Dosing Intervals or Delays in Pembrolizumab-based Regimens With Survival Outcomes in Advanced Non-small-cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer 2021;22(3):e379-e89.	Pas de comparaison d'intérêt entre les doses
233.	Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology 2020;38(33):3947-70.	Absence de recommandation concernant les posologies
234.	Shah MA, Hofstetter WL, Kennedy EB. Immunotherapy in Patients With Locally Advanced Esophageal Carcinoma: ASCO Treatment of Locally Advanced Esophageal Carcinoma Guideline Rapid Recommendation Update. J Clin Oncol 2021;39(28):3182-4.	Absence de recommandation concernant les posologies
235.	Sharma P, Siefker-Radtke A, de Braud F, Basso U, Calvo E, Bono P, et al. Nivolumab alone and with ipilimumab in previously treated metastatic urothelial carcinoma: CheckMate 032 nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg expansion cohort results. Journal of Clinical Oncology 2019;37(19):1608-16.	Comparateur inadéquat
236.	Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, Veruttipong D, Goldman JW, Formenti SC, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. Lancet Oncol 2017;18(7):895-903.	Comparateur inadéquat
237.	Sheng J, Zhang J, Baudelet C, Roy A. Clinical Benefit-Risk Assessment of Nivolumab 240 mg Every 2 Weeks in Chinese Patients With Advanced and Metastatic Solid Tumors. J Clin Pharmacol 2021;61(8):1045-53.	Absence des résultats d'intérêts
238.	Shimizu T, Seto T, Hirai F, Takenoyama M, Nosaki K, Tsurutani J, et al. Phase 1 study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in Japanese patients with advanced solid tumors. Invest New Drugs 2016;34(3):347-54.	Comparateur inadéquat
239.	Silvestris N, Argenterio A, Natalicchio A, D'Oronzo S, Beretta GD, Acquati S, et al. Antineoplastic dosing in overweight and obese cancer patients: an Associazione Italiana Oncologia Medica	Absence de recommandation

	Référence	Raison d'exclusion
	(AIOM)/Associazione Medici Diabetologi (AMD)/Società Italiana Endocrinologia (SIE)/Società Italiana Farmacologia (SIF) multidisciplinary consensus position paper. ESMO Open 2021;6(3):100153.	concernant les posologies
240.	Smare C, Lakhdari K, Doan J, Posnett J, Johal S. Evaluating Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling Approaches for Use in Cost-Effectiveness Analysis: Estimating and Comparing Survival Outcomes. Pharmacoeconomics 2019;	Comparateur inadéquat
241.	Société française de dermatologie (SFD). Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV. Recommandations et référentiels. 2017.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
242.	Société française de dermatologie. Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV – Plaquette. 2017 (Disponible à : https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Patients-atteints-de-melanome-de-stade-III-inoperable-ou-de-stade-IV-Plaquette)	Absence de recommandation concernant les posologies
243.	Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. Eur J Cancer 2020;128:83-102.	Absence de recommandation concernant les posologies
244.	Stroh M, Winter H, Marchand M, Claret L, Eppler S, Ruppel J, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Atezolizumab in Metastatic Urothelial Carcinoma. Clin Pharmacol Ther 2017;102(2):305-12.	Absence des résultats d'intérêts
245.	Sullivan RJ, Atkins MB, Kirkwood JM, Agarwala SS, Clark JI, Ernstoff MS, et al. An update on the Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumor immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma: version 2.0. Journal for immunotherapy of cancer 2018;6(1):44-.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
246.	Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol 2019;80(1):208-50.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
247.	Szturcz P, Bossi P, Vermorken JB. Systemic treatment in elderly head and neck cancer patients: recommendations for clinical practice. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery 2019;27(2):142-50.	Devis inapproprié (pas un GPC, absence de méthodologie)
248.	Takamoto K, Komori T, Ishida Y, Kambe N, Kabashima K. Up-dosing of nivolumab may induce serious immune-related adverse events. J Eur Acad Dermatol Venereol 2022;36(2):e141-e2.	Devis inapproprié (lettre)
249.	Thana M et Wood LA. What Do International Guidelines Say About First-line Therapy for Clear-cell Metastatic Renal Cell Carcinoma? European Urology Focus 2020;6(1):48-52.	Devis inapproprié (pas un GPC, absence de méthodologie)
250.	Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019. J Natl Compr Canc Netw 2019;17(3):255-89.	Version plus récente disponible déjà incluse
251.	Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. J Clin Oncol 2014;32(10):1020-30.	Réfère aux mêmes résultats qu'une autre publication retenue (Topalian 2019)
252.	Travert C, Cannone P, Greillier L, Tomasini P. [Immunotherapy adaptation in lung cancer during the COVID-19 pandemic]. Rev Mal Respir 2021;38(9):865-72.	Absence des résultats d'intérêt
253.	Vogel A et Martinelli E. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2021;32(6):801-5.	Absence de recommandation concernant les posologies
254.	Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet J, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2018;29(Suppl 4):iv238-iv55.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
255.	Vogel JD, Felder SI, Bhamra AR, Hawkins AT, Langenfeld SJ, Shaffer VO, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer. Dis Colon Rectum 2022;65(2):148-77.	Absence de recommandation concernant les posologies
256.	Wang X, Feng Y, Bajaj G, Gupta M, Agrawal S, Yang A, et al. Quantitative Characterization of the Exposure-Response Relationship for Cancer Immunotherapy: A Case Study of Nivolumab in	Absence des résultats d'intérêt

	Référence	Raison d'exclusion
	Patients With Advanced Melanoma. CPT: pharmacometrics & systems pharmacology 2017;6(1):40-8.	
257.	Watanabe E, Nishida O, Kakihana Y, Odani M, Okamura T, Harada T, Oda S. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Nivolumab in Patients With Sepsis-Induced Immunosuppression: A Multicenter, Open-Label Phase 1/2 Study. Shock 2020;53(6):686-94.	Spécifique à la population japonaise
258.	Wierzbicka M et Napierała J. Updated National Comprehensive Cancer Network guidelines for treatment of head and neck cancers 2010-2017. Otolaryngologia polska = The Polish otolaryngology 2017;71(6):1-6.	N'est pas un GPC. Publication plus récente (2019) disponible.
259.	Wijma S et Tran L. Avelumab in combination with axitinib as a first-line treatment for adult patients with advanced renal cell carcinoma. Diemen : The National Health Care Institute (ZIN, Zorginstituut Nederland); 2020.	Absence de recommandation concernant les posologies
260.	Winquist E, Agbassi C, Meyers BM, Yoo J, Chan KKW. Systemic therapy in the curative treatment of head-and-neck squamous cell cancer: Cancer Care Ontario clinical practice guideline. Curr Oncol 2017;24(2):e157-e62.	Absence de recommandation concernant les posologies
261.	Wong PY, How SH, Hassan R, Abdul Azih MN. Limited doses of immunotherapy use in advanced non-small cell lung cancer elderly patients with ECOG of 2 and high PDL-1 expression. Aging Medicine 2021;4(4):345-9.	Devis inapproprié (rapport de cas)
262.	Wu YL, Planchard D, Lu S, Sun H, Yamamoto N, Kim DW, et al. Pan-Asian adapted Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a CSCO-ESMO initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2019;30(2):171-210.	S'adresse à population asiatique
263.	Xie DY, Ren ZG, Zhou J, Fan J, Gao Q. 2019 Chinese clinical guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: updates and insights. Hepatobiliary Surg Nutr 2020;9(4):452-63.	Absence de recommandation concernant les posologies
264.	Yoo SH, Keam B, Kim M, Kim SH, Kim YJ, Kim TM, et al. Low-dose nivolumab can be effective in non-small cell lung cancer: Alternative option for financial toxicity. ESMO Open 2018;3(5)	Comparateur inadéquat
265.	Zhang J, Cai J, Bello A, Roy A, Sheng J. Model-Based Population Pharmacokinetic Analysis of Nivolumab in Chinese Patients With Previously Treated Advanced Solid Tumors, Including Non-Small Cell Lung Cancer. J Clin Pharmacol 2019;59(10):1415-24.	Spécifique à la population chinoise
266.	Zhang J, Sanghavi K, Shen J, Zhao X, Feng Y, Statkevich P, et al. Population Pharmacokinetics of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Malignancies. CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology 2019;	Comparateur inadéquat
267.	Zhao JJ, Kumarakulasinghe NB, Muthu V, Lee M, Walsh R, Low JL, et al. Low-Dose Nivolumab in Renal Cell Carcinoma: A Real-World Experience. Oncology 2021;99(3):192-202.	Comparateur inadéquat

ANNEXE E

Liste et caractéristiques des documents inclus

Tableau E-1a Liste des documents inclus – GPC et LDC (2020)

Référence	Identification
Alberta Health Services. Systemic Therapy for Unresectable Stage III or Metastatic Cutaneous Melanoma. 2015.	Alberta 2015
Alberta Health Services. Renal Cell Carcinoma. 2017.	Alberta 2017
ACMTS. Dosing and Timing of Immuno-Oncology Drugs. CADTH Technology Review: Optimal Use 360 Report Agence canadienne des médicaments et technologies de la santé; 2019	ACMTS 2019
PGTM. Nivolumab (Opdivo ^{MD}): 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; 2018.	PGTM - nivolumab 2018
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? Programme de gestion thérapeutique des médicaments; 2018.	PGTM – pembrolizumab 2018
Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer JR. Management of Immunotherapy-Related Toxicities. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) National Comprehensive Cancer Network,; 2020. Decembre 16, 2019.	NCCN 2020
Brahmer JR, Govindan R, Anders RA, Antonia SJ, Sagorsky S, Davies MJ, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). Journal for immunotherapy of cancer 2018;6(1):75-.	Brahmer 2018

Tableau E-1b Liste des documents inclus – GPC et LDC (2022)

Référence	Identification
AGA Clinical Practice Guideline on Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma	AGA-2022
Hepatocellular Carcinoma	Alberta-CHC-2021
Merkel Cell Carcinoma	Alberta-Merkel-2021
Renal Cell Carcinoma	Alberta-rénal-2021
Locally Advanced/Metastatic Bladder Cancer	Alberta-vessie-2021
Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. J Clin Oncol 2020;38(33):3947-70.	ASCO-mélanome-2020

Référence	Identification
Gastric Cancer	NCCN-estomac-2022
NSCLC	NCCN-CPNPC-2022
Melanoma : cutaneous	NCCN-mélanome-2022
Esophageal and esophagogastric junction cancers	NCCN-œsophage-2022
Small-cell Lung Cancer	NCCN-CPPC-2022
Robinson AG, Vella ET, Ellis PM, Goffin R, Hanna W, Maziak D, et al. Recommendations for the Treatment of Patients with Clinical Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Endorsement of the 2019 National Institute for Health and Care Excellence Guidance and the 2018 Society for Immunotherapy of Cancer Guidance. 2020.	Ontario-2020
Durvalumab (Imfinzi ^{MC}) – Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?	PGTM-2021
Rectal cancer	NCCN-rectal-2022

Tableau E-2a Liste et caractéristiques des documents inclus – Études primaires (2020)

Référence	Identification	Type d'étude
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;8(12):1383-91.	Abdel-Rahman 2016	RS
El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet 2017;389(10088):2492-502.	El-Khoueiry 2017	ECRNA
Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, Li CH, de Greef R, de Alwis D, Stone JA. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2017;5(1):43.	Freshwater 2017	Modèle mathématique
Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015;372(21):2018-28.	Garon 2015	ECRNA
Gettinger S, Horn L, Jackman D, Spigel D, Antonia S, Hellmann M, et al. Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. J Clin Oncol 2018;36(17):1675-84.	Gettinger 2018	ECRNA

Référence	Identification	Type d'étude
Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2015;33(18):2004-12.	Gettinger 2015	ECRNA
Hamid O, Puzanov I, Dummer R, Schachter J, Daud A, Schadendorf D, et al. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. Eur J Cancer 2017;86:37-45.	Hamid 2017	ECRA
Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu W-J, Kefford R, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. The New England journal of medicine 2013;369(2):134-44.	Hamid 2013	ECRNA
Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. 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.	Herbst 2016	ECRA
Hui R, Garon EB, Goldman JW, Leighi NB, Hellmann MD, Patnaik A, et al. Pembrolizumab as first-line therapy for patients with PD-L1-positive advanced non-small cell lung cancer: a phase 1 trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2017;28(4):874-81.	Hui 2017	ECRNA
Long GV, Tykodi SS, Schneider JG, Garbe C, Gravis G, Rashford M, et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. Ann Oncol 2018;29(11):2208-13.	Long 2018	Modèle mathématique
McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2015;33(18):2013-20.	McDermott 2015	ECRNA
Ogungbenro K, Patel A, Duncombe R, Nuttall R, Clark J, Lorigan P. Dose Rationalization of Pembrolizumab and Nivolumab Using Pharmacokinetic Modeling and Simulation and Cost Analysis. Clinical pharmacology and therapeutics 2018;103(4):582-90.	Ogungbenro 2018	Modèle mathématique
Patnaik A, Kang SP, Rasco D, Papadopoulos KP, Elassaiss-Schaap J, Beeram M, et al. Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 2015;21(19):4286-93.	Patnaik 2015	ECRNA
Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, et al. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. JAMA 2016;315(15):1600-9.	Ribas 2016	ECRA
Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. The Lancet Oncology 2015;16(8):908-18.	Ribas 2015	ECRNA

Référence	Identification	Type d'étude
Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, et al. 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.	Robert 2014	ECRNA
Sanlorenzo M, Vujic I, Daud A, Algazi A, Gubens M, Luna SA, et al. Pembrolizumab Cutaneous Adverse Events and Their Association With Disease Progression. JAMA Dermatol 2015;151(11):1206-12.	Sanlorenzo 2015	Étude de cohortes rétrospective
Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med 2012;366(26):2443-54.	Topalian 2012	ECRNA
Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Five-Year Survival and Correlates Among Patients With Advanced Melanoma, Renal Cell Carcinoma, or Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Nivolumab. JAMA oncology 2019:e192187.	Topalian 2019	ECRNA
Xu C, Chen Y-P, Du X-J, Liu J-Q, Huang C-L, Chen L, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2018;363:k4226.	Xu 2018	RS et méta-analyse
Yamamoto N, Nokihara H, Yamada Y, Shibata T, Tamura Y, Seki Y, et al. Phase I study of Nivolumab, an anti-PD-1 antibody, in patients with malignant solid tumors. Invest New Drugs 2017;35(2):207-16.	Yamamoto 2017	ECRNA
Zhao X, Shen J, Ivaturi V, Gopalakrishnan M, Feng Y, Schmidt BJ, et al. Model-based evaluation of the efficacy and safety of nivolumab once every 4 weeks across multiple tumor types. Annals of Oncology 2020;31(2):302-9.	Zhao 2020	Modèle mathématique
Zhao X, Suryawanshi S, Hruska M, Feng Y, Wang X, Shen J, et al. Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. Ann Oncol 2017;28(8):2002-8.	Zhao 2017	Modèle mathématique

Tableau D-2b Liste et caractéristiques des documents inclus – Études primaires (2022)

Référence	Identification	Type d'étude
Atézolizumab		
Mizugaki H, Yamamoto N, Murakami H, Kenmotsu H, Fujiwara Y, Ishida Y, et al. Phase I dose-finding study of monotherapy with atezolizumab, an engineered immunoglobulin monoclonal antibody targeting PD-L1, in Japanese patients with advanced solid tumors. Invest New Drugs 2016;34(5):596-603.	Mizugaki 2016	ECRNA
Morrissey KM, Marchand M, Patel H, Zhang R, Wu B, Phyllis Chan H, et al. Alternative dosing regimens for atezolizumab: an example of model-informed drug development in the postmarketing setting. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 2019;84(6):1257-67.	Morrissey 2019	Modèle mathématique

Référence	Identification	Type d'étude
Avélumab		
Doi T, Iwasa S, Muro K, Satoh T, Hironaka S, Esaki T, et al. Phase 1 trial of avelumab (anti-PD-L1) in Japanese patients with advanced solid tumors, including dose expansion in patients with gastric or gastroesophageal junction cancer: the JAVELIN Solid Tumor JPN trial. <i>Gastric Cancer</i> 2019;22(4):817-27.	Doi 2019	ECRNA
Heery CR, O'Sullivan-Coyne G, Madan RA, Cordes L, Rajan A, Rauckhorst M, et al. Avelumab for metastatic or locally advanced previously treated solid tumours (JAVELIN Solid Tumor): a phase 1a, multicohort, dose-escalation trial. <i>Lancet Oncol</i> 2017;18(5):587-98.	Heery 2017	ECRNA
Masters JC, Khandelwal A, di Pietro A, Dai H, Brar S. Model-informed drug development supporting the approval of the avelumab flat-dose regimen in patients with advanced renal cell carcinoma. <i>CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol</i> 2022;11(4):458-68.	Masters 2022	Modèle mathématique
Novakovic AM, Wilkins JJ, Dai H, Wade JR, Neuteboom B, Brar S, et al. Changing Body Weight-Based Dosing to a Flat Dose for Avelumab in Metastatic Merkel Cell and Advanced Urothelial Carcinoma. <i>Clin Pharmacol Ther</i> 2020;107(3):588-96.	Novakovic 2020	Modèle mathématique
Wu YL, Cheng Y, Chen H, Tu H, Xu C, Wang Z, et al. Phase I/Ib dose-escalation study of avelumab in Chinese patients with advanced solid tumors. <i>Future Oncol</i> 2022;18(17):2053-62.	Wu 2022	ECRNA
Cemiplimab		
Paccaly AJ, Migden MR, Papadopoulos KP, Yang F, Davis JD, Rippley RK, et al. Fixed Dose of Cemiplimab in Patients with Advanced Malignancies Based on Population Pharmacokinetic Analysis. <i>Adv Ther</i> 2021;38(5):2365-78.	Paccaly 2021	Modèle mathématique
Rischin D, Migden MR, Lim AM, Schmults CD, Khushalani NI, Hughes BGM, et al. Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing. <i>J Immunother Cancer</i> 2020;8(1)	Rischin 2020	ECRNA
Yang F, Paccaly AJ, Rippley RK, Davis JD, DiCioccio AT. Population pharmacokinetic characteristics of cemiplimab in patients with advanced malignancies. <i>J Pharmacokinet Pharmacodyn</i> 2021;48(4):479-94.	Yang 2021	Modèle mathématique
Dostarlimab		
Melhem M, Hanze E, Lu S, Alskär O, Visser S, Gandhi Y. Population pharmacokinetics and exposure-response of anti-programmed cell death protein-1 monoclonal antibody dostarlimab in advanced solid tumours. <i>Br J Clin Pharmacol</i> 2022;	Melhem 2022	Modèle mathématique
Patnaik A, Weiss GJ, Rasco DW, Blaydorn L, Mirabella A, Beeram M, et al. Safety, antitumor activity, and pharmacokinetics of dostarlimab, an anti-PD-1, in patients with advanced solid tumors: a dose-escalation phase 1 trial. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> 2022;89(1):93-103.	Patnaik 2022	ECRNA

Référence	Identification	Type d'étude
Durvalumab		
Baverel PG, Dubois VFS, Jin CY, Zheng Y, Song X, Jin X, et al. Population Pharmacokinetics of Durvalumab in Cancer Patients and Association With Longitudinal Biomarkers of Disease Status. Clin Pharmacol Ther 2018;103(4):631-42.	Baverel 2018	Modèle mathématique
Creelan BC, Yeh TC, Kim SW, Nogami N, Kim DW, Chow LQM, et al. A Phase 1 study of gefitinib combined with durvalumab in EGFR TKI-naïve patients with EGFR mutation-positive locally advanced/metastatic non-small-cell lung cancer. Br J Cancer 2021;124(2):383-90.	Creelan 2021	ECRNA
Denault MH, Kuang S, Shokoohi A, Leung B, Liu M, Berthelet E, et al. Comparison of 2-Weekly Versus 4-Weekly Durvalumab Consolidation for Locally Advanced NSCLC Treated With Chemoradiotherapy: A Brief Report. JTO Clin Res Rep 2022;3(5):100316.	Denault 2022	Étude de cohortes rétrospective
Fujiwara Y, Iguchi H, Yamamoto N, Hayama M, Nii M, Ueda S, et al. Tolerability and efficacy of durvalumab in Japanese patients with advanced solid tumors. Cancer Sci 2019;110(5):1715-23.	Fujiwara 2019	ECRNA
Hijmering-Kappelle LBM, Hiltermann TJN, Bensch F. Safety and Efficacy of Extended Interval Dosing for Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer During the COVID-19 Pandemic. Clin Lung Cancer 2022;23(2):143-50.	Hijmering-Kappelle 2022	Étude de cohortes rétrospective
Joshi K, Muhith A, Obeid M, Milner-Watts C, Yousaf N, Popat S, et al. Safety monitoring of two and four-weekly adjuvant durvalumab for patients with stage III NSCLC: implications for the COVID-19 pandemic and beyond. Lung Cancer 2021;156:147-50.	Joshi 2021	Étude de cohortes rétrospective
Ogasawara K, Newhall K, Maxwell SE, Dell'Arima J, Komashko V, Kilavuz N, et al. Population Pharmacokinetics of an Anti-PD-L1 Antibody, Durvalumab in Patients with Hematologic Malignancies. Clin Pharmacokinet 2020;59(2):217-27.	Ogasawara 2020	Modèle mathématique
Nivolumab		
Bei D, Osawa M, Uemura S, Ohno T, Gobburu J, Roy A, Hasegawa M. Benefit-risk assessment of nivolumab 240 mg flat dose relative to 3 mg/kg Q2W regimen in Japanese patients with advanced cancers. Cancer Sci 2020;111(2):528-35.	Bei 2020	Modèle mathématique
Bi Y, Liu J, Furmanski B, Zhao H, Yu J, Osgood C, et al. Model-informed drug development approach supporting approval of the 4-week (Q4W) dosing schedule for nivolumab (Opdivo) across multiple indications: a regulatory perspective. Ann Oncol 2019;30(4):644-51.	Bi 2019	
Hamuro L, Hu Z, Passarelli J, Barcomb H, Zhang J, Goldstein S, et al. Exposure-Response Analysis to Support Nivolumab Once Every 4 Weeks Dosing in Combination with Cabozantinib in Renal Cell Carcinoma. Clin Cancer Res 2022;28(8):1603-13.	Hamuro 2022	Modèle mathématique
Hijmering-Kappelle LBM, Hiltermann TJN, Bensch F. Safety and Efficacy of Extended Interval Dosing for Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer During the COVID-19 Pandemic. Clin Lung Cancer 2022;23(2):143-50.	Hijmering-Kappelle 2022	Étude de cohortes rétrospective

Référence	Identification	Type d'étude
Ma Y, Fang W, Zhang Y, Yang Y, Hong S, Zhao Y, et al. A Phase I/II Open-Label Study of Nivolumab in Previously Treated Advanced or Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma and Other Solid Tumors. <i>Oncologist</i> 2019;24(7):891-e431.	Ma 2019	ECRNa
Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. <i>Journal of clinical oncology</i> 2015;33(13):1430.	Motzer 2015	ECRA
Kato R, Ikarashi D, Matsuura T, Maekawa S, Kato Y, Kanehira M, et al. Analyses of Nivolumab Exposure and Clinical Safety Between 3-mg/kg Dosing and 240-mg Flat Dosing in Asian Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma in the Real-World Clinical Setting. <i>Transl Oncol</i> 2020;13(6):100771.	Kato 2020	Étude de cohortes rétrospective
Sanghavi K, Vuppala P, Ivaturi V, Hamuro L, Roy A, Suryawanshi S. Nivolumab exposure-response analysis for adjuvant treatment of melanoma supporting a change in posology. <i>CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol</i> 2021;10(7):748-59.	Sanghavi 2021	Modèle mathématique
Wang X, Ludwig EA, Passarelli J, Bello A, Roy A, Hruska MW. Population Pharmacokinetics and Exposure - Safety Analyses of Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. <i>J Clin Pharmacol</i> 2019;59(3):364-73.	Wang 2019	Modèle mathématique
Pembrolizumab		
Gadgeel SM, Stevenson JP, Langer CJ, Gandhi L, Borghaei H, Patnaik A, et al. Pembrolizumab and platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer: Phase 1 cohorts from the KEYNOTE-021 study. <i>Lung Cancer</i> 2018;125:273-81.	Gadgeel 2018	ECRA
Hijmering-Kappelle LBM, Hiltermann TJN, Bensch F. Safety and Efficacy of Extended Interval Dosing for Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer During the COVID-19 Pandemic. <i>Clin Lung Cancer</i> 2022;23(2):143-50.	Hijmering-Kappelle 2022	Étude de cohortes rétrospective
Loi S, Giobbie-Hurder A, Gombos A, Bachelot T, Curigliano G, Campone M, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab in trastuzumab-resistant, advanced, HER2-positive breast cancer (PANACEA): a single-arm, multicentre, phase 1b-2 trial. <i>The Lancet Oncology</i> 2019;20(3):371-82.	Loi 2019	ECRNa
Ma Y, Fang W, Zhang Y, Yang Y, Hong S, Zhao Y, et al. KEYNOTE-032: A Randomized Phase I Study of Pembrolizumab in Chinese Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Oncologist</i> 2020;25(8):650-e1145.	Ma 2020	ECRA
Rowe M, Eastlake L, Norris T, Farley T, Talbot T. A Multicentre Retrospective Analysis of Toxicity in 6-weekly Versus 3-weekly Pembrolizumab. <i>J Immunother</i> 2021;44(4):175-8.	Rowe 2021	Étude de cohortes rétrospective

ANNEXE F

Évaluation de la qualité méthodologique

Tableau F-1 Évaluation des revues systématiques – Grille R-AMSTAR détaillée

Évaluateurs	Abdel-Rahman <i>et al.</i> 2016		Xu <i>et al.</i> 2018	
	1	2	1	2
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	3	2	4	4
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	1	1	4	3
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?	2	3	4	4
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	3	3	2	2
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	1	3	1	3
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	4	4	1	1
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	1	2	3	2
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	2	3	2	3
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	4	4	4	4
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	3	3	2	2
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	2	2	3	4
Total (max. 44)	26	30	30	32
Pourcentage moyen	63,6%		70,4%	
Évaluation de la qualité méthodologique	Moyenne		Moyenne	

Tableau F-2a Évaluation des articles scientifiques avec l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC)

Auteurs	El-Khoueiry <i>et al.</i> (2017)		Garon <i>et al.</i> (2015)		Gettinger <i>et al.</i> (2015)		Gettinger <i>et al.</i> (2018)		Hamid <i>et al.</i> (2013)		Hamid <i>et al.</i> (2017)	
Plan d'étude	ECRNA		ECRNA		ECRNA		ECRNA		ECRNA		ECRA	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Forte	Forte	Modérée	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Modérée	Forte	Forte	Forte
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Modérée
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Modérée	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Forte	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Forte	Modérée	Modérée	Forte
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée
7. Justesse de la conservation et du suivi	Modérée	Modérée	Faible	Modérée	Forte	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Forte
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Faible	Faible	Modérée	Modérée	Faible	Faible	Faible	Faible	Modérée	Modérée	Forte	Forte
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Faible	Faible	Modérée	Modérée	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Modérée	Forte	Forte
10. Justesse de la conduite éthique	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Forte
12. Puissance et taille de l'échantillon	Faible	Faible	Modérée	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Forte
13. Possibilité de généralisation des résultats	Modérée	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Modérée
14. Faisabilité et mise en oeuvre	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
Évaluation de la qualité méthodologique	Faible		Moyenne		Moyenne		Moyenne		Moyenne		Élevée	

Tableau F-2b Évaluation des articles scientifiques avec l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC)

Auteurs	Herbst <i>et al.</i> (2016)		Hui <i>et al.</i> (2017)		McDermott <i>et al.</i> (2015)		Patnaik <i>et al.</i> (2015)		Ribas <i>et al.</i> (2015)		Ribas <i>et al.</i> (2016)	
Plan d'étude	ECRA		ECRA		ECRNA		ECRA		ECRA		ECRNA	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Forte	Forte	Modérée	Forte	Forte	Forte	Modérée	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	Forte	Modérée	Forte	Forte	Faible	Modérée	Forte	Forte	Forte	Modérée	Faible	Modérée
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Modérée	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Modérée	Forte	Modérée	Modérée
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée
7. Justesse de la conservation et du suivi	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Forte	Modérée	Faible	Modérée	Forte	Forte	Faible	Modérée
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Forte	Forte	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Forte	Forte	Faible	Faible
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Forte	Forte	Forte	Forte	Faible	Faible	Modérée	Forte	Forte	Forte	Faible	Modérée
10. Justesse de la conduite éthique	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	Forte	Forte	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Forte	Modérée	Modérée
12. Puissance et taille de l'échantillon	Forte	Forte	Faible	Modérée	Faible	Faible	Faible	Faible	Modérée	Forte	Faible	Modérée
13. Possibilité de généralisation des résultats	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Modérée
14. Faisabilité et mise en oeuvre	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Modérée	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
Évaluation de la qualité méthodologique	Élevée		Moyenne		Faible		Moyenne		Élevée		Moyenne	

Tableau F-2c Évaluation des articles scientifiques avec l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC)

Auteurs	Robert <i>et al.</i> (2014)		Sanlorenzo <i>et al.</i> (2015)		Topalian <i>et al.</i> (2012)		Topalian <i>et al.</i> (2019)		Yamamoto <i>et al.</i> (2017)	
Plan d'étude	ECRA		Cohortes		ECRNA		ECRNA		ECRNA	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Modérée	Forte	Modérée	Modérée	Forte	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Modérée
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	Forte	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Modérée
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Forte	Forte	Modérée	Modérée	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Modérée	Modérée	Faible	Faible	Modérée	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Modérée
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Forte	Forte	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée
7. Justesse de la conservation et du suivi	Moyenne	Forte	Faible	Modérée	Forte	Forte	Modérée	Forte	Forte	Modérée
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Forte	Modérée	Modérée	Forte	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Forte	Forte	Faible	Modérée	Faible	Faible	Faible	Modérée	Faible	Faible
10. Justesse de la conduite éthique	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	Forte	Forte	Modérée	Forte	Forte	Forte	Modérée	Forte	Faible	Modérée
12. Puissance et taille de l'échantillon	Forte	Modérée	Forte	Forte	Modérée	Modérée	Faible	Forte	Faible	Modérée
13. Possibilité de généralisation des résultats	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Faible	Modérée
14. Faisabilité et mise en oeuvre	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Modérée	Forte
Évaluation de la qualité méthodologique	Moyenne		Moyenne		Moyenne		Moyenne		Faible	

Tableau F-2d Évaluation des articles scientifiques avec l’outil d’évaluation critique d’une étude analytique de l’Agence de la santé publique du Canada (ASPC) (2022)

Auteurs	[Rowe <i>et al.</i> , 2021]		[Hijmering-Kappelle <i>et al.</i> , 2022]		[Ma <i>et al.</i> , 2019]		[Kato <i>et al.</i> , 2020]		[Denault <i>et al.</i> , 2022]		[Loi <i>et al.</i> , 2019]	
Plan d'étude	Cohortes rétrospective		Cohortes rétrospective		ECRNA		Cohortes rétrospective		Cohortes rétrospective		ECRNA	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Forte	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Forte	Modérée	Forte
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Faible	Faible	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Forte	Forte	Forte	Modérée	Forte	Forte	Forte	Forte	Faible	Faible	Forte	Forte
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Forte	Forte	Forte	Modérée	Forte	Forte	Forte	Forte	Modérée	Modérée	Forte	Forte
7. Justesse de la conservation et du suivi	Modérée	Faible	Forte	Faible	Faible	Forte	Faible	Forte	Faible	Faible	Faible	Faible
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Modérée	Modérée	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Modérée	Faible	Faible
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Forte	Forte	Faible	Faible
10. Justesse de la conduite éthique	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Forte	Faible	Forte	Forte	Forte
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	Modérée	Forte	Modérée	Forte	Faible	Faible	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
12. Puissance et taille de l'échantillon	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Faible	Modérée	Modérée	Faible	Modérée	Faible	Modérée
13. Possibilité de généralisation des résultats	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Modérée	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Modérée	Modérée
14. Faisabilité et mise en oeuvre	Modérée	Modérée	Forte	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Forte	Forte	Modérée
Évaluation de la qualité méthodologique	Moyenne		Moyenne		Faible		Moyenne		Faible		Moyenne	

Auteurs	[Ma et al., 2020]		[Rischin et al., 2020]		[Fujiwara et al., 2019]		[Joshi et al., 2021]		[Creelan et al., 2021]	
Plan d'étude	ECRA		ECRNA		ECRNA		Cohortes rétrospective		ECRNA	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Modérée	Modérée	Forte	Forte	Modérée	Forte	Modérée	Modérée	Forte	Forte
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Faible	Modérée	Modérée
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Forte	Forte	Forte	Forte	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Forte	Forte
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Modérée	Modérée	Forte	Forte	Forte
7. Justesse de la conservation et du suivi	Faible	Faible	Faible	Faible	Modérée	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Faible	Forte	Modérée
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Forte	Modérée	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
10. Justesse de la conduite éthique	Faible	Faible	Forte	Forte	Faible	Forte	Forte	Forte	Faible	Forte
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	Faible	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Faible	Forte	Modérée
12. Puissance et taille de l'échantillon	Faible	Faible	Modérée	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
13. Possibilité de généralisation des résultats	Modérée	Modérée	Forte	Forte	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
14. Faisabilité et mise en oeuvre	Modérée	Modérée	Forte	Forte	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
Évaluation de la qualité méthodologique	Faible		Moyenne		Moyenne		Faible		Moyenne	

Auteurs	[Patnaik <i>et al.</i> , 2022]		[Doi <i>et al.</i> , 2019]		[Heery <i>et al.</i> , 2017]		[Mizugaki <i>et al.</i> , 2016]		[Motzer <i>et al.</i> , 2015]		[Wu <i>et al.</i> , 2022]	
Plan d'étude	ECRNA		ECRNA		ECRNA		ECRNA		ECRA		ECRNA	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Forte	Modérée	Modérée
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	Modérée	Modérée	Faible	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Forte	Modérée	Modérée
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Modérée	Forte	Forte
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Forte	Faible	Faible	Faible
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Modérée	Forte	Forte
7. Justesse de la conservation et du suivi	Faible	Faible	Faible	Modérée	Modérée	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Modérée	Faible
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Modérée	Modérée	Forte	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Modérée	Faible	Faible	Modérée	Modérée	Faible	Modérée
10. Justesse de la conduite éthique	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Forte	Faible	Forte	Faible	Forte	Faible	Forte
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
12. Puissance et taille de l'échantillon	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	n.e.	Faible	Faible
13. Possibilité de généralisation des résultats	Modérée	Modérée	Modérée	Faible	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	n.e.	Faible	Faible
14. Faisabilité et mise en oeuvre	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
Évaluation de la qualité méthodologique	Moyenne		Faible		Moyenne		Faible		Moyenne		Moyenne	

Tableau F-3a Évaluation des guides de pratique clinique - Grille AGREE-II détaillée (2020)

	Alberta 2015		Alberta 2017		ACMTS 2019		NCCN 2020		PGTM – nivolumab 2018		PGTM – pembrolizumab 2018		Brahmer 2018	
ÉVALUATEURS	1	2	1	2	1	1	1	2	2	2	1	2	1	2
1. Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement.	4	7	1	4	2	2	5	7	5	5	7	7	5	7
2. La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement.	6	7	4	7	7	7	7	7	7	7	7	7	2	1
3. La population à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement.	7	7	5	2	7	7	7	5	7	7	7	7	7	3
4. Le groupe de travail ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés.	1	2	1	2	7	7	6	6	7	7	2	4	7	6
5. Les opinions et les préférences de la population cible ont été identifiées.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6. Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis.	1	3	1	3	1	1	7	7	1	1	7	7	4	7
7. Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher les preuves scientifiques.	7	7	4	4	7	7	7	7	6	6	5	5	2	2
8. Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits.	4	1	7	3	7	7	7	7	7	7	7	7	3	3
9. Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies.	2	1	2	1	6	6	3	1	2	2	6	3	2	1
10. Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites.	2	2	2	2	1	1	3	3	3	3	1	1	4	3
11. Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en termes de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations.	3	5	5	7	7	7	3	7	7	7	7	7	7	7
12. Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent.	1	4	3	5	7	7	6	7	7	7	6	7	6	7
13. La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication.	4	1	4	1	4	4	4	1	5	5	2	2	4	1
14. Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite.	7	7	7	7	2	2	1	3	1	1	1	1	7	7
15. Les recommandations sont précises et sans ambiguïté.	5	5	5	6	6	6	5	7	7	7	5	7	6	7
16. Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées.	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	6	7	7	7
17. Les recommandations clés sont facilement identifiables.	7	7	7	7	7	7	3	5	7	7	1	1	7	7
18. La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	2	1	1

	Alberta 2015		Alberta 2017		ACMTS 2019		NCCN 2020		PGTM – nivolumab 2018		PGTM – pembrolizumab 2018		Brahmer 2018	
ÉVALUATEURS	1	2	1	2	1	1	1	2	2	2	1	2	1	2
19. La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique.	3	2	3	1	3	3	3	3	1	1	1	1	3	6
20. Les répercussions potentielles sur les ressources de l'application des recommandations ont été examinées.	1	1	1	1	6	6	1	1	7	7	1	1	1	1
21. La RPC propose des critères de suivi et de vérification.	1	1	1	7	1	1	1	1	1	1	1	1	5	7
22. Le point de vue des organismes de financement n'a pas influencé le contenu de la RPC.	7	7	5,2	7	1	1	7	7	1	1	3,8	1	7	7
23. Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés.	3	1	3	1	3	3	7	4	1	1	1	1	6	4
Score total (/161)	85	87	81	87	101	101	102	105	99	99	89	88	104	103
Qualité générale du guide (1 à 7)	4	5	4	5	6	6	5	6	6	6	5	5	6	6
Recommandation de l'utilisation du guide	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI

Tableau F-4a Évaluation des guides de pratique clinique - Sommaire de la grille AGREE-II (2020)

	Alberta 2015				Alberta 2017				ACMTS 2019				NCCN 2020			
Évaluateurs	1	2	T*	%†	1	2	T*	%†	1	2	T*	%†	1	2	T*	%†
Dimensions			T*	%†			T*	%†			T*	%†			T*	%†
Champ d'application et objectifs (/21)	17	21	38	88,9	10	13	23	47,2	21	21	42	100,0	14	11	25	52,8
Participation des groupes concernés (/21)	3	6	9	8,3	3	6	9	8,3	10	12	22	44,4	12	14	26	55,6
Rigueur du processus d'élaboration du guide (/56)	30	28	58	43,8	34	30	64	50,0	35	33	68	54,2	35	31	66	52,1
Clarté et présentation (/21)	19	19	38	88,9	19	20	39	91,7	12	15	27	58,3	20	21	41	97,2
Applicabilité (/28)	6	5	11	6,3	6	10	16	16,7	6	5	11	6,3	10	15	25	35,4
Indépendance éditoriale (/14)	10	8	18	58,3	8,2	8	16,2	50,8	4,8	2	6,8	11,7	13	11	24	83,3
Total (/161)	85	87	172	-	80,2	87	167,2	-	88,8	88	176,8	-	104	103	207	-
Score global**	45,7 %				43,9 %				47,4%				58,3 %			
Recommandation de l'utilisation du guide	OUI				OUI				OUI				OUI			

Tableau F-4b Évaluation des guides de pratique clinique - Sommaire de la grille AGREE-II (suite) (2020)

	PGTM – nivolumab 2018				PGTM – pembrolizumab 2018				Brahmer 2018			
Évaluateurs	1	2	T*	%†	1	2	T*	%†	1	2	T*	%†
Dimensions			T*	%†			T*	%†			T*	%†
Champ d'application et objectifs (/21)	16	19	35	80,6	16	19	35	80,6	19	19	38	88,9
Participation des groupes concernés (/21)	9	9	18	33,3	9	9	18	33,3	14	14	28	61,1
Rigueur du processus d'élaboration du guide (/56)	41	38	79	65,6	41	38	79	65,6	34	36	70	56,3
Clarté et présentation (/21)	20	21	41	97,2	20	21	41	97,2	15	19	34	77,8
Applicabilité (/28)	11	10	21	27,1	11	10	21	27,1	6	6	12	8,3
Indépendance éditoriale (/14)	4	2	6	8,3	4	2	6	8,3	14	11	25	87,5
Total (/161)	101	99	200	-	101	99	200	-	102	105	207	-
Score global**	55,8%				55,8%				58,3 %			
Recommandation de l'utilisation du guide	OUI				OUI				OUI			

* Score total évaluateurs 1 et 2

** Score moyen global et corrigé (%) (Le score minimal pour chaque thème de l'évaluation a été soustrait du score final et du score maximal pour calculer le score final corrigé)

† Score moyen corrigé (%)

Tableau F-5a Évaluation des GPC – Grille AGREE-II GRS (2022)

Guides	AGA-2022		Alberta-CHC-2021		Alberta-Merkel-2021		Alberta-rénal-2021		Alberta-vessie-2021		ASCO-mélanome-2020		NCCN-2022 ¹		Ontario-2020		PGTM-2021	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	1	1	2	2	2	1	2
Processus d'élaboration des recommandations 1. Évaluer la qualité globale des méthodes de développement des lignes directrices																		
- Les parties prenantes appropriées ont-elles été impliquées dans le développement de ce guide? - La base de preuve a-t-elle été développée de façon systématique? - Les recommandations sont-elles cohérentes avec la littérature?	6	6	7	5	7	6	5	5	5	6	5	7	6	7	6	6	6	6
Style de présentation 2. Évaluer la qualité globale de la présentation des lignes directrices																		
- Le guide est-il bien organisé? - Les recommandations sont-elles faciles à trouver?	7	7	7	5	6	5	6	5	6	5	7	7	7	6	7	5	7	6
Intégralité de l'information rapportée 3. Évaluer si l'information rapportée est complète																		
- Le processus de développement du guide est-il transparent et reproductible? - L'information nécessaire à la prise de décision est-elle complète?	7	6	4	5	4	6	4	6	5	6	5	7	7	6	6	6	5	6
Validité clinique 4. Évaluer la qualité globale des recommandations du guide																		
- Les recommandations sont-elles valables, d'un point de vue clinique? - Les recommandations sont-elles appropriées pour les patients visés?	7	7	6	5	6	5	6	5	6	5	7	7	7	7	6	6	5	6
Total (/28 points)	27	26	24	20	23	22	24	21	22	22	24	28	27	26	25	23	23	24
Évaluation globale																		
1. Évaluer la qualité générale du guide de pratique clinique	7	6	6	5	6	5	5	5	5	5	6	6	7	6	5	6	6	6
2. Recommandation de l'utilisation du guide pour la pratique	7	6	7	5	7	5	6	5	7	5	7	7	7	7	6	6	7	6
3. Recommandation de l'utilisation du guide dans mes décisions professionnelles	7	7	7	6	7	6	6	6	6	6	7	7	7	7	6	6	7	6
Total évaluation globale	21	19	20	16	20	16	17	16	18	16	20	20	21	20	17	18	20	18
Grand total	48	45	44	36	43	38	41	37	40	38	44	48	48	46	42	41	43	42
	46,5/49 (94,9 %)		40/49 (81,6 %)		40,5/49 (82,7 %)		39/49 (79,6 %)		39/49 (79,6 %)		46/49 (93,9 %)		47/49 (95,9 %)		41,5/49 (84,7 %)		42,5/49 (86,7 %)	

¹. La méthodologie est la même pour les 6 GPC du NCCN publiés en 2022 et inclus dans ces travaux.

ANNEXE G

Tableaux d'extractions des informations provenant des documents retenus

Tableau G-1a Efficacité et innocuité de l'atézolizumab selon différentes doses

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
						10 mg/kg	15 mg/kg	20 mg/kg	Effet (IC à 95 %) Valeur de p (20 mg/kg vs 10 mg/kg)
Mizugaki, 2016, Japon (septembre à décembre 2015)	ECRNA (étude ouverte d'escalade de dose de phase I)	Âge médian (étendue) 51 ans (41-69) Sexe 3F/3H Poids : n.d. Types de cancer : - CPNPC (n=3) - Mélanome (n=1) - Cancer du pancréas (n=1) - Cancer du thymus (n=1) Critères d'inclusion : - Adultes âgés de ≥ 20 ans - ECOG 0 ou 1 - tumeur solide – cancer avancé ou récurrent réfractaire au traitement standard ou pour lequel aucun standard n'existe - Espérance de vie ≥ 12 semaines - Moelle osseuse adéquate - fonction rénale, hépatique normale	n = 6 (n = 3 dans chaque groupe)	Atezolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines (durée de traitement médiane 53,9 semaines, étendue 13,1 à 61,1 semaines) Atezolizumab 20 mg/kg toutes les 3 semaines (durée de traitement médiane 56,1 semaines, étendue 12,1 à 56,9 semaines) Sévérité des effets indésirables selon l'échelle du NCI CTCAE, version 4.03 Mesure des lésions tumorales avec RECIST version 1.1	Taux d'effets indésirables				
					Rash (grade 1)	2/3 (67%)	-	1/3 (33 %)	p = 1,00*
					Rash (grade 2)	0/3 (0 %)	-	0/3 (0 %)	p = 0,00*
					Augmentation des AST (grade 1)	1/3 (33 %)	-	1/3 (33 %)	p = 1,00*
					Augmentation des AST (grade 2)	0/3 (0 %)	-	0/3 (0 %)	p = 0,00*
					Augmentation des ALT (grade 1)	1/3 (33 %)	-	1/3 (33 %)	p = 1,00*
					Augmentation des ALT (grade 2)	0/3 (0 %)	-	0/3 (0 %)	p = 0,00*
					Augmentation PAL (grade 1)	0/3 (0 %)	-	1/3 (33 %)	p = 1,00*
					Augmentation PAL (grade 2)	1/3 (33 %)	-	0/3 (0 %)	p = 1,00*
					Céphalées (grade 1)	2/3 (67%)	-	0/3 (0 %)	p = 0,40*
					Céphalées (grade 2)	0/3 (0 %)	-	0/3 (0 %)	p = 0,00*
					Taux d'effets indésirables liés au traitement ayant mené à l'arrêt du traitement	2/3 (67 %)	-	1/3 (33 %)	p = 1,00*
					Meilleure réponse globale au traitement				
					Maladie stable	3/3 (100 %)	-	3/3 (100 %)	p = 1,00*
					Taux de survie sans progression > 12 mois	2/3 (67 %)	-	1/3 (33 %)	p = 1,00*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
						10 mg/kg	15 mg/kg	20 mg/kg	Effet (IC à 95 %) Valeur de p (20 mg/kg vs 10 mg/kg)
		Critères d'exclusion : - Antécédent de thérapie anti-PD1-PDL-1 ou anti CTLA-4 - maladie autoimmune - pneumonie interstitielle - fibrose pulmonaire - condition médicale sévère (maladie cardiaque sévère, diabète mal contrôlé, infection active) - hépatite B ou C - VIH - effusion péricardique ou pleurale requérant drainage - tumeur primaire du système nerveux central - métastases symptomatiques du système nerveux central							
Morrissey, 2019	Étude de modélisation (à partir de données de 5 études cliniques)	Types de cancers : - CPNPC - carcinome urothélial - cancer du sein triple négatif localement avancé ou métastatique (jamais traité) Patients simulés : Sexe : Ratio 1 :1 H/F Poids : 85 kg (hommes) et 64 kg (femmes) Albumine : 40 g/L	Pour les simulations pharmacocinétiques : simulation de 500 patients virtuels par dose d'atézolizumab	Atézolizumab 10, 15, 20 mg/kg toutes les 3 semaines	Taux effets indésirables (tirés de l'étude PCD4989g)	35/36 (97,2 %)	232/236 (98,3 %)	145/146 (99,3 %)	p = 0,36*
					Avec issue mortelle	1/36 (2,8 %)	3/236 (1,3 %)	2/146 (1,4 %)	p = 0,49*
				Atézolizumab 1200 mg toutes les 3 semaines	Sérieux	20/36 (55,6 %)	115/236 (48,7 %)	65/146 (44,5 %)	p = 0,27*
					Sérieux et menant à l'arrêt du traitement	2/36 (5,6 %)	9/236 (3,8 %)	4/146 (2,7 %)	p = 0,34*
				Atézolizumab 840 mg mg toutes les 2 semaines (en combinaison avec nab-paclitaxel)	Sérieux et menant à pause du traitement	7/36 (19,4 %)	41/236 (17,4 %)	22/146 (15,1 %)	p = 0,61*
					menant à l'arrêt du traitement	2/36 (5,6 %)	16/236 (6,8 %)	7/146 (4,8 %)	p = 1,00*
					menant à pause du traitement	13/36 (36,1 %)	66/236 (28 %)	33/146 (22,6 %)	p = 0,13*
					Lié au traitement	31/36 (86,1 %)	174/236 (73,7 %)	110/146 (75,3 %)	p = 0,19*
					Lié au traitement et menant à l'arrêt du traitement	1/36 (2,8 %)	11/236 (4,7 %)	3/146 (2,1 %)	p = 1,00*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats			
						10 mg/kg	15 mg/kg	20 mg/kg	Effet (IC à 95 %) Valeur de p (20 mg/kg vs 10 mg/kg)
		Taille tumorale : 63 mm			Lié au traitement et menant à pause du traitement	4/36 (11,1 %)	27/236 (11,4 %)	17/146 (11,6 %)	p = 1,00*

Abréviations : ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; ECRNA : Étude comparative à répartition non aléatoire; PAL : phosphatase alcaline ; CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules ; CTCAE : National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events ; n.d. : non disponible ; RRI : risque relatif instantané. *Valeur de p calculée à partir de <https://www.medcalc.org/calc/fisher.php>.

Tableau G-1b Innocuité de l'atézolizumab à dose fixe comparativement à dose selon le poids

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						20 mg/kg	1200 mg q3semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Morrissey, 2019	Étude de modélisation (à partir de données de 5 études cliniques)	Types de cancers : - CPNPC - carcinome urothélial - cancer du sein triple négatif localement avancé ou métastatique (jamais traité) Patients simulés : Sexe : Ratio 1 :1 H/F Poids : 85 kg (hommes) et 64 kg (femmes) Albumine : 40 g/L Taille tumorale : 63 mm	Pour les simulations pharmacocinétiques : simulation de 500 patients virtuels par dose d'atézolizumab	Atézolizumab 10, 15, 20 mg/kg toutes les 3 semaines Atézolizumab 1200 mg toutes les 3 semaines Atézolizumab 840 mg toutes les 2 semaines (en combinaison avec nab-paclitaxel)	Taux effets indésirables (tirés de l'étude PCD4989g)	145/146 (99,3 %)	225/228 (98,7 %)	p = 1,00*
					Avec issue mortelle	2/146 (1,4 %)	7/228 (3,1 %)	p = 0,49*
					Sérieux	65/146 (44,5%)	103/228 (45,2 %)	p = 0,92*
					Sérieux et menant à l'arrêt du traitement	4/146 (2,7 %)	8/228 (3,5 %)	p = 0,77*
					Sérieux et menant à pause du traitement	22/146 (15,1%)	41/228 (18 %)	p = 0,48*
					Menant à l'arrêt du traitement	7/146 (4,8 %)	10/228 (4,4 %)	p = 1,00*
					Menant à pause du traitement	33/146 (22,6 %)	69/228 (30,3 %)	p = 0,12 *
					Lié au traitement	110/146 (75,3 %)	141/228 (61,8 %)	p = 0,0069*
					Lié au traitement et menant à l'arrêt du traitement	3/146 (2,1 %)	5/228 (2,2 %)	p = 1,00*
					Lié au traitement et menant à pause du traitement	17/146 (11,6 %)	25/228 (11 %)	p = 0,87*

Tableau G-1c Paramètres pharmacocinétiques de l'atézolizumab extraits des publications incluses

Dose	Auteur principal, année	Nombre de patients	T 1/2 (jours)	C _{min1} * (mcg/ml)	C _{max 1} * (mcg/ml)	C _{minéq} * (mcg/ml)	C _{maxéq} * (mcg/ml)	ASC 0-dernière concentration (mcg.jour/mL) *
1200 mg toutes les 3 semaines	Morrissey, 2019 ¹	n = 500 patients simulés		85 (55–133)	403 (274–581)	194 (89–383)	610 (414–891)	2115 (1264–3507) ²
10 mg/kg toutes les 3 semaines	Mizugaki, 2016	n = 3	11,6 (8,51 %)		219 (10,3 %)			2290 (4,49 %)
20 mg/kg toutes les 3 semaines	Mizugaki, 2016	n = 3	13 (10,2 %)		534 (9,14 %)			6610 (10,4 %)
20 mg/kg toutes les 3 semaines	Morrissey, 2019 ¹	n = 500 patients simulés		107 (70–149)	501 (378–665)	238 (115–443)	753 (544–1038)	2596 (1592–4140) ²
840 mg toutes les 2 semaines	Morrissey, 2019 ¹	n = 500 patients simulés		74 (48–116)	281 (187–420)	226 (118–426)	517 (334–801)	2188 (1336–3733) ²
1680 mg toutes les 4 semaines	Morrissey, 2019 ¹	n = 500 patients simulés		97 (58–159)	563 (379–822)	182 (87–369)	759 (514–1106)	2217 (1357–3705) ²

*Moyenne géométrique (% coefficient de variation ou IC à 90 %) ou moyenne ± écart-type.

¹ Ces données ont été simulées à l'aide d'un modèle mathématique.

² Aire sous la courbe par semaine.

ASC : Aire sous la courbe; C_{max1} : concentration maximale prédite par modélisation après une dose de pembrolizumab; C_{minéq}, C_{maxéq} : concentration prédite par modélisation minimale et maximale (respectivement) à l'état d'équilibre; IC : intervalle de confiance ; t ½ : demi-vie d'élimination.

Tableau G-2a Efficacité et innocuité de l'avélumab à des doses allant de 3 mg/kg à 20 mg/kg

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats				
						3 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg	Effet (IC à 95 %) Valeur de p (10 mg/kg vs 3 mg/kg)	Effet (IC à 95 %) Valeur de p (20 mg/kg vs 10 mg/kg)
Doi, 2019, Japon	ECRNA (étude ouverte multicentrique de phase 1 – escalade de dose ¹ et expansion de dose)	Âge médian : 46 à 67 ans (étendue de 30 à 74 ans) Sexe 7F/10H Poids : n.d. Types de cancers (lieu du site primaire) : - sein (n = 1) - choroïde (n = 1) - colon (n = 1) - œsophage (n = 1) - poumon (n = 3) - cavité nasale (n = 1) - rectum (n = 1) - peau (n = 2) - intestin grêle (n = 1) - estomac (n = 5) Critères d'inclusion : - tumeur solide localement avancée ou métastatique pour laquelle il n'y a pas de traitement standard ou le traitement standard a échoué ≥ 20 ans - ECOG 0 ou 1 - Espérance de vie ≥ 3 mois - fonctions rénale, hématologique, hépatique adéquates Critères d'exclusion : - métastases au système nerveux central - thérapie antérieure avec anti-PD1/PDL1 ou inhibiteur du point de contrôle	n = 17	Avélumab 3 mg/kg IV toutes les 2 semaines (n = 5) Avélumab 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines (n = 6) Avélumab 20 mg/kg IV toutes les 2 semaines (n = 6) Prémédication avec diphenhydramine 25–50 mg et acétaminophène 650 mg 30–60 min avant la perfusion d'avelumab Sévérité des effets indésirables selon l'échelle du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE, version 4) Réponse clinique selon RECIST version 1.1 et critères modifiés pour la réponse liée à l'immunité	Taux d'effets indésirables	3/5 (60 %)	5/6 (83,3%)	3/6 (50 %)	p = 0,55*	p = 0,55*
					Rash maculopapulaire	2/5 (40 %)	1/6 (16,7 %)	1/6 (16,7 %)	p = 0,55*	p = 1,00*
					Stomatite	1/5 (20 %)	3/6 (50 %)	0/6 (0 %)	p = 0,55*	p = 0,18*
					Diminution du décompte de globules blancs	1/5 (20 %)	2/6 (33,3 %)	0/6 (0 %)	p = 1,00*	p = 0,45*
					Anémie	1/5 (20 %)	0/6 (0 %)	1/6 (16,7 %)	p = 0,45*	p = 1,00*
					Dermatite acnéiforme	1/5 (20 %)	1/6 (16,7 %)	0/6 (0 %)	p = 1,00*	p = 1,00*
					Céphalée	0/5 (0 %)	1/6 (16,7 %)	1/6 (16,7 %)	p = 1,00*	p = 1,00*
					Pyrexie	0/5 (0 %)	1/6 (16,7 %)	1/6 (16,7 %)	p = 1,00*	p = 1,00*
					Réactions liées à l'infusion	1/5 (20 %)	2/6 (33,3 %)	2/6 (33,3 %)	p = 1,00*	p = 1,00*
					Taux d'effets indésirables de grade ≥ 3	0/5 (0 %)	0/6 (0 %)	0/6 (0 %)	p = 0,00*	p = 0,00*
					Réponse objective confirmée					
					Réponse partielle	1/5 (20 %)	1/6 (16,7 %)	1/6 (16,7 %)	p = 1,00*	p = 1,00*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats				
						3 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg	Effet (IC à 95 %) Valeur de p (10 mg/kg vs 3 mg/kg)	Effet (IC à 95 %) Valeur de p (20 mg/kg vs 10 mg/kg)
		- autre thérapie contre le cancer dans les 30 derniers jours - utilisation de stéroïdes (cessés graduellement avant l'étude sauf chez les personnes avec insuffisance surrénalienne)								
Heery, 2019, États-Unis (Janvier 2013 – Novembre 2015) Suivi médian 22,2 mois (19,7-26,3)	ECRNA (étude ouverte de phase 1a -escalade de dose) 1 site	Âge médian (ÉIQ) 58 ans (49-64) Sexe : 26F/27H Poids : n.d. Critères d'inclusion : - tumeur solide localement avancée ou métastatique pour laquelle il n'y a pas de traitement standard ou le traitement standard a échoué ≥ 18 ans - ECOG 0 ou 1 - Espérance de vie ≥ 3 mois - fonctions rénale, hématologique, hépatique adéquates Critères d'exclusion : - métastases au système nerveux central - thérapie antérieure avec inhibiteur du point de contrôle - autre thérapie contre le cancer (sauf thérapie de déprivation androgénique) - grossesse ou allaitement - maladie autoimmune connue - autre diagnostic de cancer dans les 5 dernières années	n = 53 Pour l'analyse pharmacocinétique : ajout de 33 participants de la phase d'expansion avec échantillons pharmacocinétiques (n = 86)	Avélumab 1 mg/kg IV toutes les 2 semaines (n = 4) Avélumab 3 mg/kg IV toutes les 2 semaines (n = 13) Avélumab 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines (n = 15) Avélumab 20 mg/kg IV toutes les 2 semaines (n = 21) antihistaminique (p.ex., 25–50 mg diphenhydramine) et acetaminophène; ex, 500–650 mg IV ou l'équivalent oral) donnée 30–60 min avant chaque dose d'avelumab (à partir du 29 janvier 2014) Sévérité des effets indésirables selon l'échelle du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	Taux d'effets indésirables	9/13 (69 %)	14/15 (93 %)	17/21 (81%)	p = 0,15*	p = 0,38*
					Grade ≥ 3	0/13 (0 %)	5/15 (33 %)	3/21 (14 %)	p = 0,04*	p = 0,24*
					Taux d'effets indésirables de grades 1-2					
					Fatigue	5/13 (39 %)	10/15 (67 %)	5/21 (24 %)	p = 0,25*	p = 0,016*
					Symptômes pseudo-grippaux	1/13 (8 %)	3/15 (20 %)	6/21 (29 %)	p = 0,60*	p = 0,70*
					Pyrexie	2/13 (15 %)	4/15 (27 %)	0/21 (0 %)	p = 0,65*	p = 0,02*
					Frissons	0/13 (0 %)	2/15 (13 %)	2/21 (10 %)	p = 0,48*	p = 1,00*
					Rhinite allergique	2/13 (15 %)	1/15 (7 %)	1/21 (5 %)	p = 0,58*	p = 1,00*
					Augmentation créatine kinase	0/13 (0 %)	1/15 (7 %)	1/21 (5 %)	p = 1,00*	p = 1,00*
					Diarrhée	0/13 (0 %)	2/15 (13 %)	1/21 (5 %)	p = 0,48*	p = 0,56*
					Réaction liée à la perfusion	0/13 (0 %)	1/15 (7 %)	3/21 (14 %)	p = 1,00*	p = 0,63*
					Lymphopénie	2/13 (15 %)	2/15 (13 %)	0/21 (0 %)	p = 1,00*	p = 0,17*
					Diminution décompte lymphocytaire	2/13 (15 %)	1/15 (7 %)	0/21 (0 %)	p = 0,58*	p = 0,42*
					Myalgie	1/13 (8 %)	0/15 (0 %)	2/21 (10 %)	p = 0,46*	p = 0,50*
					Augmentation AST	0/13 (0 %)	0/15 (0 %)	0/21 (0 %)	p = 0,00*	p = 0,00*
					Maladie autoimmune	0/13 (0 %)	0/15 (0 %)	0/21 (0 %)	p = 0,00*	p = 0,00*
					Hyperglycémie	0/13 (0 %)	2/15 (13 %)	0/21 (0 %)	p = 0,48*	p = 0,17*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats				
						3 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg	Effet (IC à 95 %) Valeur de p (10 mg/kg vs 3 mg/kg)	Effet (IC à 95 %) Valeur de p (20 mg/kg vs 10 mg/kg)
		▪ utilisation de stéroïdes dans les 30 jours sauf pour gestion toxicité autoimmune)		(NCI CTCAE, version 4) Réponse clinique selon RECIST version 1.1	Augmentation lipase	0/13 (0 %)	0/15 (0 %)	2/21 (10 %)	p = 0,00*	p = 0,50*
					Nausées	0/13 (0 %)	2/15 (13 %)	1/21 (5 %)	p = 0,48*	p = 0,56*
					Rash	0/13 (0 %)	1/15 (7 %)	1/21 (5 %)	p = 1,00*	p = 1,00*
					Augmentation ALT	0/13 (0 %)	0/15 (0 %)	0/21 (0 %)	p = 0,00*	p = 0,00*
					Augmentation amylase	0/13 (0 %)	0/15 (0 %)	1/21 (5 %)	p = 0,00*	p = 1,00*
					Hypotension	0/13 (0 %)	0/15 (0 %)	2/21 (10 %)	p = 0,00*	p = 0,50*
					Malaise	0/13 (0 %)	0/15 (0 %)	1/21 (5 %)	p = 0,00*	p = 1,00*
					Augmentation phosphatase alcaline	0/13 (0 %)	0/15 (0 %)	0/21 (0 %)	p = 0,00*	p = 0,00*
					Douleur abdominale basse	0/13 (0 %)	0/15 (0 %)	0/21 (0 %)	p = 0,00*	p = 0,00*
					Taux d'effets indésirables de grades 3-4					
					Fatigue	0/13 (0 %)	1/15 (7 %)	0/21 (0 %)	p = 1,00*	p = 0,42*
					Symptômes similaires à l'influenza	0/13 (0 %)	0/15 (0 %)	0/21 (0 %)	p = 0,00*	p = 0,00*
					Pyrexie	0/13 (0 %)	0/15 (0 %)	0/21 (0 %)	p = 0,00*	p = 0,00*
					Frissons	0/13 (0 %)	0/15 (0 %)	0/21 (0 %)	p = 0,00*	p = 0,00*
					Rhinite allergique	0/13 (0 %)	0/15 (0 %)	0/21 (0 %)	p = 0,00*	p = 0,00*
					Augmentation créatine phosphokinase	0/13 (0 %)	0/15 (0 %)	2/21 (10 %)	p = 0,00*	p = 0,50*
					Diarrhée	0/13 (0 %)	0/15 (0 %)	0/21 (0 %)	p = 0,00*	p = 0,00*
					Réaction liée à la perfusion	0/13 (0 %)	0/15 (0 %)	0/21 (0 %)	p = 0,00*	p = 0,00*
					Lymphopénie	0/13 (0 %)	0/15 (0 %)	0/21 (0 %)	p = 0,00*	p = 0,00*
					Diminution décompte lymphocytaire	0/13 (0 %)	1/15 (7 %)	0/21 (0 %)	p = 1,00*	p = 0,42*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats				
						3 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg	Effet (IC à 95 %) Valeur de p (10 mg/kg vs 3 mg/kg)	Effet (IC à 95 %) Valeur de p (20 mg/kg vs 10 mg/kg)
					Myalgie	0/13 (0 %)	0/15 (0 %)	0/21 (0 %)	p = 0,00*	p = 0,00*
					Augmentation AST	0/13 (0 %)	1/15 (7 %)	0/21 (0 %)	p = 1,00*	p = 0,42*
					Maladie autoimmune	0/13 (0 %)	2/15 (13 %)	1/21 (5 %)	p = 0,48*	p = 0,56*
					Hyperglycémie	0/13 (0 %)	0/15 (0 %)	0/21 (0 %)	p = 0,00*	p = 0,00*
					Augmentation lipase	0/13 (0 %)	0/15 (0 %)	1/21 (5 %)	p = 0,00*	p = 1,00*
					Nausées	0/13 (0 %)	0/15 (0 %)	0/21 (0 %)	p = 0,00*	p = 0,00*
					Rash	0/13 (0 %)	0/15 (0 %)	0/21 (0 %)	p = 0,00*	p = 0,00*
					Augmentation ALT	0/13 (0 %)	1/15 (7 %)	0/21 (0 %)	p = 1,00*	p = 0,42*
					Augmentation amylase	0/13 (0 %)	0/15 (0 %)	1/21 (5 %)	p = 0,00*	p = 1,00*
					Hypotension	0/13 (0 %)	0/15 (0 %)	0/21 (0 %)	p = 0,00*	p = 0,00*
					Malaise	0/13 (0 %)	0/15 (0 %)	0/21 (0 %)	p = 0,00*	p = 0,00*
					Augmentation phosphatase alcaline	0/13 (0 %)	0/15 (0 %)	0/21 (0 %)	p = 0,00*	p = 0,00*
					Douleur abdominale basse	0/13 (0 %)	1/15 (7 %)	0/21 (0 %)	p = 1,00*	p = 0,42*
					Taux d'effets indésirables liés au traitement menant à l'arrêt du traitement	0/13 (0 %)	1/15 (7 %)	4/21 (19 %)	p = 1,00*	p = 0,38*
					Taux d'effets indésirables sérieux liés au traitement	0/13 (0 %)	3/15 (20 %)	3/21 (14 %)	p = 0,23*	p = 0,68*
					Taux d'effets indésirables liés à l'immunité et liés au traitement	1/13 (8 %)	2/15 (13 %)	2/21 (10 %)	p = 1,00*	p = 1,00*
Wu, 2022, Chine	ECRNA (étude ouverte de	Âge médian (étendue) 57 ans (24-77)	n = 24	Avélumab 3 mg/kg IV toutes les 2 semaines (n = 3)	Taux d'effets indésirables					
					Tous grades	3/3 (100 %)	7/7 (100 %)	6/6 (100%)	p = 0,00*	p = 0,00*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats				
						3 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg	Effet (IC à 95 %) Valeur de p (10 mg/kg vs 3 mg/kg)	Effet (IC à 95 %) Valeur de p (20 mg/kg vs 10 mg/kg)
(Mai 2018 – Avril 2019)	phase I/Ib - escalade de dose) 3 sites	Sexe : 10F/14H Poids : n.d. Critères d'inclusion : - tumeur solide localement avancée ou métastatique pour laquelle il n'y a pas de traitement standard ou le traitement standard a échoué ≥ 18 ans - ECOG 0 ou 1 - Espérance de vie ≥ 3 mois - fonctions rénale, hématologique, hépatique adéquates Critères d'exclusion : - thérapie antérieure avec inhibiteur du point de contrôle - autre thérapie contre le cancer (sauf radiothérapie palliative pour les os ou radiothérapie de lésions superficielles) - chirurgie majeure dans les 28 derniers jours		Avélumab 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines (n = 7) Avélumab 20 mg/kg IV toutes les 2 semaines (n = 6) Avélumab 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines x 12 semaines puis toutes les 2 semaines (n = 8) diphenhydramine 25–50 mg et acetaminophène 500–650 mg 30–60 min avant chaque dose d'avelumab Sévérité des effets indésirables selon l'échelle du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE, version 4.03) Réponse clinique selon RECIST version 1.1	Grade ≥ 3	1/3 (33,3%)	3/7 (42,9 %)	3/6 (50 %)	p = 1,00*	p = 1,00*
					Grade ≥ 4	0/3 (0 %)	2/7 (28,6 %)	1/6 (16.7 %)	p = 1,00*	p = 1,00*
					Taux d'effets indésirables liés au traitement					
					Tous grades	3/3 (100 %)	5/7 (71,4%)	6/6 (100%)	p = 1,00*	p = 0,47*
					Grade ≥ 3	0/3 (0 %)	0/7 (0 %)	0/6 (0 %)	p = 0,00*	p = 0,00*
					Grade ≥ 4	0/3 (0 %)	0/7 (0 %)	0/6 (0 %)	p = 0,00*	p = 0,00*
					Taux d'effets indésirables liés à l'immunité	0/3 (0 %)	0/7 (0 %)	0/6 (0 %)	p = 0,00*	p = 0,00*
					Taux d'effets indésirables liés à l'immunité et liés au traitement	0/3 (0 %)	0/7 (0 %)	0/6 (0 %)	p = 0,00*	p = 0,00*
					Taux de réactions à la perfusion liés à l'immunité	1/3 (33,3%)	2/7 (28,6 %)	0/6 (0 %)	p = 1,00*	p = 0,46*
					Taux de réactions à la perfusion liés à l'immunité et liés au traitement	1/3 (33,3%)	2/7 (28,6 %)	0/6 (0 %)	p = 1,00*	p = 0,46*
					Taux d'effets indésirables sérieux	1/3 (33,3%)	3/7 (42,9 %)	2/6 (33,3 %)	p = 1,00*	p = 1,00*
					Taux d'effets indésirables sérieux et liés au traitement	0/3 (0 %)	0/7 (0 %)	0/6 (0 %)	p = 0,00*	p = 0,00*
					Taux d'effets indésirables menant à l'arrêt du traitement	1/3 (33,3%)	1/7 (14,3 %)	0/6 (0 %)	p = 1,00*	p = 1,00*
					Taux d'effets indésirables lié au traitement et menant à l'arrêt de celui-ci	1/3 (33,3%)	0/7 (0 %)	0/6 (0 %)	p = 0,30*	p = 0,00*
					Taux d'effets indésirables menant au décès	0/3 (0 %)	1/7 (14,3 %)	1/6 (16.7 %)	p = 1,00*	p = 1,00*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats				
						3 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg	Effet (IC à 95 %) Valeur de p (10 mg/kg vs 3 mg/kg)	Effet (IC à 95 %) Valeur de p (20 mg/kg vs 10 mg/kg)
					Taux d'effets indésirables lié au traitement et menant au décès	0/3 (0 %)	0/7 (0 %)	0/6 (0 %)	p = 0,00*	p = 0,00*
					Meilleure réponse globale					
					Réponse complète	0/3 (0 %)	0/7 (0 %)	0/6 (0 %)	p = 0,00*	p = 0,00*
					Réponse partielle	0/3 (0 %)	0/7 (0 %)	1/6 (16,7 %)	p = 0,00*	p = 0,46*
					Maladie stable	2/3 (66,7 %)	3/7 (42,9 %)	2/6 (33,3 %)	p = 1,00*	p = 1,00*
					Maladie progressive	1/3 (33,3 %)	4/7 (57,1 %)	3/6 (50 %)	p = 1,00*	p = 1,00*
					Taux de réponse objective (IC 95 %)	0/3 (0 %) (0,0 – 70,8)	0/7 (0 %) (0,0 - 41,0)	1/6 (16,7 %) (0,4, 64,1)	p = 0,00*	p = 0,46*
					Taux de contrôle de la maladie confirmé	2/3 (66,7 %)	3/7 (42,9 %)	3/6 (50 %)	p = 1,00*	p = 1,00*
					Survie sans progression médiane (IC 95 %) en mois	6,9 (1,4 – non évaluable)	2,6 (1,3 – 5,5)	3,5 (0,9 – non évaluable)	n.d.	n.d.
					Survie globale médiane (IC 95 %) en mois	non évaluable (non évaluable - non évaluable)	non évaluable (1,3 - non évaluable)	non évaluable (1,3 - non évaluable)	n.d.	n.d.

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; ECRNA : Étude comparative à répartition non aléatoire;; ÉIQ : écart interquartile ; n.d. : non disponible. *Valeur de p calculée à partir de <https://www.medcalc.org/calc/fisher.php>

1. Seule la partie d'escalade de dose est présentée ici

Tableau G-2b Efficacité et innocuité de l'avélumab à dose fixe comparativement à une dose selon le poids

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						800 mg toutes les 2 semaines	10 mg/kg toutes les 2 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Novakovic, 2020, États-Unis	Étude de modélisation (données simulées à partir de données de 3 études cliniques)	Poids médian (étendue) : 70,6 kg (30,4 – 204) Types de cancers : - tumeurs solides avancées ou métastatiques - carcinome métastatique à cellules de Merkel	n = 1827	Avélumab 1 mg/kg IV toutes les 2 semaines (n = 4)	Probabilité moyenne simulée d'effets indésirables liés à l'immunité	12,6 %	11,4 %	n.d.
				Avélumab 3 mg/kg IV toutes les 2 semaines (n = 18)	Pour le 1 ^{er} quartile de poids (30,4 – 60 kg)	14,3 %	10 %	n.d.
				Avélumab 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines (n = 1778)	Probabilité simulée de réponse globale			
				Avélumab 20 mg/kg IV toutes les 2 semaines (n = 27)	Carcinome métastatique à cellules de Merkel	Environ 5% plus élevée qu'avec dose selon le poids	-	n.d.
				Simulations d'expositions pour les posologies de 10 mg/kg IV et 800 mg toutes les 2 semaines	Carcinome urothélial avancé ou métastatique	Environ 3% plus élevée qu'avec dose selon le poids	-	n.d.

Tableau G-2c Caractéristiques des études de modélisation rapportant des paramètres pharmacocinétiques pour différentes doses d'avélumab

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions
Masters, 2022, États-Unis	Étude de modélisation (données simulées à partir de données de deux études cliniques)	Poids corporel médian: 81,5 kg (étendue: 44,2 – 143 kg) Types de cancer: carcinome rénal avancé (pour l'analyse pharmacocinétique populationnelle, inclusion de patients avec tumeurs solides).	n = 488 (+ 1827 patients traités en monothérapie pour tumeurs solides)	Avelumab 10 mg/kg IV ou 800 mg toutes les 2 semaines + axitinib 5 mg PO BID

Tableau G-2d Paramètres pharmacocinétiques de l'avélumab extraits des publications incluses

Dose	Auteur principal, année	Nombre de patients	t $\frac{1}{2}$ (h)	C _{minéq} * (mcg/ml)	C _{maxéq} * (mcg/ml)	ASC 0-dernière concentration (mcg.h/ml) *
1 mg/kg toutes les 2 semaines	Heery, 2019	n = 2 à 4	59,5 (37,4%)	0,23 (0,39) ²	18,4 (21, 8%)	1200 (56,7 %)
3 mg/kg toutes les 2 semaines	Wu, 2022	n = 3	96,5 (18,6 %)	4,94 (33,7 %)	77,6 (13,9)	7710 (6,2 %)
3 mg/kg toutes les 2 semaines	Heery, 2019	n = 12 à 13	81,2 (30,3 %)	3,55 (2,61) ²	78,9 (29,4%)	6520 (34,8 %)
10 mg/kg toutes les 2 semaines	Novakovic, 2020 ¹	n = 1663				23160 (7438–51742)
10 mg/kg toutes les 2 semaines	Heery, 2019	n = 39 à 48	94,6 (22 %)	20,9 (57,4 %)	294 (32,5 %)	27700 (27 %)
10 mg/kg toutes les 2 semaines	Wu, 2022	n = 6 à 7	90,3 (21,1%)	14,8 (47,2 %)	294 (44,7)	22600 (29,7 %)
20 mg/kg toutes les 2 semaines	Heery, 2019	n = 15 à 21	99,1 (29,9 %)	36,9 (112 %)	470 (29,9 %)	42700 (47,6 %)
20 mg/kg toutes les 2 semaines	Wu, 2022	n = 6	85,5 (9,1 %)	21,4 (50,3 %)	450 (36,5)	38300 (23,4 %)
800 mg toutes les 2 semaines	Novakovic, 2020 ¹	n = 1663				25913 (5689–54763)

*Moyenne géométrique (% coefficient de variation) ou médiane (étendue)

¹ Ces données ont été simulées à l'aide d'un modèle mathématique. ² Moyenne (écart-type)

ASC : Aire sous la courbe; C_{minéq}, C_{maxéq} : concentration prédite par modélisation minimale et maximale (respectivement) à l'état d'équilibre; t $\frac{1}{2}$: demi-vie.

Tableau G-3a Efficacité et innocuité du cemiplimab à intervalle standard comparativement à un intervalle prolongé

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						3 mg/kg q2sem	350 mg q3sem	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Rischin, 2020, International (Groupe 1 : mars 2016-janvier 2017 Groupe 3 : juillet 2017 – mars 2018) Suivi médian : Groupe 1 : 16,5 mois (étendue, 1,1 à 26,6) Groupe 3 : 8,1 mois (étendue, 0,6 to 14,1)	ECRNA (étude multicentrique ouverte de phase 2)	Âge médian (étendue) 71 ans (38 – 93)	n = 59 (groupe 1) n = 56 (groupe 3)	Groupe 1 : Cemiplimab 3 mg/kg mg IV toutes les 2 semaines (comparateur) Groupe 3 : Cemiplimab 350 mg IV toutes les 3 semaines Réponse évaluée avec RECIST 1.1 Sévérité des effets indésirables vérifiée avec NCI-CTCAE (version 4.03)	Taux de réponse globale (IC à 95 %)	49,2 % (35,9 - 62,5)	41,1 % (28,1 - 55,0)	n.d.
		Sexe : 13F/102M			Meilleure réponse globale			
		Poids : n.d.			Réponse complète	10/59 (16,9 %)	3/56 (5,4 %)	p = 0,0754*
		Critères d'inclusion			Réponse partielle	19/59 (32,2 %)	20/56 (35,7 %)	p = 0,699*
		▪ adultes ≥ 18 ans			Maladie stable	9/59 (15,3 %)	8/56 (14,3 %)	p = 1,00 *
		▪ diagnostic confirmé de carcinome épidermoïde de la peau			Réponse incomplète/maladie non-progressive	4/59 (6,8 %)	5/56 (8,9 %)	p = 0,739*
		▪ ECOG 0 ou 1			Maladie progressive	10/59 (16,9 %)	14/56 (25 %)	p = 0,36*
		▪ fonction adéquate des organes			Non évaluable	7/59 (11,9 %)	6/56 (10,7 %)	p = 1,00 *
		▪ au moins 1 lésion mesurable selon RECIST 1.1			Taux de contrôle de la maladie (IC à 95 %)	71,2 % (57,9 - 82,2)	64,3 % (50,4 - 76,6)	n.d.
		Critères d'exclusion			Taux de contrôle durable de la maladie (IC à 95 %) (proportion de patients sans maladie progressive pendant au moins 105 jours)	61,0 % (47,4 - 73,5)	57,1 % (43,2 - 70,3)	n.d.
		▪ maladie auto-immune active ou récente (dans les 5 dernières années) requérant immunosuppression systémique			Temps médian (en mois) jusqu'à une réponse (étendue)	1,9 (1,7 to 9,1)	2,1 (2,0 to 8,3)	n.d.
		▪ traitement antérieur avec			Durée médiane de réponse	Non atteinte	Non atteinte	n.d.
					Taux estimé de réponse partielle ou complète à 8 mois	88,9 % (69,3 - 96,3)	95,0 % (69,5 - 99,3)	n.d.
					Taux estimé de réponse partielle ou complète à 12 mois	88,9 % (69,3 - 96,3)	Non évaluable	n.d.
					Taux d'effets indésirables reliés au traitement (tous grades)	46/59 (78 %)	36/56 (64,3 %)	p = 0,148 *
					Taux d'effets indésirables reliés au traitement (grade ≥3)	9/59 (15,3 %)	7/56 (12,5 %)	p = 0,79*
					Fatigue (tous grade)	9/59 (15,3 %)	6/56 (10,7 %)	p = 0,583*
					Fatigue (grade ≥3)	0/59 (0 %)	1/56 (1,8 %)	p = 0,487*
					Rash maculopapulaire (tous grades)	8/59 (13,6 %)	5/56 (8,9 %)	p = 0,559*
					Rash maculopapulaire	0/59 (0 %)	1/56 (1,8 %)	p = 0,487*
					Rash (tous grades)	6/59 (10,2 %)	7/56 (12,5 %)	p = 0,773*
					Rash(grade ≥3)	0/59 (0 %)	0/56 (0 %)	p = 0,00*
					Hypothyroïdie (tous grades)	6/59 (10,2 %)	6/56 (10,7 %)	p = 1,00*
					Hypothyroïdie (grade ≥3)	0/59 (0 %)	0/56 (0 %)	p = 0,00*
					Diarrhée (tous grades)	7/59 (11,9 %)	4/56 (7,1 %)	p = 0,53*
					Diarrhée (grade ≥3)	1/59 (1,7 %)	0/56 (0 %)	p = 1,00*
					Nausées (tous grades)	6/59 (10,2 %)	4/56 (7,1 %)	p = 0,743*
					Nausées (grade ≥3)	0/59 (0 %)	0/56 (0 %)	p = 0,00*
					Pneumonite (tous grades)	6/59 (10,2 %)	2/56 (3,6 %)	p = 0,273*
					Pneumonite (grade ≥3)	3/59 (5,1 %)	0/56 (0 %)	p = 0,00*
					Prurit (tous grades)	6/59 (10,2 %)	2/56 (3,6 %)	p = 0,273*
					Prurit (grade ≥3)	0/59 (0 %)	0/56 (0 %)	p = 0,00*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						3 mg/kg q2sem	350 mg q3sem	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		anti-PD-1/PD-L1			Toux (tous grades)	5/59 (8,5 %)	1/56 (1,8 %)	p = 0,207*
					Toux (grade ≥3)	0/59 (0 %)	0/56 (0 %)	p = 0,00*
		▪ antécédent de transplantation d'organes solides			Augmentation ALT (tous grades)	4/59 (6,8 %)	1/56 (1,8 %)	p = 0,365*
					Augmentation ALT (grade ≥3)	0/59 (0 %)	0/56 (0 %)	p = 0,00*
		▪ Cancer concomitant			Augmentation AST (tous grades)	2/59 (3,4 %)	3/56 (5,4 %)	p = 0,674*
					Augmentation AST (grade ≥3)	0/59 (0 %)	0/56 (0 %)	p = 0,00*
		▪ Cancer hématologique			Diminution de l'appétit (tous grades)	5/59 (8,5 %)	0/56 (0 %)	p = 0,058*
					Diminution de l'appétit (grade ≥3)	0/59 (0 %)	0/56 (0 %)	p = 0,00*
					Bouche sèche (tous grades)	4/59 (6,8 %)	1/56 (1,8 %)	p = 0,365*
					Bouche sèche (grade ≥3)	0/59 (0 %)	0/56 (0 %)	p = 0,00*
					Dysgueusie (tous grades)	4/59 (6,8 %)	1/56 (1,8 %)	p = 0,365*
					Dysgueusie (grade ≥3)	0/59 (0 %)	0/56 (0 %)	p = 0,00*
					Arthralgie (tous grades)	3/59 (5,1 %)	1/56 (1,8 %)	p = 0,619*
					Arthralgie (grade ≥3)	0/59 (0 %)	0/56 (0 %)	p = 0,00*
					Peau sèche (tous grades)	4/59 (6,8 %)	0/56 (0 %)	p = 0,119*
					Peau sèche (grade ≥3)	0/59 (0 %)	0/56 (0 %)	p = 0,00*
					Étourdissements (tous grades)	3/59 (5,1 %)	0/56 (0 %)	p = 0,244*
					Étourdissements (grade ≥3)	0/59 (0 %)	0/56 (0 %)	p = 0,00*
					Vomissements (tous grades)	0/59 (0 %)	3/56 (5,4 %)	p = 0,119*
					Vomissements (grade ≥3)	0/59 (0 %)	0/56 (0 %)	p = 0,00*

AST : aspartate aminotransférase ; ALT : alanine aminotransférase ; ECRNA : essai clinique à répartition non aléatoire ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95% ; NCI-CTCAE : National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.d. : donnée non disponible.

*Valeur de p calculée à partir de https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php

Tableau G-3b Caractéristiques des études de modélisation rapportant des paramètres pharmacocinétique pour différentes doses de cémipimab

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions
Paccaly, 2021	Étude de modélisation (données simulées à partir de données de deux études cliniques en cours au moment de l'élaboration du modèle)	Âge: 27-96 ans (médiane 65 ans) Poids : 30,9 – 156 kg (médiane 76,1 kg) Sexe: 209F/296M Cancers (tous à un stade avancé) : - Carcinome épidermoïde cutané (n = 109) - Cancer du poumon (n=88) - Cancer du sein (n = 47) - Cancer de la peau (n = 35) - Cancer hépatique (n = 28) - Cancer cervical (n = 24) - Cancer colorectal (n = 23) - Cancer de la tête et du cou (n = 21) - Cancer du système nerveux central (n = 19) - Cancer pancréatique (n = 13) - Cancer ovarien (n = 11) - Sarcome des tissus mous (n = 9) - Cancer de l'utérus (n = 7) - Cancer de la prostate (n = 6) - Cancer de la vessie (n = 5) - Cancer adrénalien (n = 4) - Cancer oesophagien (n = 4) - Carcinome basocellulaire (n = 3) - Cancer gastrique (n = 3) - Cancer des glandes salivaires (n = 2) - Cancer rénal (n = 2) - Cancer nasopharyngé (n = 2) - Autres cancers (n = 40)	n= 505 (provenant de 2 études cliniques)	Cemiplimab 3 mg/kg toutes les 2 semaines Cemiplimab 350 mg toutes les 3 semaines
Yang, 2021	Étude de modélisation (données simulées à partir de données de d'études cliniques)	Poids moyen: 75 kg Âge moyen : 60 ans Types de cancers : - carcinome épidermoïde cutané - autres cancers avancés	n = 2000 patients simulés	Cemiplimab 3 mg/kg toutes les 2 semaines Cemiplimab 350 mg toutes les 3 semaines

CPNCP : Cancer du poumon non à petites cellules; n.d. : donnée non disponible.

1. Cette étude rapporte les pourcentages de différences des paramètres pharmacocinétiques entre les différents régimes posologiques de pembrolizumab.

Tableau G-3c Paramètres pharmacocinétiques du cemiplimab extraits des publications incluses

Dose	Auteur principal, année	Nombre de patients	C _{min1} * (mg/L)	C _{max 1} * (mg/L)	C _{minéq} * (mg/L)	C _{maxéq} * (mg/L)	ASC 0-dernière concentration (mg-jours/L) *
3 mg/kg toutes les 2 semaines	Paccaly, 2021	n = 505	18,9 ± 5,73	69,5 ± 16,1	65,7 ± 28,1	135 ± 38,4	3710 ± 1330
3 mg/kg toutes les 2 semaines	Yang, 2021	n = 137 (poids 30,9 à 65,5 kg)			58,4 ± 51,6		3280 ± 2220
3 mg/kg toutes les 2 semaines	Yang, 2021	n = 138 (poids 65,5 à 76,2 kg)			66,8 ± 28,2		3750 ± 1330
3 mg/kg toutes les 2 semaines	Yang, 2021	n = 136 (poids 76,2 à 88,5 kg)			70,6 ± 26,3		3960 ± 1220
3 mg/kg toutes les 2 semaines	Yang, 2021	n = 137 (poids 88,5 à 172 kg)			74,0 ± 30,5		4200 ± 1430
350 mg toutes les 3 semaines	Paccaly, 2021	n = 505	20,4 ± 7,61	107 ± 26,3	58,7 ± 28,0	166 ± 46,1	3880 ± 1410
350 mg toutes les 3 semaines	Yang, 2021	n = 137 (poids 30,9 à 65,5 kg)			70,3 ± 72,6		4510 ± 3180
350 mg toutes les 3 semaines	Yang, 2021	n = 138 (poids 65,5 à 76,2 kg)			64,0 ± 29,1		4100 ± 1440
350 mg toutes les 3 semaines	Yang, 2021	n = 136 (poids 76,2 à 88,5 kg)			58,8 ± 24,5		3760 ± 1190
350 mg toutes les 3 semaines	Yang, 2021	n = 137 (poids 88,5 à 172 kg)			49,0 ± 22,3		3190 ± 1110

* moyenne ± écart-type

¹ Ces données ont été simulées à l'aide d'un modèle mathématique.

ASC : Aire sous la courbe; C_{min1}, C_{max1} : concentration minimale et maximale prédite par modélisation après une dose de pembrolizumab (respectivement); C_{minéq}, C_{maxéq} : concentration prédite par modélisation minimale et maximale (respectivement) à l'état d'équilibre

Tableau G-4a Efficacité et innocuité du dostarlimab à intervalle standard comparativement à un intervalle prolongé

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						500 mg toutes les 3 semaines	1000 mg toutes les 6 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Patnaik, 2021, États-Unis Partie 2A : décembre 2016 – août 2018	ECRNa (étude ouverte multicentrique de phase 1) Partie 1 : escalade de dose (dose selon le poids) Partie 2A : escalade de dose (doses fixes) Partie 2B : Phase d'expansion	Âge médian (ÉIQ) : Partie 2A : 67 (53 – 74) ans Sexe : 10F/3H (Partie 2A) Poids : n.d. Types de cancers (partie 2A): - ovarien (15,4%) - endomètre (7,7 %) - pancréas (7,7 %) - rein (7,7 %) - rectum (7,7 %) - autre (46,2 %) Critères d'inclusion : - adultes avec tumeur solide avancée (non résécable ou métastatique) et progression de la maladie après traitement standard ou intolérance au traitement - ECOG ≤ 2 (partie 1) et ≤ 1 (partie 2) - fonction des organes adéquate	Partie 2A : n = 13	Partie 2A : Dostarlimab 500 mg IV toutes les 3 semaines Dostarlimab 1000 mg IV toutes les 6 semaines Traitement poursuivi pour 2 ans ou jusqu'à progression Réponse tumorale évaluée par irRECIST Sévérité des effets indésirables déterminées selon NCI-CTCAE version 4.03	Taux d'effets indésirables de grade ≥ 3	1/6 (16,7 %)	1/7 (14,3%)	p = 1,00*
					Lié au traitement	1/6 (16,7 %)	1/7 (14,3%)	p = 1,00*
					Taux d'effets indésirables sévère	1/6 (16,7 %)	1/7 (14,3%)	p = 1,00*
					Lié au traitement	0/6 (0 %)	1/7 (14,3%)	p = 1,00*
					Taux d'effets indésirables menant à l'arrêt du traitement	0/6 (0 %)	1/7 (14,3%)	p = 1,00*
					Lié au traitement	0/6 (0 %)	1/7 (14,3%)	p = 1,00*
					Taux d'effets indésirables menant à l'interruption (pause) du traitement	2/6 (33,3 %)	0/7 (0 %)	p = 0,192*
					Taux d'effets indésirables lié à l'immunité	0/6 (0 %)	1/7 (14,3%)	p = 1,00*
					Taux d'effets indésirables liés au traitement	5/6 (83,3%)	5/7 (71,4 %)	p = 1,00*
					Fatigue	2/6 (33,3 %)	3/7 (42,9 %)	p = 1,00*
					Nausée	1/6 (16,7 %)	0/7 (0 %)	p = 0,462*
					Prurit	0/6 (0 %)	0/7 (0 %)	p = 0,00*
					Arthralgie	1/6 (16,7 %)	0/7 (0 %)	p = 0,462*
					Diminution de l'appétit	1/6 (16,7 %)	0/7 (0 %)	p = 0,462*
					Rash maculopapulaire	0/6 (0 %)	0/7 (0 %)	p = 0,00*
					Alopécie	0/6 (0 %)	0/7 (0 %)	p = 0,00*
					Vomissement	0/6 (0 %)	0/7 (0 %)	p = 0,00*
					Anémie	1/6 (16,7 %)	0/7 (0 %)	p = 0,462*
					Augmentation de l'amylase	1/6 (16,7 %)	1/7 (14,3%)	p = 1,00*
					Hypokaliémie	1/6 (16,7 %)	1/7 (14,3%)	p = 1,00*
					Taux de réponse			

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						500 mg toutes les 3 semaines	1000 mg toutes les 6 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		Critères d'exclusion : - Traitement antérieur avec anti-PD-1/PD-L1/PD-L2 - métastases au système nerveux central connues et non contrôlées - méningite carcinomateuse - Autre tumeur maligne qui a progressé ou requiert traitement dans les 2 dernières années - VIH, virus hépatite B ou C - maladie pulmonaire interstitielle - maladie autoimmune active (dans les 2 dernières années) qui requiert traitement systémique			Maladie stable	0/6 (0 %)	2/7 (28,6%)	p = 0,462*

ECRNA : essai clinique à répartition non aléatoire; IC 95 % : intervalle de confiance à 95% ; NCI-CTCAE : National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.d. : donnée non disponible. irRECIST : immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ; ÉIQ : écart interquartile.

*Valeur de p calculée à partir de <https://www.medcalc.org/calc/fisher.php>

Tableau G-4b Caractéristiques des études de modélisation rapportant des paramètres pharmacocinétique pour différentes doses de dostarlimab

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions
Melhem, 2022	Étude de modélisation (données simulées à partir de données d'une étude clinique en cours au moment de l'élaboration du modèle)	Âge: 24 – 86 ans (médiane 64 ans) Poids : 34 – 182 kg (médiane 71,4 kg) Sexe: 422F/124M Cancers : - Tumeur solide avancée ou récurrente et progression de la maladie après traitement avec thérapie disponible	n= 546 (provenant d'une étude clinique)	Dostarlimab 1, 3 ou 10 mg/kg toutes les 2 semaines Dostarlimab 500 mg toutes les 3 semaines Dostarlimab 1000 mg toutes les 6 semaines Dostarlimab 500 mg toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, puis 1000 mg toutes les 6 semaines

Tableau G-4c Paramètres pharmacocinétiques du dostarlimab extraits des publications incluses

Dose	Auteur principal, année	Nombre de patients	C _{min1} * (mcg/mL)	C _{max 1} * (mcg/mL)	T max (h)	t ½ (h)	C _{minéq} * (mcg/mL)	C _{maxéq} * (mcg/mL)	ASC 0-dernière concentration (mcg-h/mL) *
500 mg toutes les 3 semaines pour 4 doses puis 1000 mg toutes les 6 semaines	Melhem, 2022	n = 512	39,3 (26,8 %)	171 (19,3 %)			67,9 (49,8 %)	434 (21 %)	147000 (30,1 %)
500 mg toutes les 3 semaines	Patnaik, 2021	n = 6	39,17 (26,7)	171,1 (20,0)	47,99 (1,47–94,50) (n=2)	423–454 (n=2)	62,7–125 (n=2)	207–275 (n=2)	53 300–98 000 (n=2)
1000 mg toutes les 6 semaines	Patnaik, 2021	n = 7	40,20 (51,1)	309,4 (30,8)	0,53 (n=1)	715 (n=1)	n.d. (n=0)	472 (n=1)	n.d. (n=0)

* médiane (étendue) ou moyenne géométrique (% coefficient de variation).

ASC : Aire sous la courbe; C_{min1}, C_{max1} : concentration minimale et maximale prédite par modélisation après une dose de dostarlimab (respectivement); C_{minéq}, C_{maxéq} : concentration prédite par modélisation minimale et maximale (respectivement) à l'état d'équilibre; T max : temps observé pour l'atteinte de la C_{max} à l'état d'équilibre; t ½ : temps de demi-vie à l'état d'équilibre; n.d. : données non disponibles.

Tableau G-5a Efficacité et innocuité du durvalumab selon différentes doses

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats				
						1 mg/kg toutes les 2 semaines	3 mg/kg toutes les 2 semaines	10 mg/kg toutes les 2 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p (10 mg/kg vs 1 mg/kg)	Effet (IC à 95 %) Valeur de p (10 mg/kg vs 3 mg/kg)
Creelan, 2021, Japon-États-Unis-Corée (Mars 2014 – février 2015)	ECRNA (étude ouverte de phase I d'escalade de dose ¹ et d'expansion) (7 sites)	Âge médian (étendue) pour la phase d'escalade de dose : 61 ans (27–83) Sexe : 11F/5M Poids : n.d. Critères d'inclusion - CPNPC avancé ou métastatique non éligible à la chirurgie ou à la radiation Critères d'exclusion - chimiothérapie, immunothérapie, traitement biologique ou hormonal dans les derniers 28 jours (sauf traitement isolé pour intention palliative) - réserve de moelle osseuse ou fonction des organes inadéquate - pneumonite ou maladie pulmonaire interstitielle (antécédent ou active) requérant traitement aux stéroïdes - fibrose pulmonaire pré-existante - maladie autoimmune ou inflammatoire active ou documentée dans les 3 dernières années	Phase d'escalade de dose (n = 16) : Groupe A : n = 3 Groupe B : n = 7 Cohorte japonaise : n = 6	Phase d'escalade de dose : Groupe A : gefitinib 250 mg une fois par jour + durvalumab 3 mg/kg IV toutes les 2 semaines Groupe B et cohorte japonaise : gefitinib 250 mg une fois par jour + durvalumab 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines Sévérité des effets indésirables déterminées selon CTCAE version 4.03	Taux d'effets indésirables toutes causes		3/3 (100 %)	13/13 (100 %)		p = 0,00*
					Grade ≥ 3		3/3 (100 %)	8/13 (61,5 %)		p = 0,51 *
					Ayant mené au décès		1/3 (33,3%)	1/13 (7,7 %)		p = 0,35 *
					Sérieux		3/3 (100 %)	5/13 (38,5 %)		p = 0,20 *
					Ayant mené à l'arrêt du traitement		3/3 (100 %)	5/13 (38,5 %)		p = 0,20 *
					Lié au traitement		3/3 (100 %)	12/13 (92,3 %)		p = 1,00 *
					Grade ≥ 3 lié au traitement		2/3 (66,7%)	5/13 (38,5 %)		p = 0,55 *
					Lié au traitement et ayant mené au décès		0/3 (0 %)	0/13 (0 %)		p = 0,00*
					Lié au traitement, sérieux		1/3 (33,3%)	2/13 (15,4 %)		p = 0,49 *
					Lié au traitement et ayant mené à l'arrêt du traitement		2/3 (66,7%)	3/13 (23,1 %)		p = 0,21*
					Diarrhée		3/3 (100 %)	5/13 (38,5 %)		p = 0,20 *
					Augmentation des ALT		2/3 (66,7%)	4/13 (30,8 %)		p = 0,52 *
					Augmentation des AST		2/3 (66,7%)	4/13 (30,8 %)		p = 0,52 *
					Peau sèche		1/3 (33,3%)	4/13 (30,8 %)		p = 1,00 *
					Fatigue		2/3 (66,7%)	3/13 (23,1 %)		p = 0,21 *
					Nausées		1/3 (33,3%)	4/13 (30,8 %)		p = 1,00 *
					Vomissements		0/3 (0 %)	4/13 (30,8 %)		p = 0,53 *
					Augmentation de l'amylase		2/3 (66,7%)	2/13 (15,4 %)		p = 0,14 *
					Dermatite acnéiforme		0/3 (0 %)	4/13 (30,8 %)		p = 0,53 *
					Diminution de l'appétit		1/3 (33,3%)	2/13 (15,4 %)		p = 0,49 *
					Myalgie		0/3 (0 %)	3/13 (23,1 %)		p = 0,00*
					Prurit		0/3 (0 %)	3/13 (23,1 %)		p = 0,00*
					Pyrexie		1/3 (33,3%)	2/13 (15,4 %)		p = 0,49 *
					Rash maculopapulaire		1/3 (33,3%)	2/13 (15,4 %)		p = 0,49 *
					Rash		0/3 (0 %)	0/13 (0 %)		p = 0,00*
					Stomatite		0/3 (0 %)	0/13 (0 %)		p = 0,00*
					Paronychie		0/3 (0 %)	0/13 (0 %)		p = 0,00*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats				
						1 mg/kg toutes les 2 semaines	3 mg/kg toutes les 2 semaines	10 mg/kg toutes les 2 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p (10 mg/kg vs 1 mg/kg)	Effet (IC à 95 %) Valeur de p (10 mg/kg vs 3 mg/kg)
		- utilisation d'inducteurs puissants du CYP 3A4			Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire		0/3 (0 %)	0/13 (0 %)		p = 0,00*
Fujiwara, Japon, 2019	ECRNA (étude ouverte de phase I)	Âge médian (étendue) 61,5 (41-76) ans Sexe : 8F/14M Poids : n.d. Types de cancers : - Cancer gastrique/oesophagien (n = 4) - CPNPC (n = 3) - Cancer cervical (n = 2) - Cancer ovarien (n = 2) - mélanome malin (n = 2) - Cancer du sein (n = 1) - Cancer de la thyroïde (n = 1) - Autre (n = 7) Critères d'inclusion : - 20 ans ou plus - tumeurs solides avancées réfractaires au traitement standard, ou intolérance au traitement standard, ou pour laquelle aucun standard n'existe - ECOG 0 ou 1 - espérance de vie minimale de 16 semaines - Fonction adéquate des organes et de la moelle osseuse Critères d'exclusion : - Traitement avec immunothérapie ou traitement de recherche contre le cancer dans les 4 semaines précédentes ;	n = 22	Durvalumab 1 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 4) Durvalumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 4) Durvalumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 4) Traitement poursuivi jusqu'à 12 mois ou progression de la maladie Contrôle de la maladie définie comme une réponse complète, partielle ou maladie stable selon RECIST 1.1	Taux d'effets indésirables liés au traitement Rash Prurit Constipation Nausées Stomatite Pyrexie Taux de contrôle de la maladie à 6 semaines à 12 semaines à 24 semaines	3/4 (75 %) 1/4 (25 %) 0/4 (0 %) 0/4 (0 %) 0/4 (0 %) 0/4 (0 %) 1/4 (25 %) 2/4 (50 %) 2/4 (50 %) 2/4 (50 %)	3/4 (75 %) 0/4 (0 %) 2/4 (50 %) 2/4 (50 %) 1/4 (25 %) 0/4 (0 %) 0/4 (0 %) 2/4 (50 %) 1/4 (25 %) 1/4 (25 %)	3/4 (75 %) 1/4 (25 %) 0/4 (0 %) 0/4 (0 %) 0/4 (0 %) 0/4 (0 %) 1/4 (25 %) 2/4 (50 %) 2/4 (50 %) 2/4 (50 %)	p = 1,00 * p = 1,00 * p = 0,00 * p = 0,00 * p = 0,00 * p = 0,00 * p = 1,00 * p = 1,00 * p = 1,00 * p = 1,00 *	p = 1,00 * p = 1,00 * p = 0,43 * p = 0,43 * p = 1,00 * p = 1,00 * p = 1,00 * p = 1,00 * p = 1,00 * p = 1,00 *

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats				
						1 mg/kg toutes les 2 semaines	3 mg/kg toutes les 2 semaines	10 mg/kg toutes les 2 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p (10 mg/kg vs 1 mg/kg)	Effet (IC à 95 %) Valeur de p (10 mg/kg vs 3 mg/kg)
		- traitement avec un mAb dans les 6 semaines précédentes - chimiothérapie, immunothérapie, thérapie biologique ou hormonale contre le cancer concomitante - traitement immunosuppresseur (actif ou antécédent) dans les 28 jours précédents (sauf corticostéroïdes inhalés ou systémiques à doses max de 10 mg d'équivalent prednisolone par jour) ; - vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédents - traitement antérieur avec anti-PD-1/PD-L1/CTLA-4 - chirurgie majeure dans les 30 jours précédents ou convalescence suite à une chirurgie - toxicité non résolue avec immunothérapie - métastases du système nerveux central symptomatiques ou non traitées - autre cancer invasif dans les derniers 5 ans - maladie concomitante non contrôlée - maladie autoimmune active ou documentée dans les derniers 2 ans - antécédent d'immunodéficience primaire								

ALT : alanine aminotransferase; AST : aspartate aminotransferase ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; ECRNA : Étude comparative à répartition non aléatoire; VHB : Virus de l'hépatite B. VHC : Virus de l'hépatite C ¹ Sévérité des effets indésirables selon l'échelle du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE, version 4.03) ; n.d. : non disponible. *Valeur de p calculée à partir de <https://www.medcalc.org/calc/fisher.php>

1. Seuls les résultats de la phase d'escalade de dose sont rapportés ici

Tableau G-5b Efficacité et innocuité du durvalumab à intervalle standard comparativement à un intervalle prolongé

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Intervalle prolongé	Intervalle standard	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Denault, 2022, Canada (mars 2018 – juillet 2021) Suivi médian (étendue) : 19,7 mois (intervalle standard) et 12,0 mois (intervalle prolongé)	Étude de cohortes rétrospective (plusieurs établissements en Colombie-Britannique)	Âge moyen ± ÉT - intervalle standard : 66 ± 8 ans - intervalle prolongé : 68 ± 7 ans Sexe : 89F/116H Poids : n.d. ECOG 0 ou 1 (n = 163) ECOG 2 = 23 ECOG inconnu = 19 Types de cancers : - CPNPC avancé non résecable de stade - IIIa (n = 111) - IIIb (n = 76), - IIb (n = 3) - IIIc (n = 13) - IVa (n = 2) - traité au préalable avec cycles de radiochimiothérapie à base de platines	n = 205	Intervalle standard (n = 152) Durvalumab 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines Intervalle prolongé (n = 53) Durvalumab 20 mg/kg IV toutes les 4 semaines Sévérité des effets indésirables déterminée selon CTCAE version 5.0	Survie globale médiane en mois	non atteinte	Non atteinte	RRI : 1,31 (0,54-3,15) p = 0,550
					Taux de survie globale à 12 mois	85,9 %	88,4 %	
								RRI ajusté : 1,49 (0,62-3,60), p = 0,38
					Survie sans progression médiane en mois	17,7	21,3	
					Taux de survie sans progression à 12 mois	66,2 %	63,8 %	RRI : 1,03 (0,62-1,73), p = 0,90
					Taux de survie globale à 12 mois	85,9 %	84,4 %	
					Taux de progression	18/53 (34 %)	73/152 (48 %)	RRI : 1,31 (0,54-3,15), p = 0,55
					- locorégionale	9/53 (17 %)	25/152 (16,4 %)	
					- métastatique	9/53 (17 %)	48/152 (31,6%)	p = 0,22
								p = 0,05*
					Taux d'effets indésirables liés à l'immunité (tous grades)	29/52 (55,8 %)	88/150 (58,7 %)	p = 0,75*
					Cutanés	7/52 (13,5 %)	18/150 (12 %)	p = 0,81 *
					Endocriniens	7/52 (13,5 %)	28/150 (18,7 %)	p = 0,52 *
					Pulmonaires	6/52 (11,5 %)	15/150 (10 %)	p = 0,79 *
					Pulmonaires (de cause mixte ou non claire)	2/52 (3,8 %)	13/150 (8,7 %)	p = 0,36 *
					Gastrointestinaux	5/52 (9,6 %)	22/150 (14,7 %)	p = 0,48 *
					Rhumatologiques	7/52 (13,5 %)	17/150 (11,3 %)	p = 0,80 *
					Autres (cardiovasculaires, neurologiques, hématologiques)	5/52 (9,6 %)	7/150 (4,7 %)	p = 0,19 *
					Taux d'effets indésirables liés à l'immunité (grade ≥ 3)	6/52 (11,5 %)	19/150 (12,7 %)	p = 1,00 *
					Cutanés	0/52 (0 %)	0/150 (0 %)	p = 0,00 *
					Endocriniens	0/52 (0 %)	2/150 (1,3 %)	p = 1,00*
					Pulmonaires	3/52 (5,8 %)	5/150 (3,3 %)	p = 0,43*
					Pulmonaires (de cause mixed ou non claire)	0/52 (0 %)	6/150 (4,0 %)	p = 0,34 *
					Gastrointestinaux	2/52 (3,8 %)	6/150 (4,0 %)	p = 1,00*
					Rhumatologiques	0/52 (0 %)	1/150 (0,7 %)	p = 1,00*
					Autres (cardiovasculaires, neurologiques, hématologiques)	1/52 (2,9 %)	1/150 (0,7 %)	p = 0,45*
					Traitement de durvalumab suspendu au moins une fois	12/52 (22,6 %)	39/150 (25,7%)	p = 0,75

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Intervalle prolongé	Intervalle standard	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					Traitement de durvalumab cessé pour cause de toxicité	13/52 (25 %)	33/150 (22 %)	p = 0,68
					Toxicité cliniquement significative (qui est la cause d'une dose omise, d'un arrêt de traitement ou d'une admission à l'hôpital)	20/52 (38, %)	51/150 (34 %)	p = 0,56
					Décès causés par une toxicité liée au traitement	0/52 (0 %)	1/150 (0,67%)	p = 1,00*
Fujiwara, Japon, 2019 Suivi médian : 17,1 semaines (1,9-50,1)	ECRNA (étude ouverte de phase I) Plusieurs sites	Âge médian (étendue) 61,5 (41-76) ans Sexe : 8F/14M Poids : n.d. Types de cancers : - Cancer gastrique/oesophagien (n = 4) - CPNPC (n = 3) - Cancer cervical (n = 2) - Cancer ovarien (n = 2) - mélanome malin (n = 2) - Cancer du sein (n = 1) - Cancer de la thyroïde (n = 1) - Autre (n = 7) Critères d'inclusion : - 20 ans ou plus - tumeurs solides avancées réfractaires au traitement standard, ou intolérance au traitement standard, ou pour laquelle aucun standard n'existe	n = 22	Intervalle standard : Durvalumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 4) Intervalle prolongé Durvalumab 20 mg/kg toutes les 4 semaines (n = 4) Traitement poursuivi jusqu'à 12 mois ou progression de la maladie Contrôle de la maladie définie comme une réponse complète, partielle ou maladie stable selon RECIST 1.1	Taux d'effets indésirables liés au traitement	2/4 (50 %)	3/4 (75 %)	p = 1,00*
					Rash	1/4 (25 %)	1/4 (25 %)	p = 1,00*
					Prurit	0/4 (0 %)	0/4 (0 %)	p = 0,00*
					Constipation	0/4 (0 %)	0/4 (0 %)	p = 0,00*
					Nausées	2/4 (50 %)	0/4 (0 %)	p = 0,43*
					Stomatite	1/4 (25 %)	0/4 (0 %)	p = 1,00*
					Pyrexie	1/4 (25 %)	1/4 (25 %)	p = 1,00*
					Taux de contrôle de la maladie			
					à 6 semaines	3/4 (75 %)	2/4 (50 %)	p = 1,00*
					à 12 semaines	1/4 (25 %)	2/4 (50 %)	p = 1,00*
					à 24 semaines	1/4 (25 %)	1/4 (25 %)	p = 1,00*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Intervalle prolongé	Intervalle standard	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		- ECOG 0 ou 1 - espérance de vie minimale de 16 semaines - Fonction adéquate des organes et de la moelle osseuse Critères d'exclusion : - Traitement avec immunothérapie ou traitement de recherche contre le cancer dans les 4 semaines précédentes ; - traitement avec un mAb dans les 6 semaines précédentes - chimiothérapie, immunothérapie, thérapie biologique ou hormonale contre le cancer concomitante - traitement immunosuppresseur (actif ou antécédent) dans les 28 jours précédents (sauf corticostéroïdes inhalés ou systémiques à doses max de 10 mg d'équivalent prednisolone par jour) ; - vaccin vivant atténué dans les 30 jours précédents - traitement antérieur avec anti-PD-1/PD-L1/CTLA-4 - chirurgie majeure dans les 30 jours précédents ou convalescence suite à une chirurgie - toxicité non résolue avec immunothérapie						

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Intervalle prolongé	Intervalle standard	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		- métastases du système nerveux central symptomatiques ou non traitées - autre cancer invasif dans les derniers 5 ans - maladie concomitante non contrôlée - maladie autoimmune active ou documentée dans les derniers 2 ans - antécédent d'immunodéficience primaire						
Hijmering-Kapelle, 2021, Pays-Bas (janvier 2019- juin 2021) Suivi médian : 54,6 semaines (4,4-145,7)	Étude de cohortes rétrospective (1 site)	Types de cancers : CPNPC de stades III/IV (1 site) Sexe : 83F/122M	n = 205 Durvalumab à intervalle standard : - n = 17, dont 15 pour l'analyse de survie Durvalumab à intervalle prolongé : - n = 49, dont 49 pour l'analyse de survie	Intervalle standard Durvalumab 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines Intervalle prolongé Durvalumab 1500 mg IV toutes les 4 semaines (après au moins 2 cycles à intervalle toutes les 2 semaines) (autres interventions : pembrolizumab en monothérapie ou traitement de consolidation, nivolumab en monothérapie)	Survie sans progression médiane (IC 95%)	Non atteinte	Non atteinte	p = 0,94
					Survie globale médiane (IC 95%)	Non atteinte	Non atteinte	p = 0,98
					Ajustements de traitement dus aux effets indésirables			
					- retour à l'intervalle standard	2/49 (4,1 %)	0/17 (0 %)	p = 1,00
					- traitement interrompu	1/49 (2%)	0/17 (0 %)	p = 1,00
					- traitement cessé	3/49 (6,1 %)	5/17 (29,4 %)	p = 0,02
Joshi, 2021, Royaume-Uni (Novembre 2018 – 2020)	Étude de cohortes rétrospective (1 site)	Types de cancers : - CPNPC stade III (non épidermoïde n = 9, épidermoïde n = 31) Âge médian (étendue) :	n = 40 - les 40 patients ont débuté avec un traitement toutes les 2 semaines avant la pandémie à	Intervalle standard Durvalumab 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines Intervalle prolongé Durvalumab 20 mg/kg IV toutes les 4 semaines Après radio-chimiothérapie	Taux d'effets indésirables (tous grades)	13/14 (93 %)	34/40 (85 %)	p = 0,089 *
					Nombre total d'effets indésirables (tous grades)	48	88	n.d.
					Toux	1/48 (2 %)	9/88 (10 %)	p = 0,1 *
					Pneumonite	3/48 (6 %)	4/88 (4,5 %)	p = 0,7 *
					Fatigue	2/48 (4 %)	10/88 (11 %)	p = 0,21*
					Dyspnée	3/48 (6 %)	8/88 (9 %)	p = 0,75*
					Diarrhée	0/48 (0 %)	1/88 (1 %)	p = 1,00*
					Pyrexie	2/48 (4 %)	0/88 (0%)	p = 0,12*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Intervalle prolongé	Intervalle standard	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		68,5 (37-83) ans Sexe : 18F/22M Poids : n.d.	la COVID-19 - De ces 40 patients, 14 ont fait la transition vers un traitement toutes les 4 semaines.	Sévérité des effets indésirables déterminée selon CTCAE version 5.0	Nausée	2/48 (4 %)	0/88 (0%)	p = 0,12*
					Pneumonie	1/48 (2 %)	1/88 (1 %)	p = 1,00*
					Arthralgie	1/48 (2 %)	3/88 (3%)	p = 1,00*
					Infection voies respiratoires supérieures	1/48 (2 %)	1/88 (1 %)	p = 1,00*
					Prurit	0/48 (0 %)	3/88 (3%)	p = 0,55*
					Rash	4/48 (8%)	8/88 (9 %)	p = 1,00*
					Constipation	1/48 (2 %)	1/88 (1 %)	p = 1,00*
					Douleur au dos	0/48 (0 %)	3/88 (3%)	p = 0,55*
					Douleur musculosquelettique	1/48 (2 %)	4/88 (4,5 %)	p = 0,66*
					Anémie	1/48 (2 %)	0/88 (0%)	p = 0,33 *
					Myosite	1/48 (2 %)	0/88 (0%)	p = 0,33 *
					Neuropathie sensorielle périphérique	1/48 (2 %)	1/88 (1 %)	p = 1,00*
					Œdème des membres	0/48 (0 %)	1/88 (1 %)	p = 1,00*
					Sécheresse de la peau	3/14 (6 %)	2/88 (2 %)	p = 0,35*
					Étourdissements	4/48 (8%)	0/88 (0%)	p = 0,014*
					Vision brouillée	1/48 (2 %)	0/88 (0%)	p = 0,33 *
					Agitation mentale	0/48 (0 %)	2/88 (2 %)	p = 0,54*
					Perte de poids	0/48 (0 %)	1/88 (1 %)	p = 1,00*
					Douleur abdominale	0/48 (0 %)	2/88 (2 %)	p = 0,54*
					Douleur oropharyngée	1/48 (2 %)	2/88 (2 %)	p = 1,00*
					Candidose oropharyngée	0/48 (0 %)	4/88 (4,5 %)	p = 0,55 *
					Bouche sèche	0/48 (0 %)	1/88 (1 %)	p = 1,00*
					Hypothyroïdie	8/48 (17 %)	10/88 (11 %)	p = 0,43 *
					Hyperthyroïdie	1/48 (2 %)	6/88 (7 %)	p = 0,42 *
					Hyperglycémie	2/48 (4 %)	0/88 (0%)	p = 0,12 *
					Lymphopénie	2/48 (4 %)	0/88 (0%)	p = 0,12*
					Augmentation des ALT	1/48 (2 %)	0/88 (0%)	p = 0,33 *
					Taux d'effets indésirables (grades 3 ou 4)	1/14 (7,1 %)	6/40 (15 %)	p = 0,66*
					Nombre total d'effets indésirables (grades 3 ou 4)	1/48	6/88	p = 0,42*
					Toux	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Pneumonite	0/48 (0 %)	3/88 (3%)	p = 0,55 *
					Fatigue	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Dyspnée	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Diarrhée	0/48 (0 %)	1/88 (1 %)	p = 1,00*
					Pyrexie	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Nausée	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Pneumonie	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Arthralgie	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Infection voies respiratoires supérieures	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Intervalle prolongé	Intervalle standard	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					Prurit	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Rash	0/48 (0 %)	2/88 (2 %)	p = 0,54*
					Constipation	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Douleur au dos	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Douleur musculosquelettique	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Anémie	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Myosite	1/48 (2 %)	0/88 (0%)	p = 0,33*
					Neuropathie sensorielle périphérique	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Œdème des membres	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Sécheresse de la peau	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Étourdissements	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Vision brouillée	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Agitation	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Perte de poids	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Douleur abdominale	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Douleur oropharyngée	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Muguet	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Bouche sèche	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Hypothyroïdie	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Hyperthyroïdie	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Hyperglycémie	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Lymphopénie	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Augmentation des ALT	0/48 (0 %)	0/88 (0%)	p = 0,00*
					Taux d'arrêt du traitement du à un effet indésirable de grade 3 ou 4	1/14 (7,1 %)	5/40 (12,5 %)	p = 1,00*
					Taux d'effets indésirables de grade 1 ou 2	12/14 (85,7 %)	28/40 (70 %)	p = 0,31*

ALT : alaline aminotransferase; CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events ; ET : écart-type ; n.d. : non disponible ; RRI : risque relatif instantané

Tableau G-5c Caractéristiques des études de modélisation rapportant des paramètres pharmacocinétiques pour différentes doses de durvalumab

Auteur, Année, Pays	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions
Baverel, 2018, international	Étude de modélisation (données simulées sur 1000 patients virtuels à partir de données d'études cliniques)	Âge médian: 62 ans Poids corporel médian: 69,8 kg Sexe: 56,7 % hommes Types de cancer: principalement carcinome urothélial et cancer du poumon (n = 776)	n = 1409	Durvalumab 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines Durvalumab 750 mg IV toutes les 2 semaines Durvalumab 20 mg/kg IV toutes les 4 semaines Durvalumab 1500 mg IV toutes les 4 semaines
Ogasawara, 2020, international	Étude de modélisation (données simulées à partir de données de 4 études cliniques)	Âge médian: 71 ans Poids corporel médian: 74,7 kg Sexe: 94F/173H Types de cancer: leucémie myéloïde, myélome multiple, lymphomes	n = 267	Durvalumab 20 mg/kg IV toutes les 4 semaines Durvalumab 1500 mg IV toutes les 4 semaines

Tableau G-5d Paramètres pharmacocinétiques du durvalumab extraits des publications incluses

Dose	Auteur principal, année	Nombre de patients	C _{min1} * (mcg/ml)	T _{max} * (jours)	C _{minéq} * (mcg/ml)	C _{maxéq} * (mcg/ml)	ASC 0-dernière concentration (mcg.jour/ml)*
1 mg/kg toutes les 2 semaines	Fujiwara, 2019	n = 4		0,046 (0,045, 0,048)		20,8 (24,1 %)	150 (30,4 %)
3 mg/kg toutes les 2 semaines	Fujiwara, 2019	n = 4		0,044 (0,043, 0,045)		54,9 (27,9 %)	405 (21,8 %)
10 mg/kg toutes les 2 semaines	Fujiwara, 2019	n = 4		0,047 (0,044, 0,073) (n=3)		145 (51,2 %)	826 (51,4 %)
15 mg/kg toutes les 3 semaines	Fujiwara, 2019	n = 6		0,044 (0,044, 0,045) (n=3)		254 (20,8%)	2380 (16,9 %)
20 mg/kg toutes les 4 semaines	Fujiwara, 2019	n = 4		0,046 (0,043, 0,12)		311 (26,6 %)	2440 (31,8%)

*Moyenne géométrique (% coefficient de variation) ou médiane (étendue)

¹ Ces données ont été simulées à l'aide d'un modèle mathématique.

ASC : Aire sous la courbe; C_{max1} : concentration maximale prédite par modélisation après une dose de pembrolizumab; C_{minéq}, C_{maxéq} : concentration prédite par modélisation minimale et maximale (respectivement) à l'état d'équilibre; IC : intervalle de confiance T_{max} : temps pour obtenir la concentration maximale.

Tableau G-6a Efficacité et innocuité du nivolumab selon différentes doses (0,1 à 20 mg/kg toutes les 2 semaines) (2020)

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats				
						Nivolumab 1 mg/kg	Nivolumab 3 mg/kg (comparateur)	Nivolumab haute dose	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
									(1 mg/kg vs 3 mg/kg)	(haute dose vs 3 mg/kg)
Topalian, 2012, États-Unis (2008- 2012)	ECRNA (Étude de phase I) 13 sites	Types de cancer : - Tumeurs solides avancées (mélanome, CPNPC, cancer rénal, cancer de la prostate résistant à la castration, cancer colorectal), préalablement traitées Âge médian (étendue) : Topalian 2012 :63 ans (29-85) Sexe : Topalian 2012 : 101F/195M Critères d'inclusion : - Adultes (18 ans et +) - Patients avec tumeurs solides avancées (mélanome, CPNPC, cancer rénal, cancer de la prostate résistant à la castration, cancer colorectal). - Préalablement traités avec 1 à 5	n=296 0,1 mg/kg (n=18) 0,3 mg/kg (n=19) 1 mg/kg (n=79) 3 mg/kg (n=50) 10 mg/kg (n=130)	Traitement : Nivolumab IV toutes les 2 semaines (cycles de traitement de 8 semaines). Nivolumab haute dose : 10 mg/kg toutes les 2 semaines	Taux de réponse objective¹ - Mélanome - CPNPC - Cancer rénal Taux de survie sans progression à 24 semaines (IC à 95%) - Mélanome - CPNPC - Cancer rénal Taux d'effets indésirables liés au traitement (≥ 1%)² - Tous grades - Grade 3 ou 4	8/27 (30%) 1/18 (6%) 4/17 (24%) 45% (26-65) 16% (0-34) 47% (23-71) 39/79 (49%) 5/79 (6%)	7/17 (41%) 6/19 (32%) 55% (30-80) 41% (18-64) n.d. 19/50 (38%) 2/50 (4%)	4/20 (20%) 7/39 (18 %) 5/16 (31 %) 30% (9-51) 24% (11-38) 67% (43-91) 50/130 (38%) 11/130 (8 %)	p=0,428* p=0,0912* n.d. n.d. n.d. n.d. p=0,221* p=0,5743	p=0,1754* p=0,2401* n.d. n.d. n.d. n.d. p=0,955* p=0,3181
Topalian, 2019, États-Unis (2008- 2016) (étude de suivi des patients inclus dans l'étude de Topalian 2012)			n=270 <u>Mélanome</u> 0,1 mg/kg (n = 17) 0,3 mg/kg (n = 18) 1 mg/kg (n=35) 3 mg/kg (n = 17) 10 mg/kg (n = 20) <u>CPNPC</u> 1 mg/kg (n=33) 3 mg/kg (n = 37) 10 mg/kg (n = 59) <u>Cancer rénal</u> 1 mg/kg (n=18) 10 mg/kg (n=16)		Survie globale médiane (mois) (IC à 95%) - Mélanome - CPNPC - Cancer rénal	48,4 (14,9-NE) 9,2 (5,3-11,1) 29,3 (11,5-59,9)	20,3 (7,2-NE) 14,9 (7,3-30,3) n.d.	11,7 (4,5-37,9) 9,2 (5,2-12,4) 18,8 (11,4-72,6)	n.d. n.d. n.d.	n.d. n.d. n.d.
McDermott, 2015, États-Unis (2008- 2012) (étude de			n=34 (analyse des patients avec cancer rénal) Nivolumab 1 mg/kg (n=18) Nivolumab 10 mg/kg (n=16)		Taux de réponse objective³ Survie sans progression médiane (mois) (IC à 95%)³ Taux d'effets indésirables liés au traitement (≥ 3%)^{2,4}	5/18 (28%) 4,7 (1,9-10,9)	n.d. n.d.	5/16 (31%) 8,0 (1,7-14,0)	p=0,825* (1 mg/kg vs 10 mg/kg) n.d.	

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats				
						Nivolumab 1 mg/kg	Nivolumab 3 mg/kg (comparateur)	Nivolumab haute dose	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
									(1 mg/kg vs 3 mg/kg)	(haute dose vs 3 mg/kg)
suivi des patients inclus dans l'étude de Topalian (2012)		<i>lignes de traitement:</i> - <i>Espérance de vie de ≥ 12 semaines</i> - <i>Statut ECOG 0-2</i> - <i>métastases cérébrales stables radiographiquement</i>			- Tous grades - Grade 3 ou 4	15/18 (83%) 2/18 (11%)	n.d. n.d.	14/16 (88%) 2/16 (25%)	p=0,7304* (1 mg/kg vs 10 mg/kg) p=0,9002* (1 mg/kg vs 10 mg/kg)	
Gettinger, 2015, États-Unis (2008 –2012) (étude de suivi des patients CPNPC inclus dans l'étude de Topalian 2012)		Critères d'exclusion : - <i>Maladie auto-immune chronique (active ou antécédent)</i> - <i>Conditions requérant médicaments immunosuppresseurs</i> - <i>Infection chronique (VIH, hépatite B ou C)</i>	n=129 (analyse des patients avec CPNPC) 1 mg/kg (n=33) 3 mg/kg (n=37) 10 mg/kg (n=59)		Taux d'effets indésirables liés au traitement (≥ 3%) ^{2,4} - Tous grades - Grade 3 ou 4 Durée de réponse (mois) Taux de réponse objective	21/33 (64%) 5/33 (15%) 14,7 1/33 (3%)	25/37 (68%) 5/37 (14%) 17,0 9/37 (24%)	45/59 (76%) 8/59 (14%) 19,1 12/59 (20%)	p=0,7305* p=0,8450* n.d. p=0,0425	p=0,3697* p=0,9949* n.d. p=0,6446
Gettinger, 2018, États-Unis (2008- 2016) (étude de suivi des patients inclus dans l'étude de Topalian 2012)					Taux de survie globale à 5 ans (IC à 95%)	13% (4 à 27)	26% (12-43)	11% (4 à 21)	n.d.	n.d.
Ei-Khoueiry, 2017, International (2012- 2016)	ECRNA (Essai de phase II multi-centrique, sans insu) 7 sites (phase d'escalade) et 39 sites	Types de cancer : - Carcinome hépatocellulaire avancé confirmé (non prédisposé à chirurgie curative ou traitement localisé) avec ou sans VHB ou VHC	n=262 (répartis : n=48 (phase d'escalade de dose 0,1 mg/kg (n=6) 0,3 mg/kg (n=9) 1 mg/kg (n=10) 3 mg/kg (n=10) 10 mg/kg (n=13) et n=214 (phase d'expansion de dose, sans répartition selon les doses)	Traitement : Nivolumab IV toutes les 2 semaines - Escalade de dose selon un design 3+3 - Patients traités jusqu'à une réponse complète confirmée ou progression	Taux d'effets indésirables sérieux liés au traitement ¹ - Tous grades - Grade 3 ou 4	0/10 (0%) 0/10 (0%)	0/10 (0%) 1/10 (10%)	1/13 (8%) 1/13 (8%)	n.d. p=1*	p=1* p=1*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats				
						Nivolumab 1 mg/kg	Nivolumab 3 mg/kg (comparateur)	Nivolumab haute dose	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
									(1 mg/kg vs 3 mg/kg)	(haute dose vs 3 mg/kg)
	(phase d'expansion)	Âge médian (étendue) : 62 ans (55-69) <i>(phase d'escalade de dose)</i> 64 ans (56-70) <i>(phase d'expansion)</i> Sexe : 12F/36M <i>(phase d'escalade de dose)</i> 43F/171M <i>(phase d'expansion)</i> Critères d'inclusion : - Adultes (18 ans et +) - Patients avec carcinome hépatocellulaire avancé confirmé (non prédisposé à chirurgie curative ou traitement localisé) avec ou sans VHB ou VHC - <i>Pour les phases d'escalade de dose et patients VHC et VHB dans la phase d'expansion :</i> Patients ayant progressé suite à au moins une thérapie		de la maladie ou toxicité inacceptable. - Poursuite du traitement permise après progression initiale (à la discrétion des investigateurs) Nivolumab haute dose : 10 mg/kg toutes les 2 semaines						

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats				
						Nivolumab 1 mg/kg	Nivolumab 3 mg/kg (comparateur)	Nivolumab haute dose	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
									(1 mg/kg vs 3 mg/kg)	(haute dose vs 3 mg/kg)
		systémique (incluant le sorafenib), ou qui étaient intolérant ou ont refusé le sorafenib - Score Child-Pugh ≤ 7 (<i>phase d'escalade de dose</i>) et ≤ 6 (<i>phase d'expansion</i>) - Patients avec VHB devaient recevoir thérapie antivirale efficace et avoir une charge virale < 100 UI/ml. - Statut ECOG 0 ou 1 Critères d'exclusion : - Maladie autoimmune (active ou antécédent); - VIH; - coinfection active VHB et VHC ou VHB et hépatite D; - Métastases cérébrales								

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats				
						Nivolumab 1 mg/kg	Nivolumab 3 mg/kg (comparateur)	Nivolumab haute dose	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
									(1 mg/kg vs 3 mg/kg)	(haute dose vs 3 mg/kg)
Yamamoto2017, Japon (2008- 2010)	ECRNA (étude d'escala de dose, sans insu) 1 seul site	Âge médian (étendue) : 61 ans (34-74) Sexe : 7F/10M Types de cancer : - Adénocarcinome du poumon (n=5) - Mélanome (n=4) - Autres cancers (rectal, thymique, esophagien, colon, thyroïde) (n=8) Critères d'inclusion : - Adultes (20 ans et +) - Patients avec tumeurs solides malignes chez qui la thérapie standard est inefficace ou aucun traitement approprié n'est disponible. - Espérance de vie d'au moins 3 mois; - Fonctions rénale et hépatique adéquates - Statut ECOG 0 ou 1	n=17 Nb de patients par groupe : - 1 mg/kg (n=3) - 3 mg/kg (n=5) - 10 mg/kg (n=6) 20 mg/kg (n=3)	Traitement : Nivolumab IV toutes les 2 semaines - Dose de 1, 3, 10 ou 20 mg/kg - Patients traités jusqu'à 24 mois, à moins de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable Nivolumab haute dose : 20 mg/kg toutes les 2 semaines - Paramètres d'efficacité mesurés à l'aide des critères RECIST version 1.0 - Effets indésirables mesurés avec NCI-CTCAE ver.3. - Toxicités limitant la dose mesurées durant la période de 7 semaines après la 1re	Taux de réponse objective (y compris réponses complètes et réponses partielles) Taux d'effets indésirables - Tous grades - Grade 3 ou 4	1/3 (33%) 3/3 (100%) 0/3 (0%)	1/5 (20%) 5/5 (100%) 1/5 (20%)	0/3 (0%) 3/3 (100%) 1/3 (33%)	p=1* n.d. p=1*	p=1* n.d. p=1*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats				
						Nivolumab 1 mg/kg	Nivolumab 3 mg/kg (comparateur)	Nivolumab haute dose	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
									(1 mg/kg vs 3 mg/kg)	(haute dose vs 3 mg/kg)
		Critères d'exclusion : - Maladie autoimmune (active ou antécédent) ou utilisation de stéroïdes systémiques ou d'immunosuppresseurs; - Transplantation.		dose de nivolumab. Concentrations sériques de nivolumab prélevées avant la dose, avant la fin de l'infusion et à 2h et 8h post-dose, aux jours 2, 3, 4, 8, 15, 22, et à la fin de l'étude.						

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; ECRNA : Étude comparative à répartition non aléatoire; VHB : Virus de l'hépatite B. VHC : Virus de l'hépatite C ¹ Sévérité des effets indésirables selon l'échelle du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE, version 4.03) CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; ECRNA : Étude comparative à répartition non aléatoire; NE : non évaluable ; n.d. : non disponible.

¹ En date du 24 février 2012. ² En date de mars 2013. ³ En date de septembre 2013. ⁴ Sévérité des effets indésirables selon l'échelle du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0. *Valeur de p calculée à partir de https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php

Tableau G-6b Efficacité et innocuité du nivolumab selon différentes doses (0,3 à 10 mg/kg toutes les 3 semaines) (2022)

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats				
						Nivolumab 0,3 mg/kg (comparateur)	Nivolumab 2 mg/kg	Nivolumab 10 mg/kg	Effet (IC à 80 %) Valeur de p	
									(0,3 mg/kg vs 2 mg/kg)	(0,3 mg/kg vs 10 mg/kg)
Motzer, 2015, États-Unis, Canada, Finlande et Italie (2011-2013) Durée du suivi : 24 mois minimum	ECRA (Étude de phase II) 39 sites	Types de cancer : - Adénocarcinome rénal métastatique préalablement traité Âge médian (étendue) : 61 ans (SD = 9) Sexe : 47F/121M Critères d'inclusion : - Préalablement traité en contexte métastatique avec au moins un traitement anti-angiogénique (inhibiteur de tyrosine kinase VEGF ou anticorps monoclonal) - Progression de la tumeur pendant ou après le dernier traitement reçu ou dans les premiers 6 mois de l'étude. - Statut de performance Karnofsky ≥ 70% - Fonctions hématologique, hépatique et rénale adéquate.	n=168 (167 pour l'analyse de l'innocuité) 0,3 mg/kg (n=60) 2 mg/kg (n=54) 10 mg/kg (n=54)	Traitement : Nivolumab 0,3, 2 ou 10 mg/kg IV toutes les 3 semaines Mesure des paramètres de résultat : - Paramètres d'efficacité mesurés à l'aide des critères RECIST version 1.1 - Gradation des effets indésirables : NCI CTCAE (version 4.0).	Survie sans progression médiane, mois (IC 80%)	2,7 (1,9-3,0)	4,0 (2,8-4,2)	4,2 (2,8-5,5)	HR : 1,0 (0,7-1,3) p = 0,9	HR : 1,0 (0,8-1,3) p = 0,9
					Taux de survie sans progression à 6 mois, % (écart)	0,3 (0,2-0,4)	0,3 (0,2-0,4)	0,4 (0,3-0,4)	n.d.	n.d.
					Durée médiane de la réponse immunitaire, mois (IC 80%)	4,3 (2,8-6,9)	5,4 (4,2-7,1)	6,9 (4,4-8,5)	n.d.	n.d.
					Survie globale médiane, mois (IC 80%)	18,2 (16,2-24,0)	25,5 (19,8-28,8)	24,7 (15,3-26,0)	HR : 0,8 (0,6-1,1)	HR : 0,9 (0,6-1,2)
					Taux de réponse objective, n (%)	12/60 (20)	12/54 (22)	11/54 (20)	OR : 1,2 (0,6-2,4) p = 1,0	OR : 0,9 (0,4-1,8) p = 1,0
					Meilleure réponse objective, n (%)					
					- Réponse complète	1/60 (2)	1/54 (2)	0/54 (0)	p = 1,00*	p = 1,00*
					- Réponse partielle	11/60 (18)	11/54 (20)	11/54 (20)	p = 0,81*	p = 0,81*
					- Maladie stable	22/60 (37)	23/54 (43)	24/54 (44)	p = 0,57*	p = 0,44*
					- Maladie progressive	24/60 (40)	18/54 (33)	17/54 (32)	p = 0,56*	p = 0,43*
					- Non évaluable	2/60 (3)	1/54 (2)	2/54 (4)	p = 1,00*	p = 1,00*
					Taux d'effets indésirables liés au traitement, n (%)					
					- Tous grades	44/59 (75)	36/54 (67)	42/54 (78)	p = 0,41*	p = 0,83*
					- Grade 3 ou 4	3/59 (5)	9/54 (17)	7/54 (13)	p = 0,06*	p = 0,32*
					- Nécessitant l'administration de corticostéroïdes systémiques	9/59 (15)	10/54 (19)	18/54 (33)	p = 0,80*	p = 0,03*
					- Menant à l'arrêt du traitement	1/59 (2)	6/54 (11)	4/54 (7)	p = 0,05*	p = 0,19*
					- Menant au décès	0/59 (0)	0/54 (0)	0/54 (0)	p = 0,00*	p = 0,00*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats				
						Nivolumab 0,3 mg/kg (comparateur)	Nivolumab 2 mg/kg	Nivolumab 10 mg/kg	Effet (IC à 80 %) Valeur de p	
									(0,3 mg/kg vs 2 mg/kg)	(0,3 mg/kg vs 10 mg/kg)
		Critères d'exclusion : - Maladie auto-immune - Plus de 3 lignes de traitement en contexte métastatique - Métastases cérébrales actives - Traitement antérieur avec un inhibiteur du point de contrôle ou CAR-T cell								

ECRA : Étude comparative à répartition aléatoire; Sévérité des effets indésirables selon l'échelle du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE, version 4.0) ; n.d. : non disponible.

*Valeur de p calculée à partir de https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php

Tableau G-6c Efficacité et innocuité du nivolumab à dose fixe (240 mg) comparativement à dose standard (3 mg/kg) toutes les 2 semaines (mise à jour : 2022)

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						240 mg	3 mg/kg (comparateur)	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Zhao, 2017, États-Unis (n.d.)	Étude de modélisation (données simulées à partir de données d'études cliniques publiées)	Poids : 34-180 kg (médiane 77 kg)	n= 3458 (provenant de 18 études cliniques)	Nivolumab à 240 mg IV toutes les 2 semaines	RRI de décès (IC95%) de Cavg1 (5^e percentile) par rapport à Cavg1 (médiane) CPNPC (non épidermoïde) CPNPC (épidermoïde) Mélanome Cancer rénal	1,03 (0,892;1,19)	1,03 (0,896; 1,18)	n.d.
		Types de cancer : - Mélanome - CPNPC - Cancer du poumon à petites cellules - Carcinome rénal - Lymphome de Hodgkin classique - cancer urothélial - carcinome de la tête et du cou - cancer gastrique	(dont n=1768 pour analyse d'innocuité) 100 essais cliniques simulés	Nivolumab à 3 mg/kg IV toutes les 2 semaines	RRI de décès (IC95%) de Cavg1 (95^e percentile) par rapport à Cavg1 (médiane) CPNPC (non épidermoïde) CPNPC (épidermoïde) Mélanome Cancer rénal	1,09 (0,925;1,29) 0,929 (0,863;1) 0,947 (0,896;1)	(0,927;1,28) 0,935 (0,873;1) 0,951 (0,903;1)	n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d.
					RRI d'effets indésirables menant à l'arrêt du médicament ou au décès (IC95%) de Cavg1 (5^e percentile) par rapport à Cavg1 (médiane)	0,971 (0,839;1,12) 0,916 (0,775;1,08) 1,12 (0,997;1,26) 1,09 (0,998;1,19)	0,971 (0,842; 1,12) 0,918 (0,779;1,08) 1,11 (0,997;1,24) 1,08 (0,998;1,18)	n.d. n.d. n.d.
					RRI d'effets indésirables menant à l'arrêt du médicament ou au décès (IC95%) de Cavg1 (95^e percentile) par rapport à Cavg1 (médiane)	0,96 (0,883; 1,04)	0,962 (0,888; 1,04)	n.d.
						1,04 (0,957; 1,13)	1,04 (0,958;1,13)	
					Probabilité moyenne prédite d'effets indésirables menant à l'arrêt du traitement ou au décès			
					- mélanome	0,31	0,29	n.s
					- CPNPC épidermoïde	0,37	0,35	n.s.
					- CPNPC non épidermoïde	0,35	0,34	n.s
					- carcinome rénal	0,25	0,24	n.s.
Bei, 2020, Japon	Étude de modélisation (données simulées à partir de données d'études cliniques publiées, soit 10 études globales et 5 études régionales)	Poids : 33-105 kg (médiane 57,3 kg)	n = 273 (dont n=273 pour analyse d'innocuité et n = 134 pour analyse d'efficacité)	Nivolumab à 240 mg IV toutes les 2 semaines				
		Types de cancer : - Mélanome - CPNPC - Carcinome rénal - Lymphome de Hodgkin classique		Nivolumab à 3 mg/kg IV toutes les 2 semaines				
					Probabilité moyenne prédite d'effets indésirables de grade ≥ 3			
					- mélanome	0,55	0,56	n.s
					- CPNPC épidermoïde	0,56	0,57	n.s.
					- CPNPC non épidermoïde	0,51	0,52	n.s

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						240 mg	3 mg/kg (comparateur)	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		- cancer urothélial - carcinome de la tête et du cou			- carcinome rénal	0,54	0,55	n.s.
					- carcinome tête et cou	0,55	0,55	n.s.
					- lymphome de Hodgkin classique	0,31	0,32	n.s.
					Probabilité moyenne prédite d'effets indésirables liés à l'immunité de grade ≥ 2			
					- mélanome	0,29	0,27	n.s.
					- CPNPC épidermoïde	0,25	0,24	n.s.
					- CPNPC non épidermoïde	0,26	0,24	n.s.
					- carcinome rénal	0,41	0,39	n.s.
					- carcinome tête et cou	0,18	0,17	n.s.
					- lymphome de Hodgkin classique	0,31	0,29	n.s.
					Probabilité moyenne prédite de survie globale à 1 an (IC 95%)			
					mélanome	0,62 (0,57, 0,75)	0,67 (0,63, 0,77)	n.d.
					CPNPC épidermoïde	0,57 (0,52, 0,66)	0,56 (0,50, 0,65)	n.d.
					CPNPC non épidermoïde	0,62 (0,57, 0,68)	0,62 (0,57, 0,67)	n.d.
					carcinome rénal	0,76 (0,75, 0,78)	0,76 (0,75, 0,78)	n.d.
					Probabilité moyenne prédite de survie globale à 2 ans (IC 95%)			
					mélanome	0,42 (0,34, 0,57)	0,47 (0,42, 0,60)	n.d.
					CPNPC épidermoïde	0,38 (0,33, 0,48)	0,36 (0,30, 0,45)	n.d.
					CPNPC non épidermoïde	0,36 (0,32, 0,41)	0,36 (0,31, 0,41)	n.d.
					carcinome rénal	0,53 (0,51, 0,55)	0,53 (0,50, 0,55)	n.d.
					Médiane prédite du taux de réponse objective			
					mélanome	0,35	0,35	n.d.
					CPNPC épidermoïde	0,29	0,26	n.d.
					CPNPC non épidermoïde	0,22	0,22	n.d.
Ma, 2019 Chine (n.d.)	ECRNa (essai ouvert de phase I/II) 1 site	Âge médian (étendue) : 48 ans (27-72) Sexe :	n=51 inclus n=46 évalués	Nivolumab à 240 mg IV toutes les 2 semaines	Taux de réponse complète	0/20 (0%)	0/15 (0%)	p = 0 *
					Taux de réponse partielle	2/20 (10%)	3/15 (20%)	p = 1,00 *
					Maladie stable	12/20 (60%)	2/15 (13%)	p = 0,0069 *
					Maladie ayant progressé	5/20 (25%)	9/15 (60%)	p = 0,08 *
					Taux de réponse objective	2/20 (10%)	3/15 (20%)	p = 0,63 *

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						240 mg	3 mg/kg (comparateur)	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		15F/31M	Nb de participants par groupe : - 3 mg/kg (n=15) - 240 mg (n=20) - 360 mg (n=11)	Nivolumab à 3 mg/kg IV toutes les 2 semaines	Taux de contrôle de la maladie	14/20 (70%)	5/15 (33 %)	p = 0,04 *
		Critères d'inclusion :			Taux d'effets indésirables liés au traitement			
		- Tumeur solide cliniquement avancée ou récurrente, confirmée (histologique ment ou cytologique ment)		Nivolumab à 360 mg IV toutes les 3 semaines	Tous grades	14/20 (70)	12/15 (80)	p = 0,70 *
		- Progression après au moins 1 traitement systémique		Mesure des paramètres de résultat : - Paramètres d'efficacité mesurés à l'aide des critères RECIST version 1.1 - Gradation des effets indésirables : outil de mesure non mentionné	Grade 3-4	1/20 (5)	1/15 (7)	p = 1,00 *
		- ECOG 0 ou 1			Grade 5	0/20 (0)	0/15 (0)	p = 0 *
		Critères d'exclusion :			Taux d'effets indésirables liés au traitement (≥ 10%), n (%)			
		- métastases au système nerveux central			Hypothyroïdie	5/20 (25)	2/15 (13)	p = 0,67 *
		- antécédent de cancer (sauf pour certains cancers in situ ou non-mélanome ou rémission depuis 2 ans ou plus)			Rash	2/20 (10)	5/15 (33)	p = 0,11 *
		- Maladie auto-immune			Malaise	5/20 (25)	2/15 (13)	p = 0,67 *
		- Immunothérapie antérieure			Fatigue	0/20 (0)	3/15 (20)	p = 0,07 *
		- Tuberculose active			Diminution de l'appétit	2/20 (10)	3/15 (20)	p = 0,63 *
		- Grossesse			Augmentation ALT	2/20 (10)	2/15 (13)	p = 1,00 *
					Augmentation AST	2/20 (10)	0/15 (0)	p = 0,496 *
					Pyrexie	2/20 (10)	0/15 (0)	p = 0,496 *
					Inconfort à la poitrine	0/20 (0)	0/15 (0)	p = 0 *
					Diarrhée	0/20 (0)	2/15 (13)	p = 0,18 *
					Nausées	2/20 (10)	0/15 (0)	p = 0,496 *
					Protéinurie	2/20 (10)	0/15 (0)	p = 0,496 *
					Étourdissements	2/20 (10)	0/15 (0)	p = 0,496 *
					Taux d'effets indésirables sérieux liés au traitement, n (%)	2/20 (10)	1/15 (7)	p = 1,00
					Taux d'effets indésirables menant à l'arrêt du traitement – tous grades, n (%)	0/20 (0)	1/15 (7)	p = 0,43 *

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						240 mg	3 mg/kg (comparateur)	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		- Thérapie immunosuppressive Types de cancer : - Carcinome nasopharyngé avancé ou récurrent (n=32) - Carcinome hépatocellulaire (n=2) - CPNPC (n=11) - non rapporté (n=1)						
Kato, 2020, Japon (janvier 2018 – novembre 2019)	Étude de cohortes rétrospective 1 site	Âge médian (étendue) : 68 ans (37-83) Sexe : 4F/15M Poids moyen avant le début du traitement au nivolumab : 63,4 kg ± 3,0 kg Type de cancer : - adénocarcinome rénal métastatique ou non résécable	n=19 Nb de participants par groupe : - 3 mg/kg q2sem (n=11) - 240 mg q2sem (n=8)	Nivolumab à 240 mg IV toutes les 2 semaines Nivolumab à 3 mg/kg IV toutes les 2 semaines - dose moyenne reçue : 181,8 ± 12,0 mg Suivi médian (étendue) : 11 mois (1,4-21,6) Mesure des paramètres de résultat : - Paramètres d'efficacité mesurés à l'aide des critères Response Evaluation Criteria version 1.1 - Gradation des effets indésirables mesurée avec National Cancer Center Common Toxicity Criteria for	Taux de survie sans progression à 12 mois, % (IC 95%)	87,5 % (46,3-98,3)	53 % (25,0 – 79,2)	n.d.
					Taux de survie globale à 12 mois, % (IC 95%)	80,8 % (47,2-95,2)	100 % (n.d.)	n.d.
					Taux de réponse partielle, % (IC 95%)	25,0 % (7,1-59,1)	45,5 % (21,3 – 72,0)	p = 0,63
					Taux d'effets indésirables liés à l'immunité, tous grades	50,0 % (21,5-78,5)	72,7 % (43,4-90,3)	p = 0,38
					De grade 1-2			
					- Diarrhée	1/8 (12,5%)	3/11 (27,3%)	p = 0,60 *
					- Augmentation des AST ou ALT	2/8 (25 %)	1/11 (9,1%)	p = 0,55 *
					- Pneumonite	0/8 (0%)	1/11 (9,1%)	p = 1,00 *
					- Colite	0/8 (0%)	1/11 (9,1%)	p = 1,00 *
					- Rash	1/8 (12,5%)	0/11 (0 %)	p = 0,42 *
					De grade 3-4	12,5%(2,2-47,1)	54,6%(28,0-78,7)	p = 0,15
					- Insuffisance adrénalienne	0/8 (0%)	4/11 (36,4%)	p = 0,10 *
					- Rash	0/8 (0%)	1/11 (9,1%)	p = 1,00 *
					- Hypothyroïdie	0/8 (0%)	1/11 (9,1%)	p = 1,00 *
					Concentration minimale moyenne (mcg/mL) ± ÉT			
					- Après 1 cycle	27,5 ± 2,4	14,2 ± 1,9	p < 0,01
					- Après 2 cycles	43,3 ± 4,2	21,5 ± 2,4	p < 0,01

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						240 mg	3 mg/kg (comparateur)	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
				Adverse Events version 5.0	- Après 3 cycles	57,9 ± 7,0	33,0 ± 4,6	p = 0,01
					- Après 4 cycles	58,6 ± 8,8	31,4 ± 4,1	p = 0,02
Shanghavi, 2021, Inde	Étude de modélisation (données simulées à partir de données d'études cliniques)	Types de cancer - mélanome (adjuvant) : n = 448 - Autres tumeurs solides (mélanome, adénocarcinome rénal, CPNPC épidermoïde ou non épidermoïde, Carcinome tête et cou, lymphome de Hodgkin, carcinome urothélial) : n = 2560	Pour la relation exposition – efficacité : n = 452 (448 inclus dans analyse d'efficacité) Pour la relation exposition – innocuité : n = 3008 (448 inclus dans analyse d'innocuité)	Nivolumab à 240 mg IV toutes les 2 semaines Nivolumab à 3 mg/kg IV toutes les 2 semaines	Probabilité moyenne prédite de survie sans récurrence**			
					- A 1 an	0,721 (0,679–0,766)	0,721 (0,679–0,766)	n.d.
					- A 2 ans	0,644 (0,598–0,692)	0,644 (0,598–0,692)	n.d.
					Probabilité moyenne prédite de survie sans métastase distante**			
					- à 1 an	0,8095 (0,7724–0,8483)	0,8094 (0,7724–0,8483)	n.d.
					- à 2 ans	0,7165 (0,6727–0,7632)	0,7164 (0,6726–0,7631)	n.d.
					Probabilité cumulative prédite d'effets indésirables de grade 3 et plus (IC 90 %)			
					- à 6 mois	0,2056 (0,1721–0,2985)	0,206 (0,1686–0,2975)	Différence de probabilités : –0,0004
					- à 12 mois	0,2887 (0,2443–0,409)	0,2892 (0,2395–0,4076)	Différence de probabilités : –5,00E-04
					Probabilité cumulative moyenne prédite d'effets indésirables de grade 2 et plus (IC 90%)			
					- à 6 mois	0,228 (0,1877–0,2841)	0,2275 (0,1879–0,2877)	Différence de probabilités : –5,00E-04
					- à 12 mois	0,3142 (0,2618–0,3861)	0,3135 (0,2621–0,3905)	Différence de probabilités : 0,0007

AST : aspartate aminotransférase ; ALT : alanine aminotransférase ; CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules ; ÉT : écart-type ; IC 95% : intervalle de confiance à 95 % RRI : risque relatif instantané ; n.d. : donnée non disponible ; n.s. : non significatif.

* Test exact de Fisher, calculé par l'INESSE (<https://www.medcalc.org/calc/fisher.php>) **relativement aux moyennes observées avec le bras comparateur d'ipilimumab dans l'étude CheckMate 238.

Tableau G-6d Efficacité et innocuité du nivolumab à intervalle prolongé (360 mg toutes les 3 semaines) comparativement à l'intervalle standard (3 mg/kg toutes les 2 semaines) (2022)

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						360 mg	3 mg/kg (comparateur)	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Ma, 2019 Chine (n.d.)	ECRNA (essai ouvert de phase I/II) 1 site	Âge médian (étendue) : 48 ans (27-72) Sexe : 15F/31M Critères d'inclusion : - Tumeur solide cliniquement avancée ou récurrente, confirmée (histologiquement ou cytologiquement) - Progression après au moins 1 traitement systémique - ECOG 0 ou 1 Critères d'exclusion : - métastases au système nerveux central - antécédent de cancer (sauf pour certains cancers in situ ou non-mélanome ou rémission depuis 2 ans ou plus) - Maladie auto-immune - Immunothérapie antérieure	n=51 inclus n=46 évalués Nb de participants par groupe : - 3 mg/kg (n=15) - 240 mg (n=20) - 360 mg (n=11)	Nivolumab à 240 mg IV toutes les 2 semaines Nivolumab à 3 mg/kg IV toutes les 2 semaines Nivolumab à 360 mg IV toutes les 3 semaines Mesure des paramètres de résultat : - Paramètres d'efficacité mesurés à l'aide des critères RECIST version 1.1 - Gradation des effets indésirables : outil de mesure non mentionné	Taux de réponse complète, n (%)	0/11 (0)	0/15 (0)	p = 0,00 *
					Taux de réponse partielle, n (%)	1/11 (9)	3/15 (20)	p = 0,61 *
					Maladie stable, n (%)	6/11 (55)	2/15 (13)	p = 0,04 *
					Maladie ayant progressé, n (%)	4/11 (36)	9/15 (60)	p = 0,43 *
					Taux de réponse objective, n (%)	1/11 (9)	3/15 (20)	p = 0,61 *
					Taux de contrôle de la maladie, n (%)	7/11 (64)	5/15 (33)	p = 0,23 *
					Taux d'effets indésirables liés au traitement, n (%)			
					Tous grades	9/11 (82)	12/15 (80)	p = 1,00 *
					Grade 3-4	0/11 (0)	1/15 (7)	p = 1,00 *
					Grade 5	0/11 (0)	0/15 (0)	p = 0,00* *
					Taux d'effets indésirables liés au traitement (≥ 10%), n (%)			
					Hypothyroïdie	6/11 (55)	2/15 (13)	p = 0,38 *
					Rash	4/11 (36)	5/15 (33)	p = 1,00*
					Malaise	0/11 (0)	2/15 (13)	p = 0,49 *
					Fatigue	0/11 (0)	3/15 (20)	p = 0,24 *
					Diminution de l'appétit	0/11 (0)	3/15 (20)	p = 0,24 *
					Augmentation ALT	0/11 (0)	2/15 (13)	p = 0,49 *
					Augmentation AST	0/11 (0)	0/15 (0)	p = 0,00 *
					Pyrexie	2/11 (18)	0/15 (0)	p = 0,40 *
					Inconfort à la poitrine	2/11 (18)	0/15 (0)	p = 0,40 *
					Diarrhée	0/11 (0)	2/15 (13)	p = 0,49 *
					Nausées	0/11 (0)	0/15 (0)	p = 0,00 *
					Protéinurie	0/11 (0)	0/15 (0)	p = 0,00 *
					Étourdissements	0/11 (0)	0/15 (0)	p = 0,00 *
					Taux d'effets indésirables sérieux liés au traitement, n (%)	0/11 (0)	1/15 (7)	p = 1,00
					Taux d'effets indésirables menant à l'arrêt du traitement – tous grades, n (%)	0/11 (0)	1/15 (7)	p = 1,00 *

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						360 mg	3 mg/kg (comparateur)	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		- Tuberculose active - Grossesse - Thérapie immunosuppressive Types de cancer : - Carcinome nasopharyngé avancé ou récurrent (n=32) - Carcinome hépatocellulaire (n=2) - CPNPC (n=11) - non rapporté (n=1)						

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; LHc : Lymphome de Hodgkin classique; NCI-CTCAE : National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events ; n.d. : donnée non disponible.

*Test exact de Fisher, calculé par l'INESSS (<https://www.medcalc.org/calc/fisher.php>).

Tableau G-6e Efficacité et innocuité du nivolumab à intervalle prolongé (480 mg toutes les 4 semaines) comparativement à l'intervalle standard (3 mg/kg toutes les 2 semaines) (mise à jour : 2022)

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Intervalle prolongé	Intervalle standard (comparateur)	Effet (IC à 95 %)
Long, 2018, Australie, États-Unis, France (n.d.)	Étude de modélisation (à partir de données d'études cliniques publiées)	Poids : médiane 76,2 kg (34,1 à 180 kg) Types de cancer : - Mélanome - CPNPC - Cancer du poumon à petites cellules - Carcinome rénal - Lymphome de Hodgkin classique - cancer urothélial - carcinome tête et cou - cancer gastrique - cancer colorectal - carcinome hépatocellulaire	n= 3817	Traitement: Nivolumab Intervalle prolongé : - 480 mg toutes les 4 semaines Comparateur : - 3 mg/kg toutes les 2 semaines - 240 mg toutes les 2 semaines Données cliniques d'innocuité avec 480 mg toutes les 4 semaines disponibles pour 61 patients (études de phase III) Effets indésirables notés avec échelle NCI-CTCAE v 4.0	Effets indésirables liés au traitement	9/61 (14,8%)	747/1030 (72,5%)	p < 0.0001*
					<70 kg	1/15 (6,7%)		n.d.
					≥70 to <90 kg	6/30 (20%)	n.d.	n.d.
					≥90 kg	2/16 (12,5%)	n.d.	n.d.
					Effets indésirables sérieux liés au traitement	1/61 (1,6%)	n.d.	p=0,036*
Zhao, 2020, États-Unis (n.d.)	Étude de modélisation (données simulées à partir de données d'études cliniques publiées)	Poids : 34-180 kg (médiane 77 kg) Types de cancer : - mélanome - CPNPC - carcinome rénal - carcinome tête et cou - carcinome urothélial - LHc	n= 3203 (n=2560 pour analyse d'innocuité; n=3194 pour analyses d'efficacité)	Nivolumab à 480 mg IV toutes les 4 semaines (intervalle prolongé) Nivolumab à 3 mg/kg IV toutes les 2 semaines (comparateur) Nivolumab à 240 mg IV toutes les 2 semaines Nivolumab à 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines	<70 kg	0/15 (0%)	96/1030 (9,3%)	n.d.
					≥70 to <90 kg	1/30 (3,3%)	n.d.	n.d.
					≥90 kg	0/16 (0%)	n.d.	n.d.
					Effets indésirables liés au traitement ayant mené à cessation du traitement	0/61 (0%)	n.d.	p=0,068*
					<70 kg	0/15 (0%)	n.d.	n.d.
					≥70 to <90 kg	0/30 (0%)	54/1030 (5,2%)	n.d.
					≥90 kg	0/16 (0%)	-	n.d.
							-	
							-	
Zhao, 2020, États-Unis (n.d.)	Étude de modélisation (données simulées à partir de données d'études cliniques publiées)	Poids : 34-180 kg (médiane 77 kg) Types de cancer : - mélanome - CPNPC - carcinome rénal - carcinome tête et cou - carcinome urothélial - LHc	n= 3203 (n=2560 pour analyse d'innocuité; n=3194 pour analyses d'efficacité)	Nivolumab à 480 mg IV toutes les 4 semaines (intervalle prolongé) Nivolumab à 3 mg/kg IV toutes les 2 semaines (comparateur) Nivolumab à 240 mg IV toutes les 2 semaines Nivolumab à 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines	Proportion de patients avec effets indésirables liés à l'immunité grade ≥ 2			
					-mélanome	32%	29%	n.d.
					-CPNPC (épidermoïde)	28%	25%	n.d.
					-CPNPC (non épidermoïde)	30%	26%	n.d.
					-carcinome rénal	43%	38%	n.d.
					-carcinome tête et cou	20%	17%	n.d.
					-carcinome urothélial	37%	33%	n.d.
					-LHc	35%	31%	n.d.
					Proportion de patients avec effets indésirables de grade ≥ 3			
					-mélanome	57%	56%	n.d.
					-CPNPC (épidermoïde)	69%	68%	n.d.
					-CPNPC (non épidermoïde)	61%	60%	n.d.
					-carcinome rénal	65%	63%	n.d.
					-carcinome tête et cou	66%	65%	n.d.
					-carcinome urothélial	72%	71%	n.d.
					-LHc	31%	30%	n.d.
					Proportion de patients avec effets indésirables menant à l'arrêt du traitement ou au décès			
					-mélanome	29%	26%	n.d.
					-CPNPC (épidermoïde)	47%	44%	n.d.
					-CPNPC (épidermoïde)	42%	38%	n.d.

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Intervalle prolongé	Intervalle standard (comparateur)	Effet (IC à 95 %)
					-CPNPC (non épidermoïde) -carcinome rénal -carcinome tête et cou -carcinome urothélial -LHc Survie globale comparativement au bras de contrôle (des études cliniques utilisées selon l'indication) (RRI) -mélanome -CPNPC (épidermoïde) -CPNPC (non épidermoïde) -carcinome rénal	28% 44% 46% 6% 0,34 0,63 0,75 0,76	26% 41% 44% 6% 0,36 0,59 0,74 0,73	n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d.
Hijmering-Kapelle, 2021, Pays-Bas (janvier 2019- juin 2021) Suivi médian : 98,6 semaines (8,9-219,9)	Étude de cohortes rétrospective	Types de cancers : CPNPC de stades III/IV (1 site) Sexe : 83F/122M	n = 205 Nivolumab à intervalle standard : - n = 30, dont 16 pour l'analyse de survie Nivolumab à intervalle prolongé : - n = 18, dont 18 pour l'analyse de survie	Intervalle prolongé Nivolumab à 480 mg IV toutes les 4 semaines (après au moins 2 cycles à intervalle toutes les 2 semaines) Intervalle standard (comparateur) Nivolumab à 240 mg IV toutes les 2 semaines (autres interventions : pembrolizumab en monothérapie ou traitement de consolidation, durvalumab en traitement adjuvant)	Survie sans progression médiane (IC 95%)	Non atteinte	29,8 semaines (11,1 à ∞)	p = 0,0032
					Survie globale médiane (IC 95%)	Non atteinte	87,8 semaines (41,7 à ∞ J)	p = 0,013
					Ajustements de traitement dus aux effets indésirables			
					- retour à l'intervalle standard	2/18 (11,1 %)	0/30 (0 %)	p = 0,14*
					- traitement interrompu	3/18 (16,7 %)	4/30 (13,3%)	p = 1,00*
					- traitement cessé	2/18 (11,1 %)	0/30 (0 %)	p = 0,14*
Shanghavi, 2021, Inde	Étude de modélisation (données simulées à partir de données d'études cliniques)	Types de cancer - mélanome (adjuvant) : n = 448 - Autres tumeurs solides (mélanome, adénocarcinome rénal, CPNPC épidermoïde ou non	Pour la relation exposition – efficacité : n = 452 (448 inclus dans analyse d'efficacité) Pour la relation exposition – innocuité :	Intervalle prolongé Nivolumab à 480 mg IV toutes les 4 semaines Intervalle standard (comparateur) Nivolumab à 240 mg IV toutes les 2 semaines	Probabilité moyenne prédite de survie sans récurrence**			
					- à 1 an	0.721 (0.679–0.765)	0.721 (0.679–0.766)	n.d.
					- à 2 ans	0.644 (0.599–0.693)	0.644 (0.598–0.692)	
					Probabilité moyenne prédite de survie sans métastase distante**			
					- à 1 an	0.8094 (0.7724–0.8482)	0.8095 (0.7724–0.8483)	n.d.

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Intervalle prolongé	Intervalle standard (comparateur)	Effet (IC à 95 %)
		épidermoïde, Carcinome tête et cou, lymphome de Hodgkin, carcinome urothélial) : n = 2560	n = 3008 (448 inclus dans analyse d'innocuité)		- à 2 ans Probabilité cumulative prédite d'effets indésirables de grade 3 et plus (IC 90 %) - à 6 mois - à 12 mois Probabilité cumulative moyenne prédite d'effets indésirables de grade 2 et plus (IC 90%) - à 6 mois - à 12 mois	0.7165 (0.6726–0.7632) 0.1967 (0.1644–0.2863) 0.2769 (0.2339–0.3936) 0.2516 (0.2079–0.3124) 0.3445 (0.2883–0.4212)	0.7165 (0.6727–0.7632) 0.2056 (0.1721–0.2985) 0.2887 (0.2443–0.409) 0.228 (0.1877–0.2841) 0.3142 (0.2618–0.3861)	n.d. Différence de probabilités : –0,0093 Différence de probabilités : –0,0123 Différence de probabilités : 0,0241 Différence de probabilités : 0,031
Hamuro, 2022, États-Unis (Période à l'étude : n.d.)	Étude de modélisation (données simulées à partir de données d'études cliniques publiées)	Poids : entre 36 kg et 180 kg (médiane entre 80,20 et 86,50) Types de cancer : - Adénocarcinome rénal - CPNPC	n = 1542 participants (provenant de 7 études cliniques) - Analyse d'efficacité : n =1009 participants - Analyse d'innocuité : n =919 participants	Intervalle prolongé - Nivolumab 480 mg toutes les 4 semaines + cabozantinib 40 mg une fois par jour Intervalle standard (comparateur) - Nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines + cabozantinib 40 mg une fois par jour	Probabilité moyenne prédite (IC95%) de survie sans progression - à 6 mois - à 9 mois - à 1 an - à 2 ans Probabilité moyenne prédite (IC95%) de survie globale - à 6 mois - à 9 mois - à 1 an - à 2 ans Probabilité moyenne prédite (IC95%) d'effets indésirables liés à l'immunité de grade ≥ 2	 0,739 (0,639;0,79) 0,663 (0,544–0,725) 0,587 (0,454–0,659) 0,485 (0,34–0,566) 0,936 (0,854–0,971) 0,904 (0,784–0,956) 0,855 (0,683–0,932) 0,704 (0,413–0,849) 	 0,736 (0,637;0,787) 0,66 (0,541–0,722) 0,584 (0,45–0,656) 0,48 (0,336–0,562) 0,938 (0,856–0,972) 0,906 (0,787–0,957) 0,859 (0,687–0,934) 0,711 (0,419–0,853) 	 n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d.

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						Intervalle prolongé	Intervalle standard (comparateur)	Effet (IC à 95 %)
					- à 6 mois	0.513 (0.527–0.488)	0.526 (0.509–0.539)	n.d.
					- à 9 mois	0.602 (0.617–0.576)	0.614 (0.595–0.627)	n.d.
					- à 1 an	0.666 (0.68–0.639)	0.677 (0.657–0.691)	n.d.
					- à 2 ans	0.801 (0.814–0.778)	0.813 (0.812–0.814)	n.d.
Bi, 2019, États-Unis (Période à l'étude : n.d.)	Étude de modélisation (données simulées à partir de données d'études cliniques publiées)	Poids : n.d. Types de cancer : - mélanome - CPNPC - carcinome rénal - carcinome tête et cou - carcinome urothélial - LHc - carcinome hépatocellulaire	n = 4166 participants (provenant de 21 études cliniques) dont 1653 pour l'analyse d'efficacité et 2560 pour l'analyse d'innocuité	Intervalle prolongé - Nivolumab 480 mg toutes les 4 semaines Intervalle standard - Nivolumab 3 mg/kg mg toutes les 2 semaines (comparateur) - Nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines	RRI prédit de survie par rapport au bras de contrôle dans les études pivots			
					- CPNPC épidermoïde	0,68	0,61	n.d.
					- carcinome tête et cou	0,55	0,48	n.d.
					-			
					Probabilité moyenne de survie globale			
					- Mélanome (12 mois)	0,73	0,72	n.d.
					- Mélanome (16 mois)	0,66	0,65	n.d.
					- carcinome rénal (12 mois)	0,74	0,75	n.d.
					- carcinome rénal (24 mois)	0,52	0,53	n.d.
					- CPNPC non épidermoïde (12 mois)	0,49	0,5	n.d.
					- CPNPC non épidermoïde (24 mois)	0,23	0,24	n.d.
					- CPNPC épidermoïde (12 mois)	0,38	0,42	n.d.
					- CPNPC épidermoïde (24 mois)	0,25	0,28	n.d.
					- carcinome tête et cou (12 mois)	0,39	0,43	n.d.
					- carcinome tête et cou (15 mois)	0,32	0,36	n.d.
					-			
					Probabilité moyenne de survie sans récurrence			
					- Mélanome, traitement adjuvant (12 mois)	0,71	0,7	n.d.
					- Mélanome, traitement adjuvant (24 mois)	0,66	0,65	n.d.
					-			
					Taux de réponse moyen prédits en utilisant la concentration seuil des premiers 28 jours			
					- LHc	0,63	0,663	n.d.
					- carcinome urothélial	0,174	0,199	n.d.
					- carcinome hépatocellulaire	0,183	0,179	n.d.

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; LHc : Lymphome de Hodgkin classique; NCI-CTCAE : National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events ; n.d. : donnée non disponible.

*Test exact de Fisher, calculé par l'INESSS (<https://www.medcalc.org/calc/fisher.php>)

**relativement aux moyennes observées avec le bras comparateur d'ipilimumab dans l'étude CheckMate 238.

Tableau G-6f Caractéristiques de l'étude de modélisation rapportant des paramètres pharmacocinétique pour différentes doses de nivolumab

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions
Wang, 2018, États-Unis (n.d.)	Étude de modélisation (données simulées à partir de données d'études cliniques publiées)	Poids : 40-168 kg Cancers : - Tumeurs solides - Lymphome de Hodgkin classique réfractaire ou en rechute (patients ayant déjà eu greffe de cellules souches autologue et/ou reçu du bentuzimab vedotin)	n= 1074 (provenant de 9 études cliniques)	100 simulations de données d'exposition pour ces doses : Nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines Nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines

Tableau G-6g Paramètres pharmacocinétiques du nivolumab extraits des publications incluses

Dose	Auteur principal, année	Nombre de patients	C _{min1} * (mcg/ml)	C _{moy1} * (mcg/ml)	C _{max 1} * (mcg/ml)	C _{minéq} * (mcg/ml)	C _{moyéq} * (mcg/ml)	C _{maxéq} * (mcg/ml)	ASC 0-dernière concentration (mcg.h/ml) *
1 mg/kg toutes les 2 semaines	Yamamoto, 2017	17			24,4 ± 4,5				4 950 ± 580
3 mg/kg toutes les 2 semaines	Ogungbenro, 2017 ¹	10 000 (simulés)	Médiane : 16,8 IC à 95 % : (8,2 – 32,1)			Médiane : 59,5 IC à 95 % : (18,5 – 150,3)			Médiane : 1 085 IC à 95 % (524 – 2 142)
3 mg/kg toutes les 2 semaines	Zhao, 2017 ¹	3 458	17,2 (31,7 %)	26,8 (27,4 %)	57,5 (37,6 %)	66,7 (54,5 %)	86,6 (45,9 %)	130 (37,1 %)	
3 mg/kg toutes les 2 semaines	Long, 2018 ¹	3 817				65,7 (51,9 %)	85,1 (43,4 %)	127 (45 %)	
3 mg/kg toutes les 2 semaines	Zhao, 2020 ¹	3 203	18 (28,1 %)	27,5 (23,6 %)	58,7 (72,9)	67,2 (52,8 %)	86,7 (44,2 %)	129,1 (46,1 %)	
3 mg/kg toutes les 2 semaines	Yamamoto, 2017	17			68,8 ± 10,9				12 300 ± 4 500
3 mg/kg toutes les 2 semaines	Bi, 2019 ¹	4166	18,55 (28,89 %)	28,43 (24,17 %)	59,53 (86,05 %)	69,44 (50,28%)	89,18 (42,44 %)	132,23 (50,11%)	
3 mg/kg toutes les 2 semaines	Ma, 2019	15	16 (26 %) (n=13)		57 (18 %)	62 (24 %)	92,7 (20 %)	132 (17 %)	30 824 (21 %)
3 mg/kg toutes les 2 semaines	Bei, 2020 ¹	273	27,9 (25,8 %)	32,5 (20,6 %)	55,3 (18,3 %)				
3 mg/kg toutes les 2 semaines	Kato, 2020	11	14,2 ± 1,9			31,4 ± 4,1			
3 mg/kg toutes les 2 semaines	Wang, 2018 ¹	1074	17,6 (31,8 %)	26,2 (26,1 %)	61,5 (37,9 %)	46.1 (35.9 %)	75.7 (38.7)	95.3 (26.8)	
10 mg/kg toutes les 2 semaines	Yamamoto, 2017	17			192 ± 36				43 900 ± 7 200
20 mg/kg toutes les 2 semaines	Yamamoto, 2017	17			214 ± 68				67 400 ± 15 500
240 mg toutes les 2 semaines	Ogungbenro, 2017 ¹	10 000 (simulés)	Médiane : 17 IC à 95 % : (8,5 – 31,7)			Médiane : 60,5 IC à 95 % : (18,5 – 153,5)			Médiane : 1 106 IC à 95 % : (522 – 2 185)
240 mg toutes les 2 semaines	Zhao, 2017 ¹	3 458	18,1 (33,2 %)	28,1 (28 %)	60,4 (42 %)	70,3 (58,4 %)	91,2 (49,5 %)	136 (41,8 %)	
240 mg toutes les 2 semaines	Long, 2018 ¹	3 817				69,5 (54,7 %)	90 (46,4 %)	134 (48,5 %)	

Dose	Auteur principal, année	Nombre de patients	C _{min1} * (mcg/ml)	C _{moy1} * (mcg/ml)	C _{max 1} * (mcg/ml)	C _{minéq} * (mcg/ml)	C _{moyéq} * (mcg/ml)	C _{maxéq} * (mcg/ml)	ASC 0-dernière concentration (mcg.h/ml) *
240 mg toutes les 2 semaines	Zhao, 2020 ¹	3 203	19 (32,6 %)	29 (27,2 %)	61,8 (76,4 %)	70,6 (55,7 %)	91,2 (47,3 %)	136 (50 %)	
240 mg toutes les 2 semaines	Bi, 2019 ¹	4166	19,52 (32,35 %)	29,92 (26,78%)	62,65 (86,69%)	73,08 (52,99%)	93,86 (45,26%)	139,16 (52,65%)	
240 mg toutes les 2 semaines	Ma, 2019	20	20 (30 %) (n=18)		78 (18 %)	62 (39 %)	110,9 (23 %)	172 (14 %)	37 794 (22 %)
240 mg toutes les 2 semaines	Bei, 2020 ¹	273	38,4 (27,7 %)	44,6 (21,4 %)	76,1 (21,0 %)				
240 mg toutes les 2 semaines	Kato, 2020	8	27,5 ± 2,4			58,6 ± 8,8			
240 mg toutes les 2 semaines	Wang, 2018 ¹	1074	19,5 (33,7 %)	29,0 (26,8 %)	68,1 (45,9 %)	51,0 (39,9 %)	83,8 (44,3 %)	106,0 (30,7 %)	
240 mg toutes les 2 semaines	Hamuro, 2022	315	20,6 (23 %)	29,4 (21,6 %)	58,9 (38,9 %)	68,7 (37,2 %)	87,9 (32,4 %)	129 (31,6 %)	
360 mg toutes les 3 semaines	Ma 2019	11	26 (17 %) (n=10)		108 (21 %)	62 (35 %)	98,6 (28%)	165 (24 %)	53 162 (20 %) (n=10)
480 mg toutes les 4 semaines	Long, 2018 ¹	3 817				55,2 (62,9 %)	90 (46,4 %)	184 (57,7 %)	
480 mg toutes les 4 semaines	Zhao, 2020 ¹	3 203	22,6 (39,3 %)	44 (29,4 %)	123,5 (76,4 %)	56,3 (63,9 %)	91,2 (47,3 %)	185,1 (58,3 %)	
480 mg toutes les 4 semaines	Bi, 2019 ¹	4166	23,86 (39,97 %)	45,81 (29 %)	125,68 (90,8 %)	58,62 (60,47 %)	93,86 (45,26 %)	189,71 (66,62 %)	
480 mg toutes les 4 semaines	Hamuro, 2022	315	27,0 (27,6 %)	46,3 (22,4 %)	118 (38,9 %)	55,3 (41,8 %)	87,9 (32,4 %)	176 (33,4 %)	

* Moyenne géométrique (% coefficient de variation) ou moyenne ± écart-type

ASC 0-dernière concentration : Aire sous la courbe du temps 0 jusqu'à la dernière concentration; C_{min1}, C_{moy1}, C_{max1} : concentration minimale, en moyenne selon le temps et maximale (respectivement) après une dose de nivolumab; C_{minéq}, C_{moyéq}, C_{maxéq} : concentration minimale, moyenne et maximale (respectivement) à l'état d'équilibre

¹ Ces données ont été simulées à l'aide d'un modèle mathématique.

**Tableau G-7a Efficacité et innocuité du pembrolizumab selon différentes doses (2 à 10 mg/kg toutes les 3 semaines)
(mise à jour 2022)**

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						2 mg/kg q3 semaines (comparateur)	10 mg/kg q3 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Patnaik, 2015, États-Unis (2011-2013)	ECRA (2 sites) (étude à devis ouvert, escalade de dose et cohortes d'expansion)	Types de cancer : - Tumeurs solides avancées, avec progression de la maladie, intolérance ou non éligibilité à une thérapie standard Âge médian (étendue) : 66 ans (33-87) Sexe : 7F/23M Critères d'inclusion : -Adultes (18 ans et +) -Patients ayant des tumeurs solides avancées -Avoir eu progression de la maladie, intolérance ou non éligible à une thérapie standard -ECOG 0 ou 1 -Organes avec fonction adéquate Critères d'exclusion : -traitement antérieurs avec un inhibiteur PD-1, PD-L1 ou CTLA4 -Patient avec maladie auto-immune (active) -Patient avec condition requérant des stéroïdes systémiques ou immunosuppresseurs	n=32 (2 patients non pas reçu de traitement) Plusieurs types de cancers, entre autres (partie A-2, n=13) : -mélanome (n=5) -CPNPC (n=1)	Traitement: Parties A et A-1 - Pembrolizumab 1 mg/kg toutes les 2 semaines (n=4) - Pembrolizumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines (n=3) - Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines (n=10) Partie A-2 - Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines (n=7) - Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines (n=6) - Effets indésirables notés avec échelle NCI-CTCAE v 4.0	Taux d'effets indésirables liés au traitement Taux de réponse objective (incluant réponses complète ou partielle)	7/7 (100%)	4/6 (67%)	p=0,192*
						2/7 (29%)	1/6 (17%)	p=1,00 *
Garon, 2015,	ECRNA	Type de cancer :	n= 495	Traitement:	Taux d'effets indésirables liés au traitement	0/6 (0%)	62/287 (22%)	p=0,348*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						2 mg/kg q3 semaines (comparateur)	10 mg/kg q3 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
International (2012-2014) (phase d'expansion de l'étude de Patnaik 2015 pour patients avec CPNPC avancé) Suivi médian : 10,9 mois	(phase d'expansion, sans insu) Multicentrique	- CPNPC localement avancé ou métastatique Âge médian (étendue) : 64 ans (28-93) Sexe : 234F/261M Critères d'inclusion : -Adultes (18 ans et +) -Patients avec atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique -ECOG 0 ou 1 Critères d'exclusion :		- Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines (n=6) - Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines (n=287) - Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines (n=202) Traitement poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable ou la perte du consentement - Réponse évaluée avec les critères RECIST version 1.1 - Effets indésirables notés avec échelle NCI-CTCAE v 4.0	- Fatigue - Prurit - Diminution de l'appétit - Rash - Arthralgie - Hypothyroïdie - Pneumonites Taux de réponse objective	1/6 (16,7%) 0/6 (0%) 0/6 (0%) 0/6 (0%) 1/6 (16,7%) 0/6 (0%) 2/6 (33%)	31/287 (11%) 36/287 (13%) 30/287 (11%) 25/287 (9%) 14/287 (5%) 13/287 (5%) 55/287 (19%)	p=0,503* p=1,00* p=1,00* p=1,00* p=1,00* p=1,00* p=0,331*
Hui, 2017 International (2013-2015) (étude des patients avec CPNPC métastatique naïfs au traitement de l'étude de Garon 2015) Suivi médian : 22,2 mois	ECRA	-Patient avec maladie auto-immune (active ou antécédent) -antécédent de pneumonite -Patient avec condition requérant des stéroïdes systémiques ou traitement immunosuppresseur systémique	n=101 (patients inclus aussi dans Garon 2015)	- Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines (n=6) - Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines (n=49) - Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines (n=46)	Taux de réponse objective (incluant réponses complète ou partielle) Taux d'effets indésirables liés au traitement - Tous grade - Grade 3 ou 4 Taux d'effets indésirables liés à l'immunité - Tous grade	2/6 (33%) 5/6 (83%) 0/6 (0%) 1/6 (17%)	13/49 (26%) 42/49 (86%) 9/49 (18%) 12/49 (25%)	p=0,66* p=1,00* p=0,574* p=0,265*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						2 mg/kg q3 semaines (comparateur)	10 mg/kg q3 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Hamid, 2013 International (2011-2012) (étude des patients avec mélanome au stade avancé) Suivi médian : 11 mois	ECRNA (sans insu)	Type de cancer : - Mélanome métastatique ou localement avancé non résécable Âge moyen (étendue) : 60 ans (25-94) Sexe : 79M/56F Critères d'inclusion : -Adultes (18 ans et +) -Patients with measurable metastatic or locally advanced unresectable melanoma -Avoir eu progression de la maladie, intolérance ou non éligible à une thérapie standard -ECOG 0 ou 1 -Organes avec fonction adéquate Critères d'exclusion : -traitement antérieurs avec un inhibiteur PD-1, PD-L1 ou CTLA4 -Patient avec maladie auto-immune (active ou antécédent) -Patient avec condition requérant des stéroïdes systémiques ou immunosuppresseurs	n=135	- Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines (n=57) - Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines (n=22) - Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines (n=56)	Taux de réponse objective confirmée (RECIST) - sans traitement préalable à l'ipilimumab - traitement préalable à l'ipilimumab	5/20 (25%)	12/45 (27%)	p=1,00*
					- sans traitement préalable à l'ipilimumab	5/20 (25%) n.d.	5/19 (26%) 7/26 (27%)	p=1,00* n.d.
					Taux de réponse objective confirmée (irCR) - sans traitement préalable à l'ipilimumab	3/22 (14%) 3/22 (14%) n.d.	15/56 (27%) 8/24 (33%) 7/32 (22%)	p=0,251* p=0,171* n.d.
					- traitement préalable à l'ipilimumab	2,1-5,5	2,6-8.3	n.d.
					Durée de réponse (temps de la première réponse jusqu'à progression) (mois) avec ou sans traitement préalable à l'ipilimumab Taux d'effets indésirables liés au traitement - Tous grades - grade 3 ou 4	14/22 (64%) 2/22 (9%)	41/56 (73%) 2/56 (4%)	p=0,420* p=0,315*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						2 mg/kg q3 semaines (comparateur)	10 mg/kg q3 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Robert, 2014, International (2012-2014) Suivi médian : 8 mois (au moment des analyses)	ECRA (phase 1 sans insu) Multicentrique (15 sites dans 4 pays)	Type de cancer : - Mélanome avancé ayant progressé après l'ipilimumab et après traitement préalable avec un inhibiteur BRAF et/ou MEK. Âge moyen (étendue) : pembrolizuma b 2 mg/kg: 57 ans (18-88) pembrolizuma b 10 mg/kg: 61 ans (27-86) Sexe : pembrolizuma b 2 mg/kg: 41F/48M pembrolizuma b 10 mg/kg: 27F/57M <i>Voir les critères d'inclusion et d'exclusion de Patnaik 2015.</i> Pour Robert 2014 : patients avec mélanome avancé ayant progressé après l'ipilimumab et qui ont été traités préalablement avec un inhibiteur BRAF	n= 173	Traitement: Pembrolizumab - 2 mg/kg toutes les 3 semaines (n=91 randomisés, 89 traités) - 10 mg/kg toutes les 3 semaines (n=87 randomisés, 84 traités) Taux de réponse globale mesurée avec RECIST 1.1 et par irRC.	Taux de réponse globale (IC 95%) - RECIST - irRC Taux de survie sans progression à 24 semaines (IC 95%) - RECIST - irRC Survie sans progression médiane (semaines, IC 95%) - RECIST - irRC Taux d'effets indésirables liés au traitement - Tous grades - Tous grades, menant à l'arrêt du traitement - grade 3 ou 4 - grade 3 ou 4, menant à l'arrêt du traitement - sérieux Taux d'effets indésirables liés à l'immunité - tous grades - grade 3 ou 4 - sérieux - menant à l'arrêt du traitement	26% (17-37) 27% (18-37) 45% (34-55) 57%(46-67) 22 (12-36) 31 (22-48) 73/89 (82%) 5/89 (6%) 13/89 (15%) 2/89(2%) 7/89 (8%) 14/89 (16%) 1/89(1%) 3/89 (3%) 3/89 (3%)	26% (17-38) 32% (22-43) 37% (27-48) 57% (45-67) 14 (12-24) 35 (24-NA) 69/84 (82%) 1/84 (1%) 7/84 (8%) 1/84 (1%) 11/84 (13%) 2/84 (2%) 1/84 (1%) 1/84 (1%)	Différence: 0 % (-14, 13); p=0,96 Différence -5% (-19; 8); p=0,46 n.d. n.d. n.d. n.d. p=1,00* p=0,212* p=0,238* p=1,00* p=0,064* p=0,6699* p=0,612* p=0,621* p=0,621*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						2 mg/kg q3 semaines (comparateur)	10 mg/kg q3 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		et/ou MEK.. La résolution des effets indésirables liés à l'ipilimumab à un grade 0 ou 1 était requise.						

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						2 mg/kg q3 semaines (comparateur)	10 mg/kg q3 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Ribas, 2016, International (2011-2014) Suivi médian : 15 mois	ECRNA	Type de cancer : -Mélanome avancé <i>Voir les critères d'inclusion et d'exclusion de Patnaik 2015.</i> De plus, pour Ribas 2016 : Patients avec mélanome avancé, naïfs ou non à l'ipilimumab., exclus si chimiothérapie dans les 4 semaines de la 1re dose de traitement à l'étude	n=655 (inclut les 173 de Robert 2014 et 135 de Hamid 2013)	Traitement: pembrolizumab - 2 mg/kg toutes les 3 semaines (n=162) - 10 mg/kg toutes les 3 semaines (n=313) - 10 mg/kg toutes les 2 semaines (n=180)	Taux de réponse objective - préalablement traités à l'ipilimumab - naïfs à l'ipilimumab Survie sans progression médiane (mois, IC 95%) - préalablement traités à l'ipilimumab - naïfs à l'ipilimumab Survie globale médiane (mois, IC 95%) - préalablement traités à l'ipilimumab - naïfs à l'ipilimumab Taux de survie sans progression à 12 mois (% , IC 95%) - préalablement traités à l'ipilimumab - naïfs à l'ipilimumab Taux de survie globale à 12 mois (% , IC 95%) - préalablement traités à l'ipilimumab - naïfs à l'ipilimumab	45/143 (32%) 22/79 (28%) 16/45 (36%) 5 (3-8) 5 (3-14) 18 (11-NA) NA (14-NA) 33% (23-43) 38% (24-51) 60% (49-69) 72% (57-82)	86/272 (32%) 21/76 (28%) 18/47 (38%) 3 (3-6) 4 (3-10) 19 (11-25) NA (10-NA) 30% (20-40) 29% (17-42) 58% (47-68) 64% (49-75)	p=0,975* Différence 0,22% (-14;14) p=1 Différence - 2,74% (-22;-17) p=0,8 n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d.
Ribas, 2015, International (2012-2014) durée médiane de suivi: 10 mois	ECRA (phase 2) Multicentrique (73 sites dans 12 pays)	Type de cancer : - mélanome non résecable de stade III ou IV ne répondant pas à thérapie locale Âge médian (étendue) : pembrolizumab 2 mg/kg: 62 ans (15-87)	n= 540	Traitement: - Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines (n=180 randomisés, 178 traités) - Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines (n=181 randomisés, 179 traités) - Chimiothérapie au choix de l'investigateur (n=179 randomisés, 171 traités) Stratification par statut ECOG, LDH, statut BRAF.	Survie médiane sans progression selon le comité indépendant (mois) Survie médiane sans progression selon les investigateurs (mois) Taux de survie sans progression à 9 mois - RECIST selon le comité indépendant - modified RECIST selon les investigateurs	2,9 (2,8; 3,8) 3,7 (2,9;5,4) 24% (17-31) 35% (27-43) 38/180 (21%) 18/178 (10%)	2,9 (2,8;4,7) 5,4 (3,8;6,8) 29% (23-37) 38% (30-46) 46/181 (25%) 23/179 (13%)	n.d. n.d. RRI 0,91 (0,71; 1,16) RRI 0,82 (0,63, 1,07) p=0,15 p=0,384*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						2 mg/kg q3 semaines (comparateur)	10 mg/kg q3 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		pembrolizumab 10 mg/kg: 60 ans (27-89) Sexe : - pembrolizuma b 2 mg/kg: 76F/104M -pembrolizuma b 10 mg/kg: 72F/109M		Taux de réponse globale mesurée avec RECIST 1.1 et modified RECIST v.1.1 Effets indésirables notés avec échelle NCI-CTCAE v 4.0	Taux de réponse objective (réponse complète ou réponse partielle) Taux d'effets indésirables liés au traitement - Grade 3 - Grade 4	1/178 (<1%)	2/179 (1%)	p=0,507* p=1,00*
Hamid, 2017, International					Survie globale médiane (mois) (IC 95%)	13,4 (11-16,4)	14,7 (11,3-19,5)	RRI 0,87 (0,67-1,12) p=0,290
(2012-2015)					Taux de survie globale à 2 ans	36%	38%	n.d.
(Poursuite et fin de l'étude de Ribas et al. 2015)					Taux de survie sans progression à 2 ans (%) (IC 95%)	16% (10,9-22,1)	22% (16,1-28,3)	n.d.
durée médiane de suivi: 28 mois					Taux de réponse objective	40/180 (22%)		p=0,274*
					Durée de la réponse médiane (mois, étendue) (temps de la première réponse complète ou partielle jusqu'à la progression ou au décès)	22,8 (1,4+,25,3+)	50/181 (28%)	n.d.
					Taux d'effets indésirables liés au traitement - Tous grade - Grade 3 à 4	125/178 (70%) 24/178 (13%)	NA (1,1+,28,3+)	p =0,234* p=0,552*
					Taux d'effets indésirables à médiation immunitaire (tous grade)	32/178 (18%)	136/179 (76%) 29/179 (16%)	p=0,505*
							38/179 (21%)	
		Critères d'inclusion : <i>Adultes (18 ans et +) Patients avec atteints d'un mélanome non résecable de stade III ou IV not amenable to local therapy; progression de la maladie confirmée dans les 24 semaines de la dernière dose d'ipilimumab; ayant déjà été traité avec inhibiteur BRAF et/ou MEK ECOG 0 ou 1</i>						
		Critères d'exclusion : -métastases cérébrales connues ou actives ou méningite carcinomateuse; - maladie autoimmune (active ou antécédent) ou syndrome requérant la prise de corticostéroïdes						

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						2 mg/kg q3 semaines (comparateur)	10 mg/kg q3 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		systémique, , sauf pour vitiligo ou asthme/atopie résolu à l'enfance.ainsi que patients requérant stéroïdes inhalés ou injections locales de stéroïdes ou hypothyroïdie non due à une maladie auto-immune et stabilisée par remplacement d'hormones ou utilisation intermittente de bronchodilatateurs - Antécédent d'infection au VIH, hépatite B ou C active - Antécédent d'effets indésirables liés à l'ipilimumab de grade 4 ou de grade 3 durant plus de 12 semaines - Traitement antérieur avec un autre anti PD-1/PD-L1						
Herbst, 2016, États-Unis (2013-2015)	ECRA (phase 2/3 sans insu)	Type de cancer : - CPNPC épidermoïde ou non épidermoïde, au stade localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après l'administration d'au moins une chimiothérapie à base de sels de platine	n= 1034	Traitement: Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines (n=344) Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines (n=346) docetaxel 75 mg/m² (n=343) (Traitement poursuivi pour 24 mois ou jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable) Réponse évaluée avec les critères RECIST version 1.1 Effets indésirables notés avec échelle NCI- CTCAE v 4.0	Survie globale médiane (mois) (IC 95%) - niveau d'expression PDL1 ≥50% SSP médiane (mois) (IC 95%) - niveau d'expression PDL1 ≥50% Taux de réponse globale - niveau d'expression PLD1 plus de 50% Taux d'effets indésirables - Tous grades - Grade 3 -5 Taux d'effets indésirables liés au traitement - Grade 3-5	10,4 (9,4-11,9) 14,9 (10,4 – n.a.) 3,9 (3,1-4,1) 5 (4-6,5) 62/344 (18%) 42/139 (30%) 215/339(63%) 43/339 (13%) 43/339 (13%) 69/339 (20%)	12,7 (10-17,3) 17,3 (11,8-n.a.) 4 (2,7-4,3) 5,2 (4, 1-8,1) 64/346(19%) 44/151(29%) 226/343 (66%) 55/343 (16%) 55/343 (16%) 64/343 (19%)	1,17 (0,94-1,45) †† 1,12 (0,77-1,62) †† 1,09 (0,92-1,3)†† 1,01 (0,75-1,36) †† p=0,922* p=0,898* p=0,522* p=0,231* p=0,231*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						2 mg/kg q3 semaines (comparateur)	10 mg/kg q3 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		Âge médian (écart interquartile) : - pembrolizuma b 2 mg/kg: 63 ans (56-69) - pembrolizuma b 10 mg/kg: 63 ans (56-69) Sexe : - pembrolizuma b 2 mg/kg: 132F/212M - pembrolizuma b 10 mg/kg: 133F/213M Critères d'inclusion : -Adultes (18 ans et +) -Patients atteints d'un CPNPC épidermoïde ou non épidermoïde, au stade localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après l'administration d'au moins une chimiothérapie à base de sels de platine -niveau d'expression de PDL1 $\geq 1\%$ -ECOG 0 ou 1 Critères d'exclusion : -Maladie autoimmune active ou antécédent, requérant des stéroïdes systémiques - condition requérant immunosuppresseurs, sauf pour vitiligo ou asthme/atopie résolus à l'enfance, ainsi que patients requérant stéroïdes inhalés ou injections locales de stéroïdes ou hypothyroïdie non due à une maladie autoimmune et			Taux d'effets indésirables de tous grades d'intérêts particuliers à médiation immunitaire			p=0,629*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						2 mg/kg q3 semaines (comparateur)	10 mg/kg q3 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		stabilisée par remplacement d'hormones -Traitement avec inhibiteurs du point de contrôle PD-1 ou docétaxel -Métastases cérébrales connues ou actives -Ménigite carcinomateuse -Maladie pulmonaire interstitielle -Histoire de pneumonite requérant des corticostéroïdes systémiques.						
Sanlorenzo, 2015 États-Unis (2011-2014) Suivi médian : 15 semaines	Étude de cohortes rétrospective (à partir des études KEYNOTE-001 et KEYNOTE-006)	Types de cancers : - mélanome (n=312) - cancer du poumon (n=84) - cancer de la prostate (n=4) - carcinome à cellules de Merkel (n=1) Âge médian (étendue) : 66 ans (18-90) Sexe : 31F/52M Critères d'inclusion : <i>Patients ayant reçu au moins un cycle de pembrolizumab et complétés au moins une visite de suivi</i> Critères d'exclusion :	n= 83 (dont 71 patients de l'étude KEYNOTE-001 et 12 de l'étude KEYNOTE-006)	Traitement: Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines (n=16) Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines (n=43) Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines (n=24) Effets indésirables notés avec échelle NCI-CTCAE v 4.03	Taux d'effets indésirables cutanés - Tous - Grade 3 - Grade 4	9/16 (56%) 0/9 (0%) 0/9 (0%)	19/43 (44%) 1/19 (11%) 0/19 (0%)	p=0,559* p=1,00* p=0,00*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						2 mg/kg q3 semaines (comparateur)	10 mg/kg q3 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		<i>Critères des études KEYNOTE-001 et 006</i>						
Loi, 2019, International (février 2015 – avril 2017) Suivi médian : 25,7 mois (écart interquartile 25,6-25,8 mois)	ECRNA (essai de phase 1b-2) 11 sites	Type de cancer : -Cancer du sein HER2-positif avancé (locorégional non résecable ou métastatique) Âge médian (étendue) 49 ans (38–57) Critères d'inclusion - femmes de 18 ans ou plus - progression documentée pendant une thérapie précédente incluant du trastuzumab ECOG 0 ou 1 - Fraction d'éjection ventriculaire gauche de 50% ou plus - espérance de vie de 3 mois ou plus Critères d'exclusion - antécédent de pneumonite infectieuse - maladie auto-immune requérant	Phase 1b (escalade de dose) : n = 6 Phase 2 : n= 52	Phase 1b (escalade de dose) : Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines (n=3) ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines (n=3) + Trastuzumab IV 6 mg/kg toutes les 3 semaines. Phase 2 : Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines + Trastuzumab IV 6 mg/kg toutes les 3 semaines Effets indésirables notés avec échelle NCI-CTCAE v 4.0 Réponse évaluée avec les critères RECIST version 1.1	Taux d'effets indésirables liés au traitement (tous grades)			
					Anémie	2/3 (67 %)	2/3 (67 %)	p = 1,00 *
					Effusion péricardiale	0/3 (0 %)	0/3 (0 %)	p = 0,00 *
					Taketsubo	1/3 (33 %)	0/3 (0 %)	p = 1,00 *
					Vertiges	0/3 (0 %)	1/3 (33 %)	p = 1,00 *
					Désordre vasculaire de la rétine	0/3 (0 %)	0/3 (0 %)	p = 0,00 *
					Trouble du champ visuel	0/3 (0 %)	0/3 (0 %)	p = 0,00 *
					Diarrhée	2/3 (67 %)	0/3 (0 %)	p = 0,40 *
					Gastroentérite	1/3 (33 %)	0/3 (0 %)	p = 1,00 *
					Nausées	2/3 (67 %)	0/3 (0 %)	p = 0,40 *
					Vomissements	2/3 (67 %)	0/3 (0 %)	p = 0,40 *
					Fatigue	2/3 (67 %)	1/3 (33 %)	p = 1,00 *
					Douleur	0/3 (0 %)	0/3 (0 %)	p = 0,00 *
					Dilatation canal biliaire	0/3 (0 %)	0/3 (0 %)	p = 0,00 *
					Trouble autoimmun	0/3 (0 %)	0/3 (0 %)	p = 0,00 *
					Infection liée au cathéter	0/3 (0 %)	0/3 (0 %)	p = 0,00 *
					Sepsis	0/3 (0 %)	0/3 (0 %)	p = 0,00 *
					Infection des voies respiratoires supérieures	1/3 (33 %)	1/3 (33 %)	p = 1,00 *
					Augmentation des ALT	1/3 (33 %)	0/3 (0 %)	p = 1,00 *
					Augmentation de la phosphatase alcaline	0/3 (0 %)	0/3 (0 %)	p = 0,00 *
					Augmentation des AST	0/3 (0 %)	0/3 (0 %)	p = 0,00 *
					Augmentation de la bilirubine	0/3 (0 %)	0/3 (0 %)	p = 0,00 *
					Pathologie hépatique liée aux médicaments	0/3 (0 %)	0/3 (0 %)	p = 0,00 *
					Augmentation GGT	0/3 (0 %)	0/3 (0 %)	p = 0,00 *
					Augmentation lipase	0/3 (0 %)	0/3 (0 %)	p = 0,00 *
					Diminution des lymphocytes	1/3 (33 %)	0/3 (0 %)	p = 1,00 *
					Hyperuricémie	0/3 (0 %)	0/3 (0 %)	p = 0,00 *
					Arthralgie	1/3 (33 %)	1/3 (33 %)	p = 1,00 *
					Myalgie	1/3 (33 %)	1/3 (33 %)	p = 1,00 *
					Aphasie	0/3 (0 %)	0/3 (0 %)	p = 0,00 *
					Trouble cognitif	0/3 (0 %)	0/3 (0 %)	p = 0,00 *
					Céphalées	1/3 (33 %)	1/3 (33 %)	p = 1,00 *
					Paresthésies	1/3 (33 %)	0/3 (0 %)	p = 1,00 *
					Réaction vaso-vagale	0/3 (0 %)	0/3 (0 %)	p = 0,00 *
					Anxiété	0/3 (0 %)	1/3 (33 %)	p = 1,00 *
					Insuffisance rénale aigue	0/3 (0 %)	0/3 (0 %)	p = 0,00 *
					Toux	1/3 (33 %)	0/3 (0 %)	p = 1,00 *

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						2 mg/kg q3 semaines (comparateur)	10 mg/kg q3 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		des médicaments immunosuppresseurs dans les 2 dernières années - antécédent d'hépatite - Greffe autologue ou allogénique - VIH - Tuberculose active - Tumeur PD-L1 négative (pour la phase 1b)			Dyspnée Effusion pleurale Pneumonite Rash Hypertension Hypertension intracrânienne Événement thromboembolique Taux de décès (progression de la maladie)	1/3 (33 %) 0/3 (0 %) 0/3 (0 %) 0/3 (0 %) 0/3 (0 %) 0/3 (0 %) 0/3 (0 %) 0/3 (0 %)	2/3 (67 %) 0/3 (0 %) 0/3 (0 %) 0/3 (0 %) 0/3 (0 %) 0/3 (0 %) 0/3 (0 %) 0/3 (0 %)	p = 1,00 * p = 0,00 * p = 0,00 * p = 0,00 * p = 0,00 * p = 0,00 * p = 0,00 * p = 0,00 *
Ma, 2020, Chine (Août 2016-septembre 2017) Suivi médian (étendue) : 7,9 (0,7-13,1) mois Durée de traitement médiane : 3,1 mois (1 jour à 11,5 mois)	ECRA (essai ouvert de phase I) (1 site)	Types de cancers : - CPNPC localement avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV) Poids : n.d. Sexe : 15F/27M Critères d'inclusion - CPNPC localement avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV), non résécable progression après thérapie ou intolérance ou non éligibilité à thérapie standard	n = 44 (randomisés) n = 42 (ont reçu au moins une dose de pembrolizumab) - 2 mg/kg toutes les 3 semaines (n = 14) - 10 mg/kg toutes les 3 semaines (n = 13) - 200 mg toutes les 3 semaines (n = 15)	Comparateur : Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines Haute dose : Pembrolizumab 10 mg/kg mg toutes les 3 semaines Effets indésirables notés avec échelle NCI-CTCAE v 4.0 Réponse évaluée avec les critères RECIST version 1.1	Survie sans progression médiane en mois (IC 95 %) Taux de survie sans progression à 6 mois Survie globale médiane en mois (IC 95 %) Taux de survie globale à 12 mois Taux de réponse objective globale (IC 95 %) Taux de meilleure réponse globale - réponse complète - réponse partielle - Maladie stable - Maladie progressive Taux de contrôle de la maladie (IC 95 %) Temps médian jusqu'à une réponse en mois (étendue) Durée médiane de réponse en mois (étendue)	2,1 (2,0–4,2) 14,3 % Non atteinte (4,4–non atteinte) 71,4 % 0 % (0,0 – 23,2) 0/14 (0 %) 0/14 (0 %) 4/14 (28,6 %) 10/14 (71,4 %) 28,6 % (8,4–58,1) n.d. n.d.	2,7 (2,1 – 8,2) 42 % 9,4 (6,2 – non atteinte) Non atteinte 23,1 % (5,0–53,8) 0/13 (0 %) 3/13 (23,1 %) 2/13 (15,4 %) 6/13 (46,2 %) 38,5 % (13,9–68,4) 2,1 (1,9–4,3) 6,3 (2,0+ to 6,3)	n.d. n.d. n.d. n.d. p = 0,00* p = 0,098* p = 0,648* p = 0,252* n.d. n.d. n.d.

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						2 mg/kg q3 semaines (comparateur)	10 mg/kg q3 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		- ECOG 0 ou 1 - espérance de vie de 3 mois ou plus Critères d'exclusion - Traitement contre le cancer dans les 4 dernières semaines antécédent de pneumonite non infectieuse requérant stéroïdes ou pneumonite actuelle. - condition médicale requérant des médicaments immunosuppresseurs ou corticostéroïdes - métastase cérébrale active (exception pour les métastases traitées et stables sans progression dans le 4 dernières semaines)			Taux d'effets indésirables (tous grades) - sérieux - Ayant mené à l'arrêt du traitement - Ayant mené au décès Taux d'effets indésirables (grade ≥3) - sérieux - Ayant mené à l'arrêt du traitement - Ayant mené au décès Taux d'effets indésirables liés au traitement (tous grades) - sérieux - Ayant mené à l'arrêt du traitement - Survenus chez ≥ 10% des patients Fatigue Rash Augmentation ALT Prurit Augmentation AST Diarrhée Diminution de l'appétit Taux d'effets indésirables liés au traitement (grade ≥3) - sérieux - Ayant mené à l'arrêt du traitement - Survenus chez ≥ 10% des patients Fatigue Rash Augmentation ALT Prurit Augmentation AST Diarrhée Diminution de l'appétit	14/14 (100 %) 1/14 (7 %) 0/14 (0 %) 0/14 (0 %) 4/14 (29%) 1/14 (7 %) 0/14 (0 %) 0/14 (0 %) 11/14 (79 %) 0/14 (0 %) 0/14 (0 %) 4/14 (29%) 4/14 (29%) 2/14 (14 %) 1/14 (7 %) 2/14 (14 %) 0/14 (0 %) 0/14 (0 %) 0/14 (0 %) 0/14 (0 %) 0/14 (0 %) 0/14 (0 %) 0/14 (0 %) 0/14 (0 %)	13/13 (100 %) 1/13 (8 %) 1/13 (8 %) 0/13 (0 %) 3/13 (23 %) 0/13 (0 %) 1/13 (8 %) 0/13 (0 %) 10/13 (77 %) 0/13 (0 %) 1/13 (8 %) 3/13 (23 %) 2/13 (15 %) 1/13 (8 %) 2/13 (15 %) 1/13 (8 %) 2/13 (15 %) 1/13 (8 %) 1/13 (8 %) 0/13 (0 %) 1/13 (8 %) 0/13 (0 %) 0/13 (0 %) 0/13 (0 %) 0/13 (0 %) 0/13 (0 %) 0/13 (0 %)	p = 0,00* p = 1,00* p = 0,481* p = 0,00* p = 1,00* p = 1,00* p = 0,481* p = 0,00* p = 1,00* p = 0,00* p = 0,481* p = 1,00* p = 0,648* p = 1,00* p = 0,596* p = 1,00* p = 0,222* p = 0,481* p = 0,481* p = 0,00* p = 0,481* p = 0,00* p = 0,00* p = 0,00* p = 0,00* p = 0,00* p = 0,00* p = 0,00*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						2 mg/kg q3 semaines (comparateur)	10 mg/kg q3 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					Taux de réaction liées à l'immunité ou à la perfusion (tous grades)	1/14 (7 %)	3/13 (23 %)	p = 0,326*
					hypothyroïdie	1/14 (7 %)	1/13 (8 %)	p = 1,00*
					hyperthyroïdie	0/14 (0 %)	1/13 (8 %)	p = 0,481*
					Réaction liée à la perfusion	0/14 (0 %)	1/13 (8 %)	p = 0,481*
					Réaction cutanée sévère	0/14 (0 %)	0/13 (0 %)	p = 0,00*
					Taux de réaction liées à l'immunité ou à la perfusion (grade ≥3)	0/14 (0 %)	1/13 (8 %)	p = 0,481*
					hypothyroïdie	0/14 (0 %)	0/13 (0 %)	p = 0,00*
					hyperthyroïdie	0/14 (0 %)	0/13 (0 %)	p = 0,00*
					Réaction liée à la perfusion	0/14 (0 %)	1/13 (8 %)	p = 0,481*
					Réaction cutanée sévère	0/14 (0 %)	0/13 (0 %)	p = 0,00*
Gadgeel, 2018, États-Unis et Taiwan (mars 2014 – novembr e 2016) Suivi médian (étendue) : Cohorte A : 21,4 (2,0-31,9) mois Cohorte B : 16,4 (0,9-27,5) mois Cohorte C : 17,4 (4,6-29,2) mois	ECRA (essai ouvert de phase 1/2) 12 sites	Âge médian : 59,5 à 66 ans selon la cohorte Sexe : 37F/37M Types de cancers: - CPNPC sans mutation EGFR/ALK de stade IIIb/IV Critères d'inclusion : -Adultes (18 ans et +) -Pas de traitement systémique antérieur pour le CPNPC - au moins une lésion mesurable par RECIST 1.1 -ECOG 0 ou 1 - espérance de vie d'au moins 3 mois -fonction adéquate des organes Critères d'exclusion : - patient ayant reçu > 30 Gy de radiation aux poumons dans les 6 mois précédents -Métastases cérébrales actives	n = 74 Cohorte A : - Pembroliz umab 2 mg/kg (n=13) - Pembroliz umab 10 mg/kg (n=12) Cohorte B : - Pembroliz umab 2 mg/kg (n=12 ; n=11 inclus dans analyse innocuité) - Pembroliz umab 10 mg/kg (n=13) Cohorte C : - Pembroliz umab 2	- Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines - Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines Cohorte A (toute histologie) : pembrolizumab combiné à carboplatin AUC 6 mg/mL/min – paclitaxel 200 ou 175 mg/m² toutes les 3 semaines Cohorte B (non-épidermoïde) : pembrolizumab combiné à carboplatin AUC 6 mg/mL/min – paclitaxel 200 ou 175 mg/m² - Bevacizumab 15 mg/kg toutes les 3 semaines Cohorte C (non-épidermoïde) : pembrolizumab combiné à pemetrexed 500 mg/m² – carboplatin AUC 5 mg/mL/min toutes les 3 semaines Les traitements étaient poursuivis pour 4 cycles, suivis d'une phase de	Cohorte A			
					Taux d'effets indésirables			
					- tous grades	13/13 (100 %)	12/12 (100 %)	p = 0,00 *
					- Grade 3 ou 4	7/13 (54 %)	3/12 (25 %)	p = 0,226 *
					- Menant à l'arrêt du traitement	1/13 (8 %)	0/12 (0 %)	p = 1,00 *
					- Menant au décès	0/13 (0%)	0/12 (0 %)	p = 0,00 *
					Taux d'effets indésirables survenus chez ≥ 15% des patients, tous grades			
					- Alopecie	6/13 (46 %)	6/12 (50 %)	p = 1,00 *
					- Fatigue	6/13 (46 %)	5/12 (42 %)	p = 1,00 *
					- Nausée	4/13 (31 %)	4/12 (33 %)	p = 1,00 *
					- Anémie	4/13 (31 %)	3/12 (25 %)	p = 1,00 *
					- Neuropathie sensorielle périphérique	3/13 (23 %)	3/12 (25 %)	p = 1,00 *
					- Neuropathie périphérique	4/13 (31 %)	2/12 (17 %)	p = 0,645 *
					- Arthralgie	5/13 (38 %)	1/12 (8 %)	p = 0,160 *
					- Rash	4/13 (31 %)	2/12 (17 %)	p = 0,645 *
					- Dysgueusie	2/13 (15 %)	3/12 (25 %)	p = 0,645 *
					- Diarrhée	2/13 (15 %)	2/12 (17 %)	p = 1,00 *
					- Thrombocytopénie	1/13 (8 %)	3/12 (25 %)	p = 0,321 *
					- Douleur aux extrémités	1/13 (8 %)	3/12 (25 %)	p = 0,321 *
					Taux d'effets indésirables liés à l'immunité et réactions liées à la perfusion, tous grades			
					- Colite	1/13 (8 %)	1/12 (8 %)	p = 1,00 *
					- Hypothyroïdie	2/13 (15 %)	0/12 (0 %)	p = 0,48 *

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						2 mg/kg q3 semaines (comparateur)	10 mg/kg q3 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
		(sauf si stable et traitées) -Maladie autoimmune active ou antécédent, requérant des traitements systémique dans les 2 années précédentes -Maladie pulmonaire interstitielle ou pneumonite (active ou antécédent) requérant des glucocorticoïdes intraveineux ou oraux.	mg/kg (n=12) - Pembrolizumab 10 mg/kg (n=12)	maintenance de 2 ans avec bevacizumab (cohorte B) et pemetrexed (cohorte C) facultatifs, jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou retrait de consentement. Effets indésirables notés avec échelle NCI-CTCAE v 4.0 Réponse évaluée avec les critères RECIST version 1.1	- Réactions liées à la perfusion	0/13 (0%)	2/12 (17 %)	p = 0,22 *
					- Pneumonite	1/13 (8 %)	0/12 (0 %)	p = 1,00 *
					- Réactions cutanées sévères	0/13 (0%)	1/12 (8 %)	p = 0,48 *
					Cohorte B			
					Taux d'effets indésirables			
					- tous grades	11/11 (100 %)	12/13 (92 %)	p = 1,00 *
					- Grade 3 ou 4	4/11 (36 %)	6/13 (46 %)	p = 0,697 *
					- Menant à l'arrêt du traitement	2/11 (18 %)	3/13 (23 %)	p = 1,00 *
					- Menant au décès	0/11 (0 %)	0/13 (0 %)	p = 0,00 *
					Taux d'effets indésirables survenus chez ≥ 15% des patients, tous grades			
					- Alopécie	8/11 (73 %)	8/13 (62 %)	p = 0,679 *
					- Fatigue	8/11 (73 %)	4/13 (31 %)	p = 0,0995 *
					- Constipation	4/11 (36 %)	5/13 (38 %)	p = 1,00 *
					- Nausée	5/11 (45 %)	4/13 (31 %)	p = 0,675 *
					- Arthralgie	4/11 (36 %)	4/13 (31 %)	p = 1,00 *
					- Neuropathie sensorielle périphérique	5/11 (45 %)	3/13 (23 %)	p = 0,390 *
					- Diarrhée	2/11 (18 %)	4/13 (31 %)	p = 0,649 *
					- Rash	2/11 (18 %)	4/13 (31 %)	p = 0,649 *
					- Diminution du taux de globules blancs	0/11 (0 %)	4/13 (31 %)	p = 0,098 *
					- Épistaxis	3/11 (27 %)	3/13 (23 %)	p = 1,00 *
					- Diminution de l'appétit	1/11 (9 %)	4/13 (31 %)	p = 0,327 *
					- Anémie	2/11 (18 %)	3/13 (23 %)	p = 1,00 *
					- Diminution des neutrophiles	2/11 (18 %)	3/13 (23 %)	p = 1,00 *
					- Dysgueusie	3/11 (27 %)	2/13 (15 %)	p = 0,63 *
					- Hypothyroïdie	4/11 (36 %)	1/13 (8 %)	p = 0,142 *
					- Douleur aux extrémités	3/11 (27 %)	1/13 (8 %)	p = 0,3 *
					- Stomatite	2/11 (18 %)	2/13 (15 %)	p = 1,00 *
					Taux d'effets indésirables liés à l'immunité et réactions liées à la perfusion, tous grades			
					- Colite	0/11 (0 %)	1/13 (8 %)	p = 1,00 *
					- Hyperthyroïdie	0/11 (0 %)	1/13 (8 %)	p = 1,00 *
					- Hypothyroïdie	4/11 (36 %)	1/13 (8 %)	p = 1,00 *
					- Réactions liées à la perfusion	0/11 (0 %)	4/13 (31 %)	p = 0,098 *
					- Pancréatite	0/11 (0 %)	1/13 (8 %)	p = 1,00 *
					- Pneumonite	1/11 (9 %)	0/13 (0 %)	p = 0,458 *
					- Thyroïdite	1/11 (9 %)	0/13 (0 %)	p = 0,458 *

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						2 mg/kg q3 semaines (comparateur)	10 mg/kg q3 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					- Uvéite	0/11 (0 %)	1/13 (8 %)	p = 1,00 *
					Cohorte C			
					Taux d'effets indésirables			
					- tous grades	12/12 (100 %)	12/12 (100 %)	p = 0,00 *
					- Grade 3 ou 4	4/12 (33 %)	7/12 (58 %)	p = 0,414 *
					- Menant à l'arrêt du traitement	3/12 (25 %)	3/12 (25 %)	p = 1,00 *
					- Menant au décès	0/12 (0 %)	0/12 (0 %)	p = 0,00 *
					Taux d'effets indésirables survenus chez ≥ 15% des patients, tous grades			
					- Fatigue	4/12 (33 %)	7/12 (58 %)	p = 0,414 *
					- Anémie	4/12 (33 %)	4/12 (33 %)	p = 1,00 *
					- Augmentation des ALT	4/12 (33 %)	3/12 (25 %)	p = 1,00 *
					- Augmentation des AST	4/12 (33 %)	3/12 (25 %)	p = 1,00 *
					- Nausée	4/12 (33 %)	3/12 (25 %)	p = 1,00 *
					- Diarrhée	3/12 (25 %)	3/12 (25 %)	p = 1,00 *
					- Rash	1/12 (8 %)	4/12 (33 %)	p = 0,317 *
					- Rash maculopapulaire	3/12 (25 %)	2/12 (17 %)	p = 1,00 *
					- Constipation	3/12 (25 %)	1/12 (8 %)	p = 0,59*
					- Diminution de l'appétit	0/12 (0 %)	4/12 (33 %)	p = 0,093 *
					- Peau sèche	1/12 (8 %)	3/12 (25 %)	p = 0,59*
					- Œdème périphérique	2/12 (17 %)	2/12 (17 %)	p = 1,00 *
					- Prurit	2/12 (17 %)	2/12 (17 %)	p = 1,00 *
					Taux d'effets indésirables liés à l'immunité et réactions liées à la perfusion, tous grades			
					- Insuffisance surrénalienne	0/12 (0 %)	1/12 (8 %)	p = 1,00 *
					- Colite	2/12 (17 %)	1/12 (8 %)	p = 1,00 *
					- Hypothyroïdie	2/12 (17 %)	2/12 (17 %)	p = 1,00 *
					- Réactions liées à la perfusion	1/12 (8 %)	0/12 (0 %)	p = 1,00 *
					- Réactions cutanées sévères	0/12 (0 %)	1/12 (8 %)	p = 1,00 *

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; ECRNA : essai clinique à répartition non aléatoire; irRC: immune-related response criteria ; LDH : lactate déshydrogénase; NA : valeur non atteinte; NCI-CTCAE : National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.d. : donnée non disponible ; RRI : Risque relatif instantané ; SSP : survie sans progression.

† Valeur de p calculée à partir de <https://www.scistat.com/statisticaltests/fisher.php>

†† Pour cette étude, le comparateur est le groupe pembrolizumab 10 mg/kg aux 3 semaines.

*Valeur de p calculée à partir de <https://www.medcalc.org/calc/fisher.php>

Tableau G-7b Efficacité et innocuité du pembrolizumab à dose fixe comparativement à une dose selon le poids

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						2 mg/kg q3 semaines (comparateur)	200 mg q3semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Ma, 2020, Chine (Août 2016-septembre 2017) Suivi médian (étendue) : 7,9 (0,7-13,1) mois Durée de traitement médiane : 3,1 mois (1 jour à 11,5 mois)	ECRA (essai ouvert de phase I) (1 site)	Types de cancers : - CPNPC localement avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV) Poids : n.d. Sexe : 15F/27M Critères d'inclusion - CPNPC localement avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV), non résécable - progression après thérapie ou intolérance ou non éligibilité à thérapie standard - ECOG 0 ou 1 - espérance de vie de 3 mois ou plus Critères d'exclusion - Traitement contre le cancer dans les 4 dernières semaines - antécédent de pneumonite non infectieuse requérant stéroïdes ou pneumonite actuelle. - condition médicale requérant des médicaments immunosuppresseurs ou corticostéroïdes - métastase cérébrale active (exception pour les métastases traitées et stables sans progression dans les 4 dernières semaines)	n = 44 (randomisés) n= 42 (ont reçu au moins une dose de pembrolizumab) - 2 mg/kg toutes les 3 semaines (n = 14) - 10 mg/kg toutes les 3 semaines (n=13) - 200 mg toutes les 3 semaines (n = 15)	Comparateur : Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines Dose fixe : Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines Effets indésirables notés avec échelle NCI-CTCAE v 4.0 Réponse évaluée avec les critères RECIST version 1.1	Survie sans progression médiane en mois (IC 95 %)	2,1 (2,0 – 4,2)	2,1 (1,3 – 6,4)	n.d.
					Taux de survie sans progression à 6 mois	14,3 %	34,3 %	n.d.
					Survie globale médiane en mois (IC 95 %)	n.a. (4,4 – n.a)	n.a. (1,3 – n.a)	n.d.
					Taux de survie globale à 12 mois	71,4 %	57,1 %	n.d.
					Taux de réponse objective globale (IC 95 %)	0 % (0,0–23,2)	20,0 % (4,3–48,1)	n.d.
					Taux de meilleure réponse globale			
					- réponse complète	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)	p = 0.00*
					- réponse partielle	0/14 (0 %)	3/15 (20 %)	p = 0,224 *
					- Maladie stable	4/14 (28,6 %)	2/15 (13,3 %)	p = 0,3898 *
					- Maladie progressive	10/14 (71,4 %)	3/15 (20 %)	p = 0,009 *
					Taux de contrôle de la maladie (IC 95 %)	28,6 % (8,4–58,1)	33,3 % (11,8–61,6)	n.d.
					Temps médian jusqu'à une réponse en mois (étendue)	n.d.	2,3(2,1–4,2)	n.d.
					Durée médiane de réponse en mois (étendue)	n.d.	4,1 (2,0+ to 4,1)	n.d.
					Taux d'effets indésirables (tous grades)	14/14 (100 %)	14/15 (93 %)	p = 1.00*
					- sérieux	1/14 (7 %)	3/15 (20 %)	p = 0,598 *
					- Ayant mené à l'arrêt du traitement	0/14 (0 %)	3/15 (20 %)	p = 0,224 *
					- Ayant mené au décès	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)	p = 0,00 *

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						2 mg/kg q3 semaines (comparateur)	200 mg q3semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					Taux d'effets indésirables (grade ≥3)	4/14 (29%)	5/15 (33 %)	p = 1.00*
					- sérieux	1/14 (7 %)	3/15 (20 %)	p = 0,598 *
					- Ayant mené à l'arrêt du traitement	0/14 (0 %)	3/15 (20 %)	p = 0,224 *
					- Ayant mené au décès	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)	p = 0,00 *
					Taux d'effets indésirables liés au traitement (tous grades)	11/14 (79 %)	8/15 (53 %)	p = 0,245 *
					- sérieux	0/14 (0 %)	2/15 (13 %)	p = 0,483 *
					- Ayant mené à l'arrêt du traitement	0/14 (0 %)	3/15 (20 %)	p = 0,224 *
					- Survenus chez ≥ 10% des patients			
					Fatigue	4/14 (29%)	3/15 (20 %)	p = 0,682 *
					Rash	4/14 (29%)	4/15 (27 %)	p = 1.00*
					Augmentation ALT	2/14 (14 %)	1/15 (7 %)	p = 1.00*
					Prurit	1/14 (7 %)	1/15 (7 %)	p = 1.00*
					Augmentation AST	2/14 (14 %)	0/15 (0 %)	p = 0,224 *
					Diarrhée	0/14 (0 %)	1/15 (7 %)	p = 1.00*
					Diminution de l'appétit	0/14 (0 %)	2/15 (13 %)	p = 0,483*
					Taux d'effets indésirables liés au traitement (grade ≥3)	0/14 (0 %)	3/15 (20 %)	p = 0,224 *
					sérieux	0/14 (0 %)	2/15 (13 %)	p = 0,483 *
					Ayant mené à l'arrêt du traitement	0/14 (0 %)	3/15 (20 %)	p = 0,224 *
					Survenus chez ≥ 10% des patients			
					Fatigue	0/14 (0 %)	1/15 (7 %)	p = 1.00*
					Rash	0/14 (0 %)	1/15 (7 %)	p = 1.00*
					Augmentation ALT	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)	p = 0,00 *
					Prurit	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)	p = 0,00 *
					Augmentation AST	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)	p = 0,00 *
					Diarrhée	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)	p = 0,00 *
					Diminution de l'appétit	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)	p = 0,00 *

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						2 mg/kg q3 semaines (comparateur)	200 mg q3semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					Taux de réaction liées à l'immunité ou à la perfusion (tous grades)	1/14 (7 %)	1/15 (7 %)	p = 1.00*
					- hypothyroïdie	1/14 (7 %)	0/15 (0 %)	p = 0,483*
					- hyperthyroïdie	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)	p = 0,00 *
					- Réaction liée à la perfusion	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)	p = 0,00 *
					- Réaction cutanée sévère	0/14 (0 %)	1/15 (7 %)	p = 1.00*
					Taux de réaction liées à l'immunité ou à la perfusion (grade ≥3)	0/14 (0 %)	1/15 (7 %)	p = 1.00*
					hypothyroïdie	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)	p = 0,00 *
					hyperthyroïdie	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)	p = 0,00 *
					Réaction liée à la perfusion	0/14 (0 %)	0/15 (0 %)	p = 0,00 *
					Réaction cutanée sévère	0/14 (0 %)	1/15 (7 %)	p = 1.00*

CPNCP : Cancer du poumon non à petites cellules; ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; IC 95 % : intervalle de confiance à 95% ; NCI-CTCAE : National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.d. : donnée non disponible.

*Valeur de p calculée à partir de <https://www.medcalc.org/calc/fisher.php>

Tableau G-7c Efficacité et innocuité du pembrolizumab donné toutes les 3 semaines comparativement à toutes les 6 semaines

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						200 mg q3 semaines	400 mg q6 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Hijmering-Kapelle, 2021, Pays-Bas (janvier 2019-juin 2021) Suivi médian : 93,7 semaines (6,1-191,4)	Étude de cohortes rétrospective	Types de cancers : CPNPC de stades III/IV (1 site) Sexe : 83F/122M	n = 205 Pembrolizumab à intervalle standard (n=41) - n = 30 en monothérapie, dont 19 pour l'analyse de survie - n = 11 en traitement de consolidation, dont 1 pour l'analyse de survie Pembrolizumab à intervalle prolongé (n=50) - n = 35 en monothérapie, dont 35 pour l'analyse de survie - n = 15 en traitement de consolidation, dont 15 pour l'analyse de survie	Intervalle standard Pembrolizumab à 200 mg IV toutes les 3 semaines Intervalle prolongé Pembrolizumab à 400 mg IV toutes les 6 semaines (après au moins 2 cycles à intervalle toutes les 2 semaines) Traitement de consolidation : avec ou sans pemetrexed après 4 cycles d'immunothérapie + chimiothérapie (autres interventions : nivolumab en monothérapie, durvalumab en traitement adjuvant)	Survie sans progression médiane (IC 95%)	118 semaines (50 à ∞)	152 semaines (102 à ∞)	n.d.
					Survie globale médiane (IC 95%)	189 semaines (121 à ∞)	Non atteinte	n.d.
					Ajustements de traitement dus aux effets indésirables			
					- retour à l'intervalle standard	0/40 (0%)	4/50 (8%)	p = 0,126*
					- traitement interrompu	8/40 (20%)	14/50 (28 %)	p = 0,463*
					- traitement cessé	6/50 (12 %)	0/0 (0%)	p = 0,00*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						200 mg q3 semaines	400 mg q6 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Rowe, 2021, Royaume-Uni (mars 2019 à mai 2020) Suivi médian (ÉIQ) - Intervalle prolongé : 6,2 (4,7–8,3) - Intervalle standard : 8,0 (4,0–17,0)	Étude de cohortes rétrospective 3 sites	Poids : n.d. Âge médian (ÉIQ) - Intervalle prolongé : 72 (66–77) - Intervalle standard : 72 (64–78) Sexe : n.d. Types de cancer - CPNPC - Melanome - Carcinome urothélial	n = 173 - n = 110 (Intervalle standard) - n = 63 (Intervalle prolongé)	Intervalle standard : Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines Intervalle prolongé : Pembrolizumab 400 mg toutes les 6 semaines Effets indésirables notés avec échelle NCI-CTCAE v 5.0 - effets indésirables liés à l'immunité considérés comme cliniquement significatifs : dermatite de grade ≥3, toutes les endocrinopathies et les effets indésirables liés à l'immunité confirmés cliniquement/radiologiquement/histopathologiquement	Incidence d'effets indésirables liés à l'immunité cliniquement significatifs de tous grades (par 100 patients-mois, IC 95 %)	3,32 (2,36–4,54)	4,09 (1,77–5,68)	Ratio d'incidence : 1,23 (0,64–2,26)
					Incidence d'effets indésirables liés à l'immunité cliniquement significatifs de grades 3 à 5 (par 100 patients-mois, IC 95 %)	0,68 (0,29–1,34)	0,77 (0,16–2,24)	Ratio d'incidence : 1,13 (0,19–4,70)

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						200 mg q3 semaines	400 mg q6 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
					Taux de participants ayant présenté des effets indésirables de faible grade non liés à l'immunité (fatigue, prurit ou rash de grade ≤2)	26/63 (42 %)	51/110 (46 %)	p = 0,53*

ÉIQ : écart interquartile ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95% ; NCI-CTCAE : National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.d. : donnée non disponible.

† Valeur de p calculée à partir de <https://www.scistat.com/statisticaltests/fisher.php>.

Tableau G-7d Caractéristiques des études de modélisation rapportant des paramètres pharmacocinétique pour différentes doses de pembrolizumab (2020)

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions
Freshwater, 2017 États-Unis (n.d.)	Étude de modélisation (données simulées à partir de données d'études cliniques publiées)	Poids : 37-210 kg (médiane 77 kg) Cancers : - Mélanome - CPNPC - Cancer urothélial - Carcinome tête et cou - Cancer colorectal avec haute instabilité microsatellite	n= 3647 (provenant de 10 études cliniques)	La plupart des patients ont été traités avec l'un des régimes suivants : Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines (n=760) Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines (n=1405) Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines (n=652) Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines (n=830)
Lala, 2020 ¹ États-Unis (n.d.)	Étude de modélisation (données simulées à partir de données d'études cliniques publiées)	Cancers : - Mélanome - CPNPC	n= 2993 (provenant de 5 études cliniques)	Les simulations ont été faites pour les régimes posologiques suivants : Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines Pembrolizumab 400 mg toutes les 6 semaines Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines jusqu'à l'état d'équilibre, puis transition à 400 mg toutes les 6 semaines
Ogungbenro, 2017 Royaume-Uni (n.d.)	Étude de modélisation (données simulées à partir de données d'études cliniques publiées)	n.d.	Simulation de 10000 individus de façons aléatoire	Les simulations ont été faites pour les régimes posologiques suivants : Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines Pembrolizumab 150 mg toutes les 3 semaines Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines avec standardisation de dose - Selon des fourchettes de doses établies avec un écart toléré de $\pm 10\%$ entre la dose calculée et la dose moyenne de la fourchette basées sur les tailles de vial disponibles; - Selon des fourchettes de doses basées sur les vials disponibles et permettant de maintenir l'exposition au médicament.

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; n.d. : donnée non disponible.

1. Cette étude rapporte les pourcentages de différences des paramètres pharmacocinétiques entre les différents régimes posologiques de pembrolizumab.

Tableau G-7e Paramètres pharmacocinétiques du pembrolizumab extraits des publications incluses

Dose	Auteur principal, année	Nombre de patients	C _{max1} * (mcg/ml)	T _{max1} * médian (jours)	C _{minéq} * (mcg/ml)	C _{maxéq} * (mcg/ml)	ASC à l'équilibre* (mcg-h/ml)
1 mg/kg toutes les 2 semaines	Patnaik, 2015	4	16,4 (22 %)	0,05 (0,02-0,17)			212 (36 %)
3 mg/kg toutes les 2 semaines	Patnaik, 2015	3	107 (26 %)	0,17 (0,17-0,17)			1530 (28 %)
10 mg/kg toutes les 2 semaines	Patnaik, 2015	10	256 (37 %)	0,17 (0,03-0,99)			3270 (44 %)
2 mg/kg toutes les 3 semaines	Hamid, 2013	28 à 77 (selon les variables)	44,2 (50 %)		21,7 (67 %)	52,2 (37 %)	
2 mg/kg toutes les 3 semaines	Robert, 2014	89					15 432 (37 %)
2 mg/kg toutes les 3 semaines	Ogungbenro, 2017 ¹	10 000 (simulés)					Médiane : 671 IC à 95 % (350 – 1 172)
2 mg/kg toutes les 3 semaines	Freshwater, 2017 ¹	755 à 760 (selon les paramètres)			22,2 (48 %)	68 (24 %)	33 036 (38 %)
2 mg/kg toutes les 3 semaines	Ma, 2020	7 à 14 (selon les paramètres)	50,6 (42,3-60,5)	0,06 (0,03 – 2,02)	21,5 (15,8 – 29,4)	66,7 (56,9 – 78,1)	730,9 (627,4 – 851,6) (mcg-jour/mL)
10 mg/kg toutes les 3 semaines	Hamid, 2013	27 à 84 (selon les paramètres)	244 (43 %)		118 (66 %)	283 (61 %)	
10 mg/kg toutes les 3 semaines	Freshwater, 2017 ¹	1 403 à 1 405 (selon les variables)			126,4 (44 %)	360,3 (23 %)	183 010 (35 %)
10 mg/kg toutes les 3 semaines	Robert, 2014	83					90 480 (33 %)
10 mg/kg toutes les 3 semaines	Ma, 2020	5 à 13 (selon les paramètres)	213,1 (191,5–237,3)	0,05 (0,02–0,27)	78,4 (56,1–109,5)	268,6 (217,8–331,2)	2,819,2 (2009,4–3955,4) (mcg-jour/mL)
200 mg toutes les 3 semaines	Ogungbenro, 2017 ¹	10 000 (simulés)					Médiane : 853 IC à 95 % (427 – 1 525)
200 mg toutes les 3 semaines	Freshwater, 2017 ¹	830			29,7 (47 %)	93,4 (26 %)	44 906 (35 %)
200 mg toutes les 3 semaines	Ma, 2020	4 à 15 (selon les paramètres)	76,2 (63,6–91,3)	0,04 (0,02–0,27)	25,5 (17,7–36,6)	92,2 (81,7–104,2)	931,0 (724,4–1196,6) (mcg-jour/mL)

*Moyenne géométrique (% coefficient de variation ou IC à 95 %) ou moyenne ± écart-type ou médiane (étendue) ¹ Ces données ont été simulées à l'aide d'un modèle mathématique. ASC : Aire sous la courbe; C_{max1} : concentration maximale prédite par modélisation après une dose de pembrolizumab; C_{minéq}, C_{maxéq} : concentration prédite par modélisation minimale et maximale (respectivement) à l'état d'équilibre; IC : intervalle de confiance; T_{max1}: temps jusqu'à la concentration maximale après une dose de pembrolizumab.

Tableau G-8a Extraction des informations contenues dans les guides de pratique clinique retenus (2020)

Alberta 2015 (Alberta Health Services) Canada	Alberta 2017 (Alberta Health Services) Canada	ACMTS 2019 (Agence canadienne des médicaments et technologies de la santé) Canada	NCCN 2020 (National Comprehensive Cancer Network) États-Unis	PGTM – nivolumab 2018 (Programme de gestion thérapeutique des médicaments) Canada	PGTM – pembrolizumab 2018 (Programme de gestion thérapeutique des médicaments) Canada	Brahmer 2018 (Society for Immunotherapy of Cancer) États-Unis
AGREE II : 45,7%	AGREE II : 43,9%	AGREE II : 47,4%	AGREE II : 58,3%	AGREE II : 55,8%	AGREE II : 55,8	AGREE II : 58,3 %
Dose et fréquence d'administration						
Indication: <i>The recommendations outlined in this guideline apply to adults over the age of 18 years with unresectable stage III and stage IV cutaneous melanoma, without involvement of the central nervous system (CNS). This guideline does not include recommendations for the management of cutaneous in-transit melanoma, uveal, mucosal, or acral melanomas.</i> First-line systemic therapy: <u>BRAF-positive patients and BRAF-negative patients:</u> Anti-PD-1 (programmed cell death 1) antibody for patients with low volume, asymptomatic disease Pembrolizumab (2 mg/kg intravenous, every 3 weeks) <i>(Nivolumab has also been studied in the phase III setting, but is currently not</i>	Indication: <u>Stage T4, N1-2, M+.</u> Indications include locally advanced, unresectable cancer or metastatic disease. Nivolumab: Dose at 3mg/kg IV q 2 weeks Standard of care for metastatic or advanced RCC treated with prior antiangiogenic therapy, based on phase III data demonstrating superior overall survival data compared to everolimus. <i>The ipilimumab and nivolumab combination is not yet Health Canada approved at the time of writing however, it is quite likely to become a first line standard of care</i>	Nivolumab: In Canada, 40 mg and 100 mg vials are available. Pembrolizumab: In Canada, the 50 mg vial is being discontinued and only the 100 mg vial is available. Implications for Decision-Making: As both dosing strategies (weight-based and fixed doses) are appropriate, their combination (weight-based up to a pre-specified fixed maximum dose) would also be appropriate. The latter strategy would be at least as cost-effective, if not more, than other strategies in all situations, without jeopardizing patient safety or clinical response. One argument for use of fixed doses is that they can be administered using exact multiples of commercial vial sizes, allowing for simpler manipulations with no residual drug in vials. While this advantage may be evident, it must be weighed against the equally obvious and potentially more impactful wastage of drugs given to patients in excess of what is needed for an optimal exposure and therapeutic response. In support of this strategy, cost analyses have underscored the economic rationale for preferring weight-based dosing in resource-constrained health care systems. It remains to be seen whether an actual reduction in pharmacy burden from fixed dosing can be translated into reduced costs and how these would compare with the savings afforded by weight-based dosing. -Dose banding is a refinement of the weight-based approach that proposes the use of round doses, often multiples of vial sizes, for pre-defined weight ranges in order to simplify calculations and preparations. Banding of both pembrolizumab and nivolumab was explored in the literature and was found to be cost-effective. -Vial rationalization can occur, but as best available practice only allows one drug in the sterile hood at a time, rationalization requires the	n.d.	À la lumière de ces constatations, le PGTM recommande l'administration du nivolumab à la dose de 3 mg/kg aux 2 semaines ou 6 mg/kg aux 4 semaines (soit l'équivalent de 1,5 mg/kg/semaine) jusqu'à une dose maximale de 240 mg ou de 480 mg respectivement (soit l'équivalent de 120 mg/semaine) selon la fréquence choisie à tous les patients et dans toutes les indications reconnues. Le régime posologique aux quatre semaines offre l'avantage d'être moins exigeant pour les patients et permettrait de désengorger les cliniques externes d'oncologie.	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.	n.d.

Alberta 2015 (Alberta Health Services) Canada	Alberta 2017 (Alberta Health Services) Canada	ACMTS 2019 (Agence canadienne des médicaments et technologies de la santé) Canada	NCCN 2020 (National Comprehensive Cancer Network) États-Unis	PGTM – nivolumab 2018 (Programme de gestion thérapeutique des médicaments) Canada	PGTM – pembrolizumab 2018 (Programme de gestion thérapeutique des médicaments) Canada	Brahmer 2018 (Society for Immunotherapy of Cancer) États-Unis
AGREE II : 45,7%	AGREE II : 43,9%	AGREE II : 47,4%	AGREE II : 58,3%	AGREE II : 55,8%	AGREE II : 55,8	AGREE II : 58,3 %
approved for use by Health Canada.)		use of a close system transfer device, which may not be available at all centres. Therefore, wastage and cost savings may vary from site to site based on patient numbers, sterile program procedures and purchasing practices.				
Précautions pour populations particulières						
n.d.	n.d.	n.d.	Patients with prior irAEs or Pre-existing Autoimmune Conditions - Patients with pre-existing autoimmune conditions or organ transplant recipients may be candidates for immune checkpoint blockade. - Patients with autoimmune neurologic conditions or life-threatening autoimmune disorders, particularly if not controlled with immunosuppressive medications or requiring high doses of immunosuppression, are unlikely to be suitable candidates for cancer immunotherapy. - Patients with prior allogeneic stem cell transplant may be candidates for immunotherapy. - Optimization of immunosuppression for pre-existing autoimmune conditions and close cooperation with pertinent subspecialists is recommended. These guidelines suggest a goal of immunosuppressive regimen allowing for prednisone dose of < 10 mg daily (or equivalent) prior to initiating cancer immunotherapy. - Caution should be exercised when considering resumption of ICI therapy for patients who have experienced a previous treatment-related irAE. A key consideration is the patient's tumor response. In patients with responding or stable disease, it may be prudent to continue close surveillance and to re-introduce ICI therapy if the patient develops evidence of progression of cancer. As appropriate, consult with organ-specific specialists prior to resumption. With some exceptions, resumption of ICI therapy after a grade 2 irAE can be considered once signs and symptoms have resolved to grade 1 or below. Perform close follow-up to monitor for any signs or symptoms of irAE recurrence. If toxicity returns upon ICI rechallenge, permanently discontinue that class of ICI.	n.d.	n.d.	The Task Force recognized that very little is known about contraindications to immunotherapy in patients with NSCLC, and that many of the above examples concern anti-CTLA-4 ipilimumab that hold no approvals for this disease. - Because patients with autoimmune disease are typically excluded from immunotherapy clinical trials, the use of checkpoint inhibitors in these patients is still considered investigational. - Only 6% of the Task Force felt that a history of multiple sclerosis would be an absolute contraindication. - Furthermore, in the context of an otherwise fatal illness such as lung cancer there may be greater willingness to accept the risk of toxicity, particularly in the absence of alternative effective therapies.

Alberta 2015 (Alberta Health Services) Canada	Alberta 2017 (Alberta Health Services) Canada	ACMTS 2019 (Agence canadienne des médicaments et technologies de la santé) Canada	NCCN 2020 (National Comprehensive Cancer Network) États-Unis	PGTM – nivolumab 2018 (Programme de gestion thérapeutique des médicaments) Canada	PGTM – pembrolizumab 2018 (Programme de gestion thérapeutique des médicaments) Canada	Brahmer 2018 (Society for Immunotherapy of Cancer) États-Unis
AGREE II : 45,7%	AGREE II : 43,9%	AGREE II : 47,4%	AGREE II : 58,3%	AGREE II : 55,8%	AGREE II : 55,8	AGREE II : 58,3 %
			-Anti-CTLA4 based therapy has a higher incidence of exacerbating baseline autoimmune conditions relative to anti-PD-1/PD-L1-based approaches. Organ Transplant Recipients -Consideration of ICI therapy in organ transplant recipients is very complex and requires multidisciplinary involvement. Graft failure while on ICI immunotherapy has been reported, and transplant organ loss may be an outcome of treatment. -Patient with solid organ transplant who have a viable option for alternative therapy if graft rejection occurs (ie, kidney and dialysis) may be candidates for immunotherapy, particularly if there is no prior evidence of graft rejection and patients are on a stable maintenance immunosuppression regimen. The possible consequences of ICI therapy should be discussed with the patient and organ transplant team and there should be a plan in place to seamlessly manage the patient if graft loss occurs. -Although patients with prior allogeneic stem cell transplant may be candidates for immunotherapy, there is an increased risk of transplant-related complications, including potentially fatal graft-versus-host disease. Careful discussion with the patient and stem cell transplant physicians should precede initiation of immunotherapy.			-Of note, the majority of the Task Force (75%) felt that prior liver transplant was an absolute contraindication to immune checkpoint therapy as some deaths and organ rejection have been described. -Until further data are available, particularly from real-world clinical settings, close monitoring in conjunction with appropriate specialist care is recommended to ensure early identification and effective management of irAEs.

Tableau G-8b Extraction des informations concernant les posologies pour l'atézolizumab contenues dans les guides de pratique clinique retenus (2022)

AGA-2022	Alberta-CHC-2021	NCCN-CPNPC-2022 (National Comprehensive Cancer Network) États-Unis	NCCN-CPPC-2022 (National Comprehensive Cancer Network) États-Unis
AGREE-GRS : 94,9 %	AGREE-GRS : 81,6 %	AGREE-GRS : 95,9 %	AGREE-GRS : 95,9 %
First-line treatment for individuals with hepatocellular carcinoma with preserved liver function: Atezolizumab 1200 mg IV every 3 wk + bevacizumab 15 mg/kg IV every 3 wk	Systemic Therapy Dosing 1200 mg Atezolizumab plus 15 mg/kg body weight bevacizumab IV q3 weekly	Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Adjuvant systemic therapy - Atezolizumab 840 mg every 2 weeks, 1200 mg every 3 weeks, or 1680 mg every 4 weeks for up to 1 year.	Primary therapy for extensive-stage SCLC: <u>Preferred regimens:</u> - Carboplatin AUC 5 day 1 and etoposide 100 mg/m ² days 1,2,3 and atezolizumab 1200 mg day 1 every 21 days x 4 cycles followed by maintenance atezolizumab 1200 mg day 1 every 21 days (category 1 for all) - Carboplatin AUC 5 day 1 and etoposide 100 mg/m ² days 1,2,3 and atezolizumab 1200 mg day 1 every 21 days x 4 cycles followed by maintenance atezolizumab 1680 mg day 1 every 28 days

Tableau G-8c Extraction des informations concernant les posologies pour l'avélumab contenues dans les guides de pratique clinique retenus (2022)

Alberta-Merkel-2019 (Alberta Health Services) Canada	Alberta-vessie-2021 (Alberta Health Services) Canada
AGREE-GRS : 82,7 %	AGREE-GRS : 79,6 %
Immunotherapy: • Recommended option for disseminated disease: avelumab, pembrolizumab, nivolumab. • Avelumab dose: 10 mg/kg every 2 weeks by intravenous infusion over 60 minutes.	Management of Metastatic Disease (TxNxM1) <u>Maintenance therapy:</u> For patients who do not progress (ie: have stable disease, a partial response, or complete response) after 4-6 cycles of platinum-based 1st line chemotherapy, maintenance immunotherapy with avelumab is recommended. Standard dosing is provided below: Avelumab (14-day cycle): The recommended dose is 10 mg/kg body weight administered IV over 60 minutes every 2 weeks. • Avelumab is to be started 4-10 weeks after the last dose of chemotherapy.

Tableau G-8d Extraction des informations concernant les posologies pour le dostarlimab contenues dans les guides de pratique clinique retenus (2022)

NCCN-rectal-2022 (National Comprehensive Cancer Network) États-Unis
AGREE-GRS : 95,9 %
SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE - CHEMOTHERAPY REGIMENS Dostarlimab-gxly (dMMR/MSI-H only) Dostarlimab-gxly 500 mg IV every 3 weeks for 4 doses followed by 1000 mg IV every 6 weeks

Tableau G-8e Extraction des informations concernant les posologies pour le durvalumab contenues dans les guides de pratique clinique retenus (2022)

PGTM – 2021 <i>(Programme de gestion thérapeutique des médicaments)</i> Canada	NCCN-CPNPC-2022 (National Comprehensive Cancer Network) États-Unis	NCCN-CPPC-2022 (National Comprehensive Cancer Network) États-Unis	Ontario-2020 (Cancer Care Ontario) Canada
AGREE-GRS : 86,7 %	AGREE-GRS : 95,9 %	AGREE-GRS : 95,9 %	AGREE-GRS : 84,7 %
Le PGTM est d'avis que le dosage du durvalumab en fonction du poids (dose de 10 mg/kg administrée toutes les deux semaines) serait comparable à la dose de 750 mg, toutes les deux semaines et à la dose de 1 500 mg, toutes les quatre semaines. Par conséquent, le PGTM considère qu'il serait acceptable de donner le durvalumab à raison de 10 mg/kg jusqu'à un maximum de 750 mg toutes les deux semaines. À défaut d'études cliniques comparant les dosages entre eux, l'administration d'une dose en fonction du poids, allant de 20 mg/kg jusqu'à un maximum de 1 500 mg toutes les quatre semaines a été discutée. À partir des données pharmacologiques et des preuves établies pour une dose de 10 mg/kg, de la dose fixe de 750 mg toutes les deux semaines et de la dose fixe de 1 500 mg toutes les quatre semaines, le PGTM a conclu que la posologie de 20 mg/kg jusqu'à un maximum de 1 500 mg toutes les quatre semaines constituerait une extrapolation raisonnable. À la lumière de ces constatations et en vertu de la pharmacocinétique linéaire des doses supérieures à 3 mg/kg et du surcoût associé à l'utilisation potentielle de 20 mg/kg jusqu'à un maximum de 1 500 mg toutes les trois semaines lors de l'utilisation combinée du durvalumab avec la chimiothérapie, le PGTM recommande, pour tous les patients et toutes les indications reconnues, l'administration du durvalumab à la dose de 5 mg/kg par semaine jusqu'à une dose maximale de 375 mg par semaine, selon la fréquence choisie. À la convenance de l'équipe traitante et du régime posologique choisi, le durvalumab pourra être administré toutes les deux, trois ou quatre semaines. Par conséquent, le PGTM recommande : □ 10 mg/kg jusqu'à un maximum de 750 mg toutes les deux semaines	Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) : Consolidation immunotherapy for Patients with Unresectable Stage II/III NSCLC, PS 0-1, and No Disease Progression After Definitive Concurrent Chemoradiation Durvalumab 10 mg/kg IV every 2 weeks or 1500 mg every 4 weeks for up to 12 months (patients with a body weight of $\geq$ 30 kg) (Category 1 for stage III; category 2A for stage II)	Primary therapy for extensive-stage SCLC: <u>Preferred regimens:</u> -Carboplatin AUC 5-6 day 1 and etoposide 80-100 mg/m² days 1,2,3 and durvalumab 1500 mg day 1 every 21 days x 4 cycles followed by maintenance durvalumab 1500 mg day 1 every 28 (category 1 for all) -Cisplatin 75-80 mg/m² day 1 and etoposide 80-100 mg/m² days 1,2,3 and durvalumab 1500 mg day 1 every 21 days x 4 cycles followed by maintenance durvalumab 1500 mg day 1 every 28 (category 1 for all)	Patients with stage III NSCLC who have not progressed post-chemoradiation: Durvalumab can be given at a dose of 10 mg per kilogram of body weight intravenously within one to 42 days after chemoradiotherapy and continued for a duration of 12 months.

PGTM – 2021 (Programme de gestion thérapeutique des médicaments) Canada	NCCN-CPNPC-2022 (National Comprehensive Cancer Network) États-Unis	NCCN-CPPC-2022 (National Comprehensive Cancer Network) États-Unis	Ontario-2020 (Cancer Care Ontario) Canada
AGREE-GRS : 86,7 %	AGREE-GRS : 95,9 %	AGREE-GRS : 95,9 %	AGREE-GRS : 84,7 %
☐ 15 mg/kg jusqu'à un maximum de 1 125 mg toutes les trois semaines Ou ☐ 20 mg/kg jusqu'à un maximum de 1 500 mg toutes les quatre semaines			

Tableau G-8f Extraction des informations concernant les posologies pour le nivolumab contenues dans les guides de pratique clinique retenus (2022)

Alberta-rénal-2021 (Alberta Health Services) Canada	NCCN-estomac-2022 (National Comprehensive Cancer Network) États-Unis	NCCN-oesophage-2022 (National Comprehensive Cancer Network) États-Unis	NCCN-mélanome-2022 (National Comprehensive Cancer Network) États-Unis	NCCN-CPNPC-2022 (National Comprehensive Cancer Network) États-Unis	ASCO-mélanome-2020 États-Unis
AGREE-GRS : 79,6 %	AGREE-GRS : 95,9 %	AGREE-GRS : 95,9 %	AGREE-GRS : 95,9 %	AGREE-GRS : 95,9 %	AGREE-GRS : 93,9 %
First-line Therapies <u>Intermediate- and Poor-risk</u> - Nivolumab at 3 mg/kg (capped at 240 mg) and ipilimumab at 1 mg/kg both given intravenously every three weeks for four cycles. This is followed by nivolumab only as maintenance therapy at 3mg/kg (capped at 240mg) every 2 weeks or 6 mg/kg (capped at 480 mg) intravenously every 4 weeks. The maintenance schedule is determined at discretion of the physician and patient. Maintenance treatment can begin anywhere from 4-6 weeks after last dose of ipi/nivo assuming patient is benefiting from treatment. - Pembrolizumab/axitinib (same dose as favorable risk) Subsequent Therapies Nivolumab 3mg/kg IV every 2 weeks (maximum dose 240mg) or 6mg/kg IV every 4 weeks (maximum dose 480mg).	<i>All recommendations are category 2A unless otherwise indicated</i> (Systemic therapy regimen dosing and schedules are based on extrapolations from published literature and clinical practice) Systemic therapy for metastatic or locally advanced cancer (where local therapy is not indicated) First-line therapy Preferred regimens : <u>Fluoropyrimidine (fluorouracil or capecitabine), oxaliplatin and nivolumab :</u> Nivolumab 360 mg IV on day 1, Capecitabine 1000 mg/m² po BID every days 1-14; oxaliplatin 130 mg/m² IV on Day 1 Cycled every 21 days Nivolumab 240 mg IV on Day 1 Oxaliplatin 85 mg/m² IV on Day 1 Leucovorin 400 mg/m² IV on Day 1 Fluorouracil 400 mg/m² IV Push on Day 1	<i>All recommendations are category 2A unless otherwise indicated</i> (Systemic therapy regimen dosing and schedules are based on extrapolations from published literature and clinical practice) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Postoperative therapy – Preferred: Nivolumab 240 mg IV every 14 days for 16 weeks followed by Nivolumab 480 mg every 28 days. Systemic therapy for metastatic or locally advanced cancer (where local therapy is not indicated) Preferred regimens : <u>Fluoropyrimidine (fluorouracil or capecitabine), oxaliplatin and nivolumab (for adenocarcinoma only) :</u> Nivolumab 360 mg IV on day 1, Capecitabine 1000 mg/m² po BID every days 1-14; oxaliplatin 130 mg/m² IV on Day 1 Cycled every 21 days Nivolumab 240 mg IV on Day 1 Oxaliplatin 85 mg/m² IV on Day 1 Leucovorin 400 mg/m² IV on Day 1 Fluorouracil 400 mg/m² IV Push on Day 1 Fluorouracil 1200 mg/m² IV continuous infusion over 24 hours daily on days 1 and 2 Cycled every 14 days Second-line and subsequent therapy (for esophageal squamous cell carcinoma) Nivolumab 240 mg IV on Day 1 cycled every 14 days OR	Selection of Systemic Therapy for Unresectable or Metastatic Disease The use of ipilimumab 3 mg/kg with nivolumab 1 mg/kg every 3 weeks for 4 doses with subsequent consideration for nivolumab monotherapy is an FDA-approved regimen Alternate dosing can be utilized for patients in whom there is increased concern regarding ability to tolerate irAEs. The initial clinical trials and FDA approvals of nivolumab in 2014 used dosing based on patient weight (3 mg/kg every 2 weeks). Subsequently, the FDA amended dosing to flat doses (240 mg or 480 mg every 2 or 4 weeks, respectively), which are safe and efficacious. However, substantial cost	Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) : Neoadjuvant systemic therapy – Nivolumab 360 mg and platinum-doublet chemotherapy every 3 weeks for up to 3 cycles	Adjuvant therapy for resected stage IIIA/B/C/D disease that is BRAF wild type or BRAF-mutant (V600E*) or resected stage IV melanoma: Nivolumab 240 mg every 2 weeks or 480 mg every 4 weeks by IV infusion for 52 weeks

Alberta-rénal-2021 <i>(Alberta Health Services)</i> Canada	NCCN-estomac-2022 (National Comprehensive Cancer Network) États-Unis	NCCN-oesophage-2022 (National Comprehensive Cancer Network) États-Unis	NCCN-mélanome-2022 (National Comprehensive Cancer Network) États-Unis	NCCN-CPNPC-2022 (National Comprehensive Cancer Network) États-Unis	ASCO-mélanome-2020 États-Unis
AGREE-GRS : 79,6 %	AGREE-GRS : 95,9 %	AGREE-GRS : 95,9 %	AGREE-GRS : 95,9 %	AGREE-GRS : 95,9 %	AGREE-GRS : 93,9 %
	Fluorouracil 1200 mg/m ² IV continuous infusion over 24 hours daily on days 1 and 2 Cycled ever 14 days	Nivolumab 480 mg IV on Day 1 cycled every 28 days	savings for nivolumab may be obtained by weight-based dosing, depending on patient weight and on institutional practices regarding vial sharing.		

Tableau G-8g Extraction des informations concernant les posologies pour le pembrolizumab contenues dans les guides de pratique clinique retenus (2022)

AGA-2022	Alberta-rénal-2021 (Alberta Health Services) Canada	Alberta-vessie-2021 (Alberta Health Services) Canada	NCCN-estomac-2022 (National Comprehensive Cancer Network) États-Unis	NCCN-oesophage-2022 (National Comprehensive Cancer Network) États-Unis	NCCN-mélanome-2022 (National Comprehensive Cancer Network) États-Unis	ASCO-mélanome-2020 États-Unis
AGREE-GRS : 94,9 %	AGREE-GRS : 79,6 %	AGREE-GRS : 79,6 %	AGREE-GRS : 95,9 %	AGREE-GRS : 95,9 %	AGREE-GRS : 95,9 %	AGREE-GRS : 93,9 %
Hepatocellular carcinoma - Second-line treatment for individuals with disease progression or intolerance to sorafenib: Pembrolizumab 200 mg IV every 3 wk	First-line Therapies Favorable-risk Pembrolizumab at 2mg/kg (capped at 200mg) intravenously once every 3 weeks plus axitinib 5mg orally twice daily.	Management of Metastatic Disease (TxNxM1) <u>Second-line therapy:</u> Standard dosing of pembrolizumab is as follows: • Pembrolizumab (21-day cycle): 2mg/kg up to maximum of 200 mg IV day 1	<i>(Systemic therapy regimen dosing and schedules are based on extrapolations from published literature and clinical practice)</i> <i>All recommendations are category 2A unless otherwise indicated</i> Systemic therapy for metastatic or locally advanced cancer (where local therapy is not indicated) First-line therapy—other recommended regimens: <u>Trastuzumab and pembrolizumab with fluoropyrimidine and oxaliplatin or cisplatin (only for HER2 overexpression positive adenocarcinoma)</u> Pembrolizumab dosage: Pembrolizumab 200 mg IV on Day 1 cycled every 3 weeks OR Pembrolizumab 400 mg IV on day 1 cycled every 6 weeks	<i>(Systemic therapy regimen dosing and schedules are based on extrapolations from published literature and clinical practice)</i> Systemic therapy for metastatic or locally advanced cancer (where local therapy is not indicated) First-line therapy Preferred regimens <u>Fluoropyrimidine (fluorouracil or capecitabine), oxaliplatin and pembrolizumab :</u> Pembrolizumab 200 mg IV every 21 days for up to 2 years Capecitabine 1000 mg/m ² po BID every days 1-14; oxaliplatin 130 mg/m ² IV on Day 1 Cycled every 21 days for up to 6 cycles (total 18 weeks) Pembrolizumab 200 mg IV every 21 days for up to 2 years Oxaliplatin 85 mg/m ² IV on Day 1 Leucovorin 400 mg/m ² IV on Day 1 Fluorouracil 400 mg/m ² IV Push on Day 1 Fluorouracil 1200 mg/m ² IV continuous infusion over 24 hours daily on days 1 and 2 Cycled every 14 days for up to 9 cycles (total 18 weeks) <u>Fluoropyrimidine (fluorouracil or capecitabine), cisplatin and pembrolizumab :</u> Pembrolizumab 200 mg IV every 21 days for up to 2 years Cisplatin 80 mg/m ² IV on Day 1 Fluorouracil 800 mg/m ² IV continuous infusion over 24 hours daily on days 1-5 Cycled every 21 days for up to 6 cycles Pembrolizumab 200 mg IV every 21 days for up to 2 years Cisplatin 80 mg/m ² IV on Day 1 Capecitabine 1000 mg/m ² po BID every days 1-14; Cycled every 21 days for up to 6 cycles (total 18 weeks)	Selection of Systemic Therapy for Unresectable or Metastatic Disease The initial clinical trials and FDA approvals of pembrolizumab in 2014 used dosing based on patient weight (2mg/kg every 3 weeks). Subsequently, the FDA amended dosing to flat doses (200 mg or 400 mg every 3 or 6 weeks, respectively), which are safe and efficacious. However, substantial cost savings for pembrolizumab may be obtained by weight-based	Adjuvant therapy for resected stage IIIA/B/C/D disease that is BRAF wild type or BRAF-mutant (V600E*) or resected stage IV melanoma: Pembrolizumab 200 mg/kg every 3 weeks by IV infusion for 52 weeks

AGA-2022	Alberta-rénal-2021 (Alberta Health Services) Canada	Alberta-vessie-2021 (Alberta Health Services) Canada	NCCN-estomac-2022 (National Comprehensive Cancer Network) États-Unis	NCCN-oesophage-2022 (National Comprehensive Cancer Network) États-Unis	NCCN-mélanome-2022 (National Comprehensive Cancer Network) États-Unis	ASCO-mélanome-2020 États-Unis
AGREE-GRS : 94,9 %	AGREE-GRS : 79,6 %	AGREE-GRS : 79,6 %	AGREE-GRS : 95,9 %	AGREE-GRS : 95,9 %	AGREE-GRS : 95,9 %	AGREE-GRS : 93,9 %
			Second-line and subsequent therapy – Other recommended regimens : Pembrolizumab (for MSHI-H/dMMR tumors or TMB-high (≥ 10 mutations/megabase) tumors) Pembrolizumab 200 mg IV on Day 1 cycled every 21 days Pembrolizumab 400 mg IV on Day 1 Cycled every 6 weeks	Other recommended regimens: <u>Trastuzumab and pembrolizumab with fluoropyrimidine and oxaliplatin or cisplatin (only for HER2 overexpression positive adenocarcinoma)</u> Pembrolizumab dosage: Pembrolizumab 200 mg IV on Day 1 cycled every 3 weeks OR Pembrolizumab 400 mg IV on day 1 cycled every 6 weeks Second-line and subsequent therapy Preferred regimens (for esophageal squamous cell carcinoma with PD-L1 expression levels by CPS of ≥ 10) Pembrolizumab 200 mg IV on Day 1 cycled every 3 weeks OR Pembrolizumab 400 mg IV on day 1 cycled every 6 weeks Other recommended regimens : - for MSI-H/dMMR tumors or TMB-high (≥10 mutations/megabase) tumors) Pembrolizumab 200 mg IV on Day 1 cycled every 21 days OR Pembrolizumab 400 mg IV on day 1 cycled every 6 weeks	dosing, depending on patient weight and on institutional practices regarding vial sharing.	

Tableau G-9a Extraction des informations contenues dans les monographies canadiennes du nivolumab et du pembrolizumab (2020)

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 18 août 2022)	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 14 septembre 2022)
Présentations disponibles	Solution injectable à 10 mg/ml (flacons à usage unique de 40 mg et 100 mg)	Solution injectable à 100 mg/flacon de 4ml
Mode d'action	La liaison des ligands PD-L1 et PD-L2 au récepteur PD-1 se trouvant à la surface des lymphocytes T inhibe la prolifération des lymphocytes T et la production de cytokines. Une régulation positive des ligands du récepteur PD-1 survient en présence de certaines tumeurs, et cette voie de signalisation peut contribuer à l'inhibition de la surveillance immunitaire active des tumeurs par les lymphocytes T. Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain de la famille des immunoglobulines G4 (IgG4) qui se lie au récepteur PD-1 et bloque son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2, contrecarrant ainsi l'inhibition de la réponse immunitaire, y compris de la réponse antitumorale. Dans les modèles tumoraux chez des souris syngéniques, le blocage de l'activité du récepteur PD-1 a entraîné une réduction de la croissance des tumeurs. L'inhibition conjointe par le nivolumab (anti-PD-1) et l'ipilimumab (anti-CTLA-4) accroît l'activité des lymphocytes T de façon plus importante que celle produite par l'un ou l'autre des anticorps seul, ce qui augmente la réponse antitumorale dans les cas de mélanome métastatique. Dans les modèles tumoraux chez des souris syngéniques, le double blocage de l'activité des récepteurs PD-1 et CTLA-4 s'est traduit par une activité antitumorale synergique.	Mode d'action Le récepteur PD-1 est un point de contrôle immunitaire qui limite l'activité des lymphocytes T dans les tissus périphériques. 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. KEYTRUDA® 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, KEYTRUDA® réactive les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral ce qui, par conséquent, réactive l'immunité anti-tumorale. Pharmacodynamie Chez les patients ayant reçu KEYTRUDA® à raison de 2 mg/kg toutes les 3 semaines, 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines, on a constaté une augmentation dans le sang périphérique du pourcentage de lymphocytes T CD4+ et CD8+ activés (c.-à-d. des lymphocytes T HLA-DR+) après le traitement à toutes les doses et à tous les schémas posologiques sans augmentation du nombre de lymphocytes T circulants.
Contre-indications	Contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité au nivolumab, à l'un des ingrédients du produit ou à l'un des composants du contenant	KEYTRUDA® est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà eu une réaction d'hypersensibilité sévère à ce médicament, ou à l'un des composants du produit ou de son contenant.
Mises en garde et précautions	Un rejet de greffe d'organe solide a été signalé après la mise sur le marché chez des patients traités avec OPDIVO. Le traitement par OPDIVO peut augmenter le risque de rejet chez les bénéficiaires d'une greffe d'organe solide. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bénéfices du traitement par OPDIVO et le risque de rejet d'organe chez ces patients. Des cas graves de maladie du greffon contre l'hôte d'apparition rapide, certains d'issue fatale, ont été signalés après la commercialisation chez des patients traités par OPDIVO après une allogreffe de cellules souches. Des complications, parfois mortelles, sont survenues chez certains patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) après la prise d'OPDIVO : Les résultats préliminaires issus du suivi des patients ayant subi une ACSH après une précédente exposition au nivolumab ont révélé un nombre plus élevé que prévu de cas de maladie aiguë du greffon contre l'hôte et de mortalité liée à la greffe. Ces complications peuvent survenir en dépit d'un traitement intermédiaire entre le blocage de PD-1 et l'ACSH. Il faut surveiller étroitement les patients pour repérer toute complication liée à la greffe (telle qu'une maladie suraiguë du greffon contre l'hôte, une maladie aiguë	Le rejet du greffon à la suite d'une greffe d'organe plein a été signalé chez des patients traités avec KEYTRUDA® après la commercialisation du produit. Le traitement au moyen de KEYTRUDA® peut accroître le risque de rejet chez les patients ayant reçu une greffe d'organe plein. Chez ces patients, il importe de soupeser les bienfaits d'un traitement au moyen de KEYTRUDA® en regard du risque de rejet. Augmentation du taux d'enzymes hépatiques lorsque KEYTRUDA® est administré en association avec l'axitinib pour le traitement d'un AR : Lorsque KEYTRUDA® est administré en association avec l'axitinib, une fréquence plus élevée que prévue d'augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) de grades 3 et 4 a été signalée chez les patients atteints d'un AR à un stade avancé. Il convient de surveiller les taux d'enzymes hépatiques avant l'instauration du traitement, puis périodiquement au cours de celui-ci. Envisager une surveillance plus fréquente des enzymes hépatiques que lorsque ces médicaments sont utilisés en monothérapie. Suivre les directives concernant la prise en charge médicale pour ces deux médicaments. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques après un traitement avec KEYTRUDA® :

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 18 août 2022)	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 14 septembre 2022)
	du greffon contre l'hôte de grade 3 ou 4, un syndrome fébrile nécessitant des stéroïdes, une maladie veino-occlusive hépatique et d'autres réactions indésirables à médiation immunitaire) et intervenir rapidement, le cas échéant. Des cas graves de maladie du greffon contre l'hôte d'apparition rapide, certains d'issue fatale, ont été signalés après la commercialisation chez des patients traités par OPDIVO après une allogreffe de cellules souches. Augmentation de la mortalité chez les patients atteints de myélome multiple (indication non approuvée) lorsque OPDIVO est ajouté à un traitement associant un analogue de la thalidomide et la dexaméthasone : Dans les essais cliniques à répartition aléatoire menés auprès de patients atteints de myélome multiple, l'ajout d'un anticorps bloquant PD-1, dont OPDIVO, à un traitement associant un analogue de la thalidomide et la dexaméthasone (un usage pour lequel aucun anticorps bloquant PD-1 n'est approuvé) a entraîné une augmentation de la mortalité. Le traitement des patients atteints de myélome multiple au moyen d'un anticorps bloquant PD-1 en association avec un analogue de la thalidomide et la dexaméthasone n'est pas recommandé hors du contexte des essais cliniques contrôlés. Carcinogénèse et mutagénèse : Le pouvoir mutagène ou carcinogène du nivolumab n'a pas été évalué. Aucune étude sur la fertilité n'a été menée avec le nivolumab. Patients soumis à un régime pauvre en sodium : Ce produit médicinal contient 0,1 mmol (ou 2,30 mg) de sodium par millilitre. Il faut en tenir compte lors du traitement des patients soumis à un régime pauvre en sodium.	Des cas de réaction du greffon contre l'hôte (RGCH) et de maladie veino-occlusive hépatique ont été signalés à la suite d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique qui avaient préalablement été traités avec KEYTRUDA®. Jusqu'à ce que de plus amples données soient disponibles, il convient de soupeser les bienfaits potentiels de la greffe de cellules souches hématopoïétiques et la possibilité d'un risque accru de complications reliées à une telle greffe au cas par cas. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avant un traitement avec KEYTRUDA® : Des cas de RGCH aiguës, y compris des cas mortels, ont été signalés après un traitement avec KEYTRUDA® chez des patients ayant déjà reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les patients qui ont eu une RGCH après la greffe pourraient présenter un risque accru de RGCH après un traitement avec KEYTRUDA®. Il convient de soupeser les bienfaits potentiels d'un traitement avec KEYTRUDA® et le risque de RGCH chez les patients ayant déjà reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Mortalité accrue chez les patients atteints d'un myélome multiple lorsque KEYTRUDA® est ajouté à un traitement au moyen d'un analogue de la thalidomide et de la dexaméthasone : Dans le cadre de deux études cliniques avec répartition aléatoire menées auprès de patients atteints d'un myélome multiple, l'ajout de KEYTRUDA® à un traitement au moyen d'un analogue de la thalidomide et de la dexaméthasone – usage pour lequel aucun anticorps bloquant le PD-1 ni aucun anticorps bloquant le PD-L1 n'est indiqué – a entraîné une mortalité accrue. Le traitement de patients atteints d'un myélome multiple au moyen d'un anticorps bloquant le PD-1 ou d'un anticorps bloquant le PD-L1 en association avec un analogue de la thalidomide et la dexaméthasone n'est pas recommandé hors du cadre d'études cliniques contrôlées. Toxicité embryo-foetale : KEYTRUDA® peut comporter un risque pour le fœtus; les femmes enceintes ou en âge de procréer doivent en être avisées.
Populations particulières	Femmes enceintes : Aucune étude adéquate et bien contrôlée sur l'administration d'OPDIVO aux femmes enceintes n'a été menée. Dans les études sur la reproduction chez les animaux, l'administration du nivolumab à des singes Cynomolgus dès le début de l'organogénèse jusqu'à la mise bas s'est traduite par une augmentation du nombre d'avortements et de la mortalité chez les petits prématurés. On sait que l'IgG4 humaine traverse la barrière placentaire; par conséquent, le nivolumab pourrait être transmis de la mère au fœtus puisque c'est une IgG4. OPDIVO n'est pas recommandé pendant la grossesse à moins que les bienfaits cliniques l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus. Aviser les femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par OPDIVO et pendant au moins cinq mois après l'administration de la dernière dose du médicament.	Femmes enceintes : On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation du pembrolizumab chez les femmes enceintes. Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec le pembrolizumab. Cependant, il a été démontré que l'inhibition de la voie de signalisation PD-L1 dans des modèles murins de grossesse perturbait la tolérance envers le fœtus et entraînait une augmentation des pertes fœtales. Ces résultats indiquent qu'en raison du mode d'action de KEYTRUDA®, l'administration de ce médicament pendant la grossesse risque d'avoir des répercussions sur le fœtus, y compris une augmentation des taux d'avortement ou de mortalité. On sait que l'IgG4 humaine traverse la barrière placentaire. Puisque le pembrolizumab est une IgG4, il peut donc être transmis de la mère au fœtus. La prise de KEYTRUDA® n'est pas recommandée durant la grossesse, sauf si les bienfaits cliniques escomptés l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant qu'elles

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 18 août 2022)	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 14 septembre 2022)
	Femmes qui allaitent : On ne sait pas si le nivolumab est sécrété dans le lait maternel. Étant donné que des anticorps sont sécrétés dans le lait maternel et qu'il y a un risque de réactions indésirables graves au nivolumab chez les nourrissons allaités, il faut décider si la mère cesse l'allaitement ou abandonne le traitement, en tenant compte de l'importance d'OPDIVO pour la mère. Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'OPDIVO dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Gériatrie (> 65 ans) : On n'a signalé aucune différence globale en matière d'innocuité ou d'efficacité entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans). On possède des renseignements limités sur l'innocuité et l'efficacité d'OPDIVO chez les patients atteints de LHC âgés de 65 ans et plus (n = 7/266). Insuffisance rénale : Selon une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients qui présentent une insuffisance rénale légère ou modérée. Il n'existe pas suffisamment de données pour permettre de tirer une conclusion dans le cas des patients atteints d'insuffisance rénale grave. Insuffisance hépatique : Selon une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine totale > 1,0 à 1,5 fois la limite supérieure de la normale ou taux d'AST > LSN). OPDIVO n'a pas été évalué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (taux de bilirubine totale > 1,5 à 3,0 fois la LSN peu importe le taux d'AST) ou grave (taux de bilirubine totale > 3 fois la LSN peu importe le taux d'AST).	reçoivent un traitement avec KEYTRUDA® et pendant une période de quatre mois suivant l'administration de la dernière dose de KEYTRUDA®. Femmes qui allaitent : On ignore si KEYTRUDA® est excrété dans le lait maternel humain. Comme de nombreux médicaments sont sécrétés dans le lait maternel humain, une décision doit être prise concernant l'interruption de l'allaitement ou du traitement avec KEYTRUDA® en tenant compte du bienfait de l'allaitement pour l'enfant et du bienfait du traitement avec KEYTRUDA® pour la mère. Indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 : Les patients avec un indice de performance de l'ECOG ≥ 2 ont été exclus des études cliniques Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de KEYTRUDA® n'ont pas été établies chez les enfants atteints d'affections autres qu'un lymphome médiastinal primitif à cellules B (LMPCB) réfractaire ou ayant connu une rechute. Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune différence globale quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a été signalée entre les patients âgés (65 ans et plus) et les patients plus jeunes (moins de 65 ans). Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire dans cette population de patients. Les données quant à l'innocuité et l'efficacité de KEYTRUDA® sont limitées chez les personnes âgées de 65 ans et plus (n = 20) atteintes d'un LHC. Insuffisance hépatique : L'effet de l'insuffisance hépatique sur la clairance du pembrolizumab a été évalué dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de populations chez des patients atteints d'un mélanome ou d'un CPNPC présentant une insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine totale [BT] de 1,0 à 1,5 fois supérieur à la LSN ou taux d'ASAT > à la LSN selon les critères de dysfonctionnement hépatique du National Cancer Institute) par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale (taux de BT et d'ASAT ≤ à la LSN). En ce qui a trait à la clairance du pembrolizumab, aucune différence significative du point de vue clinique n'a été observée entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et ceux ayant une fonction hépatique normale. KEYTRUDA® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (taux de BT > 1,5 à 3 fois la LSN et tout taux d'ASAT) ou grave (taux de BT > 3 fois la LSN et tout taux d'ASAT). Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. KEYTRUDA® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave. Insuffisance rénale : L'effet de l'insuffisance rénale sur la clairance du pembrolizumab a été évalué lors d'une analyse pharmacocinétique de populations chez des patients atteints d'un mélanome ou d'un CPNPC présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 90 et ≥ 60 mL/min/1,73 m²) ou modérée (DFGe < 60 et ≥ 30 mL/min/1,73 m²) par rapport à des patients ayant une fonction rénale normale (DFGe ≥ 90 mL/min/1,73 m²). En ce qui a trait à la clairance du pembrolizumab, aucune différence significative du point de vue clinique n'a été observée entre les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée et ceux ayant une fonction rénale normale. KEYTRUDA® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 et ≥ 15 mL/min/1,73 m²). Aucun ajustement de

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 18 août 2022)	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 14 septembre 2022)
		la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 90 et ≥ 60 mL/min/1,73 m ²) ou modérée (DFGe < 60 et ≥ 30 mL/min/1,73 m ²). KEYTRUDA® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 et ≥ 15 mL/min/1,73 m ²).
Effets indésirables et gestion	Réactions indésirables à médiation immunitaire : survenues à des fréquences plus élevées lorsqu'OPDIVO était administré en association avec l'ipilimumab que lorsqu'il était administré en monothérapie. - Des cas d'effets indésirables cardiaques et pulmonaires, incluant des cas d'embolie pulmonaire, ont également été signalés chez des patients recevant le traitement d'association. Le traitement par OPDIVO en association avec l'ipilimumab doit être interrompu en cas de réaction indésirable cardiaque ou pulmonaire récurrente ou qui met en jeu le pronostic vital. - Il ne faut pas reprendre l'administration d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab pendant que le patient reçoit des doses immunosuppressives de corticostéroïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs. Une antibioprophylaxie devrait être employée pour prévenir les infections opportunistes chez les patients recevant des médicaments immunosuppresseurs. - Cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab en cas de réaction indésirable à médiation immunitaire grave récurrente et de toute réaction indésirable à médiation immunitaire qui met en jeu le pronostic vital. Si un traitement immunosuppresseur à base de corticostéroïdes est utilisé pour traiter un effet indésirable, la dose doit être graduellement réduite sur une période d'au moins 1 mois une fois que l'état du patient s'est amélioré. Une réduction rapide de la dose pourrait entraîner une aggravation de l'effet indésirable. Des médicaments immunosuppresseurs autres que des corticostéroïdes devraient être ajoutés en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration des signes malgré l'administration de corticostéroïdes. Effets indésirables rénaux à médiation immunitaire : OPDIVO peut causer des cas graves de néphrotoxicité, notamment de néphrite et d'insuffisance rénale. Ces effets ont été observés durant le traitement par OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab. - En présence d'une augmentation de grade 3 ou 4 du taux de créatinine sérique, cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. - En présence d'une augmentation de grade 2 du taux de créatinine sérique, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une corticothérapie à une dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. Si l'état du patient s'améliore, reprendre l'administration d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes. Si l'effet indésirable s'aggrave ou ne	Des effets indésirables graves liés au traitement signalés jusqu'à 90 jours après la dernière dose de KEYTRUDA® sont survenus chez 10 % des patients recevant ce médicament. De ces effets indésirables graves liés au traitement, ceux qui se sont manifestés chez plus de dix patients (sur 2 799) étaient les suivants : pneumonite (n = 44), colite (n = 25), diarrhée (n = 17) et pyrexie (n = 10). Effets indésirables à médiation immunitaire : Des effets indésirables à médiation immunitaire, y compris des cas sévères et des cas mortels, sont survenus chez des patients traités avec KEYTRUDA®. Dans les études cliniques, la plupart des effets indésirables à médiation immunitaire étaient réversibles et traités par l'interruption du traitement avec KEYTRUDA®, l'administration de corticostéroïdes ou des soins de soutien. Des effets indésirables à médiation immunitaire sont également survenus après la dernière dose de KEYTRUDA®. Des effets indésirables à médiation immunitaire touchant plus d'un système organique peuvent se produire simultanément. Dans le cas d'effets indésirables à médiation immunitaire soupçonnés, il faut procéder à une évaluation adéquate du patient afin de confirmer l'étiologie ou d'écarter d'autres causes. Selon la gravité de l'effet indésirable, il convient de suspendre le traitement avec KEYTRUDA® et d'envisager l'administration de corticostéroïdes. Dès que l'effet indésirable s'améliore et passe au grade 1 ou inférieur, on doit commencer à réduire la dose de corticostéroïdes et continuer de réduire progressivement la dose sur une période d'au moins un mois. Selon des données restreintes provenant d'études cliniques menées auprès de patients dont les effets indésirables à médiation immunitaire ne pouvaient pas être maîtrisés au moyen de corticostéroïdes, l'administration d'autres immunosuppresseurs à action générale peut être envisagée. Le traitement avec KEYTRUDA® peut être réinstauré dans les 12 semaines suivant la dernière dose de KEYTRUDA® si l'effet indésirable demeure de grade 1 ou inférieur et que la dose de corticostéroïdes a été réduite à une dose d'au plus 10 mg/jour de prednisone ou l'équivalent. Le traitement avec KEYTRUDA® doit cesser définitivement en cas de récurrence de tout effet indésirable à médiation immunitaire de grade 3 ou en cas de tout effet toxique à médiation immunitaire de grade 4, sauf dans les cas d'endocrinopathies maîtrisées au moyen d'une hormonothérapie substitutive. Pneumonite à médiation immunitaire : KEYTRUDA® peut causer une pneumonite à médiation immunitaire, y compris des cas mortels. Il faut surveiller chez les patients les signes et symptômes de la pneumonite. Les patients chez qui l'on soupçonne une pneumonite devront subir une évaluation radiographique et ceux présentant une pneumonite de grade 2 et plus devront recevoir des corticostéroïdes (dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, suivie d'une réduction progressive de la dose). Suspendre le traitement avec KEYTRUDA® en présence d'une pneumonite modérée (grade 2) jusqu'à ce que la réaction indésirable s'améliore et passe au grade 0 ou 1; le cesser définitivement en présence d'une pneumonite sévère (grade 3), potentiellement fatale (grade 4) ou modérée récurrente (grade 2). Des cas de pneumonite sont survenus chez 94 (3,4 %) des 2 799 patients inclus dans l'ensemble

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 18 août 2022)	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 14 septembre 2022)
	s'atténue pas en dépit de la corticothérapie, augmenter la dose à 1 ou 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone et cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Réactions indésirables cutanées à médiation immunitaire : OPDIVO peut causer des cas graves de rash. Cet effet a été observé durant le traitement par OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab. - Interrompre l'administration d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab en présence d'un rash de grade 3 et cesser définitivement l'administration en cas de rash de grade 4. Administrer des corticostéroïdes à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone dans les cas de rash grave ou mettant en jeu le pronostic vital. - De rares cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de nécrolyse épidermique toxique (NET), certains d'issue fatale, ont été observés. En présence de symptômes ou de signes de SSJ ou de NET, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et orienter le patient vers un service spécialisé à des fins d'évaluation et de traitement. Si le SSJ ou la NET sont confirmés, il est recommandé de cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Effets indésirables hépatiques à médiation immunitaire OPDIVO peut causer des cas d'hépatotoxicité grave, y compris d'hépatite. Ces effets ont été observés durant le traitement par OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab. En présence d'une augmentation des taux de transaminases ou de bilirubine totale de grade 3 ou 4, cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. - En présence d'une augmentation des taux de transaminases ou de bilirubine totale de grade 2, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer immédiatement une corticothérapie à une dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. Si l'état du patient s'améliore, reprendre l'administration d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes, s'il y a lieu. Si l'effet indésirable s'aggrave ou ne s'atténue pas en dépit de la corticothérapie, augmenter la dose à 1 ou 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone et cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. - Chez les patients atteints d'un CHC, on doit interrompre ou cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie, selon les critères ci-dessous, et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg d'équivalent méthylprednisolone.	des données d'innocuité de référence, y compris des cas de grades 2 (1,3 %), 3 (0,9 %), 4 (0,3 %) et 5 (0,1 %). Le temps médian écoulé avant l'apparition de la pneumonite était de 3,3 mois (intervalle de 2 jours à 19,3 mois) et la durée médiane était de 1,5 mois (intervalle de 1 jour à 17,2+ mois). La pneumonite est survenue plus souvent chez les patients qui avaient déjà reçu une radiation thoracique (6,9 %) que chez ceux qui n'avaient pas de tels antécédents (2,9 %). La pneumonite a entraîné l'abandon du traitement avec KEYTRUDA® chez 36 (1,3 %) patients. Elle s'est résorbée chez 55 des 94 patients (59 %). Colite à médiation immunitaire : KEYTRUDA® peut causer une colite à médiation immunitaire. Il faut surveiller chez les patients les signes et symptômes de la colite. Administrer des corticostéroïdes (dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, suivie d'une réduction progressive de la dose) pour traiter une colite de grade 2 et plus. Suspendre le traitement avec KEYTRUDA® en présence d'une colite modérée (grade 2) ou sévère (grade 3), jusqu'à ce que la réaction indésirable s'améliore et passe au grade 0 ou 1, ou le cesser définitivement en présence d'une colite potentiellement fatale (grade 4) ou sévère et récurrente (grade 3). Des cas de colite sont survenus chez 48 (1,7 %) des 2 799 patients de l'Ensemble des données d'innocuité de référence, y compris des cas de grades 2 (0,4 %), 3 (1,1 %) et 4 (< 0,1 %). Le temps médian écoulé avant l'apparition de la colite était de 3,5 mois (intervalle de 10 jours à 16,2 mois) et la durée médiane était de 1,3 mois (intervalle de 1 jour à 8,7+ mois). La colite a entraîné l'abandon du traitement avec KEYTRUDA® chez 15 (0,5 %) patients. La colite s'est résorbée chez 41 des 48 patients (85 %). Hépatite à médiation immunitaire : KEYTRUDA® peut causer une hépatite à médiation immunitaire. Il faut surveiller chez les patients tout changement de leur fonction hépatique. Administrer des corticostéroïdes (dose initiale de 0,5 à 1 mg/kg/jour [hépatite de grade 2] ou de 1 à 2 mg/kg/jour [hépatite de grade 3 ou plus] de prednisone ou l'équivalent, suivie d'une réduction progressive de la dose) et, selon l'importance des hausses d'enzymes hépatiques, suspendre le traitement avec KEYTRUDA® ou le cesser définitivement. - Modérée (grade 2) avec un taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) ou d'alanine aminotransférase (ALAT) > 3 à 5 fois la LSN ou un taux de bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN : Suspendre jusqu'à ce que la réaction indésirable s'améliore et passe au grade 0 ou 1. - Grade ≥ 3 avec un taux d'ASAT ou d'ALAT > 5 fois la LSN ou un taux de bilirubine totale > 3 fois la LSN ou chez les patients avec des métastases hépatiques et une élévation modérée (grade 2) du taux d'ASAT ou d'ALAT au début du traitement, s'ils présentent une augmentation ≥ 50 % du taux d'ASAT ou d'ALAT par rapport aux valeurs initiales pendant au moins 1 semaine : Cesser définitivement Chez les patients atteints d'un AR traités avec KEYTRUDA® en association avec l'axitinib : - Si le taux d'ALAT ou d'ASAT est au moins 3 fois supérieur à la LSN, mais moins de 10 fois, sans que le taux de bilirubine total concomitant soit ≥ 2 fois supérieur à la LSN, suspendre l'administration de KEYTRUDA® et de l'axitinib jusqu'à ce que ces effets indésirables passent aux grades 0 ou 1. Envisager

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 18 août 2022)	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 14 septembre 2022)
	- En présence d'une augmentation des taux de transaminases de grade 1 au départ (> 1 à 3 fois la LSN) et d'une augmentation des taux de transaminases de > 5 à 10 fois la LSN pendant le traitement, interrompre le traitement par OPDIVO. - En présence d'une augmentation des taux de transaminases de grade 2 au départ (> 3 à 5 fois la LSN) et d'une élévation des taux de transaminases de > 8 à 10 fois la LSN pendant le traitement, interrompre le traitement par OPDIVO. - Cesser définitivement le traitement par OPDIVO en présence d'une augmentation des taux de transaminases > 10 fois la LSN ou d'une augmentation du taux de bilirubine totale de grade 3 ou 4 pendant le traitement, quels que soient les taux des transaminases au départ. Effets indésirables pulmonaires à médiation immunitaire OPDIVO peut causer de graves cas de pneumonite ou de pneumopathie interstitielle, dont des cas mortels. Ces effets ont été observés durant le traitement par OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab. - En présence d'une pneumonite de grade 3 ou 4, cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une corticothérapie à une dose de 2 à 4 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. - En présence d'une pneumonite (symptomatique) de grade 2, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. Si l'état du patient s'améliore, reprendre l'administration d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes. Si l'effet indésirable s'aggrave ou ne s'atténue pas en dépit de la corticothérapie, augmenter la dose à 2 à 4 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone et cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Encéphalite à médiation immunitaire OPDIVO peut causer une encéphalite à médiation immunitaire. Cet effet a été observé chez moins de 1 % des patients traités par OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab lors des essais cliniques, toutes doses et tous types de tumeurs confondus, dont un cas mortel d'encéphalite limbique. - Interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab chez les patients présentant des signes ou des symptômes neurologiques modérés ou graves d'apparition récente et procéder à une évaluation afin d'exclure les causes infectieuses et les autres causes de détérioration neurologique modérée ou grave. L'évaluation peut comprendre, sans toutefois s'y limiter, une consultation auprès d'un neurologue, un examen d'IRM du cerveau et une ponction lombaire.	une corticothérapie. Une fois le patient rétabli, envisager de traiter de nouveau avec un seul des deux médicaments ou avec les deux de façon successive. Si le traitement avec l'axitinib est repris, il convient d'envisager de réduire la dose conformément à la monographie de l'axitinib. Si le taux d'ALAT ou d'ASAT est au moins 10 fois supérieur à la LSN, ou si le taux d'ALAT ou d'ASAT est plus de 3 fois supérieur à la LSN et que le taux de bilirubine total concomitant est au moins 2 fois supérieur à la LSN, cesser définitivement l'administration de KEYTRUDA® et de l'axitinib, et envisager une corticothérapie. Des cas d'hépatite sont survenus chez 19 (0,7 %) des 2 799 patients inclus dans l'Ensemble des données d'innocuité de référence, y compris des cas de grades 2 (0,1 %), 3 (0,4 %) et 4 (< 0,1 %). Le temps médian écoulé avant l'apparition de l'hépatite était de 1,3 mois (intervalle de 8 jours à 21,4 mois) et la durée médiane était de 1,8 mois (intervalle de 8 jours à 20,9+ mois). L'hépatite a entraîné l'abandon du traitement avec KEYTRUDA® chez 6 (0,2 %) patients. L'hépatite s'est résorbée chez 15 des 19 patients (79 %). Néphrite et dysfonction rénale à médiation immunitaire : KEYTRUDA® peut causer une néphrite à médiation immunitaire. Il faut surveiller chez les patients tout changement de leur fonction rénale. Administrer des corticostéroïdes (dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, suivie d'une réduction progressive de la dose) pour traiter une néphrite de grade 2 ou plus. Suspendre le traitement avec KEYTRUDA® en présence d'une néphrite modérée (grade 2 avec taux de créatinine > 1,5 à ≤ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN)) jusqu'à ce que la réaction indésirable s'améliore et passe au grade 0 ou 1, ou le cesser définitivement en présence d'une néphrite sévère (grade 3) ou potentiellement fatale (grade 4) ou grade ≥ 3 avec taux de créatinine > 3 fois la LSN. Des cas de néphrite sont survenus chez 9 (0,3 %) des 2 799 patients inclus dans l'Ensemble des données d'innocuité de référence, y compris des cas de grades 2 (0,1 %), 3 (0,1 %) et 4 (< 0,1 %). Le temps médian écoulé avant l'apparition de la néphrite était de 5,1 mois (intervalle de 12 jours à 12,8 mois) et la durée médiane était de 3,3 mois (intervalle de 12 jours à 8,9+ mois). La néphrite a entraîné l'abandon du traitement avec KEYTRUDA® chez 3 (0,1 %) patients. La néphrite s'est résorbée chez 5 des 9 patients (56 %). Endocrinopathies à médiation immunitaire : Des endocrinopathies sévères, y compris l'insuffisance surrénalienne (primaire ou secondaire), l'hypophysite, le diabète de type 1, l'acidocétose diabétique, l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie, ont été observées chez des patients traités avec KEYTRUDA®. Une hormonothérapie substitutive au long cours peut s'avérer nécessaire en présence d'endocrinopathies à médiation immunitaire. Insuffisance surrénalienne KEYTRUDA® peut causer une insuffisance surrénalienne (primaire ou secondaire). Il faut surveiller chez les patients les signes et symptômes de l'insuffisance surrénalienne. Administrer des corticostéroïdes et une hormonothérapie substitutive lorsque cela est indiqué sur le plan clinique. Suspendre le traitement avec KEYTRUDA® en présence d'une insuffisance surrénalienne modérée (grade 2), suspendre ou cesser définitivement

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 18 août 2022)	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 14 septembre 2022)
	- Si les autres causes ont été exclues, administrer aux patients atteints d'une encéphalite à médiation immunitaire une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, avant de réduire graduellement la dose. Cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab chez les patients qui présentent une encéphalite à médiation immunitaire Endocrinopathies à médiation immunitaire OPDIVO peut causer des cas d'endocrinopathies graves, notamment d'hypothyroïdie, d'hyperthyroïdie, d'insuffisance surrénale (y compris d'insuffisance corticosurrénale secondaire), d'hypophysite (y compris d'hypopituitarisme), de diabète sucré (y compris de diabète fulminant de type 1) et d'acidocétose diabétique. Ces effets ont été observés durant le traitement par OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab. - En cas d'hypothyroïdie de grade 2 ou 3, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une hormonothérapie substitutive. En cas d'hyperthyroïdie de grade 2 ou 3, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer un traitement antithyroïdien. En cas d'hypothyroïdie de grade 4 ou d'hyperthyroïdie de grade 4, cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Envisager l'administration de corticostéroïdes à raison de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone comme indiqué sur le plan clinique. Si l'état du patient s'améliore, dans les cas de grade 2 ou 3, reprendre l'administration d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes. La surveillance de la fonction thyroïdienne doit se poursuivre pour s'assurer que l'hormonothérapie substitutive est adéquate. - En cas d'insuffisance surrénale de grade 2, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et entreprendre une corticothérapie physiologique substitutive. En cas d'insuffisance surrénale de grade 3 ou 4 (mettant en jeu le pronostic vital), cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. La surveillance de la fonction surrénale et des taux d'hormones doit se poursuivre pour s'assurer que la corticothérapie substitutive est adéquate. - En cas d'hypophysite de grade 2, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une hormonothérapie appropriée. En cas d'hypophysite de grade 3 ou 4, cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Envisager l'administration de corticostéroïdes à raison de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone comme indiqué sur le plan clinique. Si l'état du patient s'améliore, dans les cas de grade 2, reprendre l'administration d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après avoir réduit progressivement la dose de	le traitement avec KEYTRUDA® en présence d'une insuffisance surrénalienne sévère (grade 3) ou potentiellement fatale (grade 4). Des cas d'insuffisance surrénalienne sont survenus chez 22 (0,8 %) des 2 799 patients inclus dans l'Ensemble des données d'innocuité de référence, y compris des cas de grades 2 (0,3 %), 3 (0,3 %) et 4 (< 0,1 %). Hypophysite KEYTRUDA® peut causer une hypophysite. Il faut surveiller chez les patients les signes et symptômes de l'hypophysite (y compris l'hypopituitarisme et l'insuffisance surrénalienne). Administrer des corticostéroïdes et une hormonothérapie substitutive lorsque cela est indiqué sur le plan clinique. Suspendre le traitement avec KEYTRUDA® en présence d'une hypophysite modérée (grade 2), suspendre jusqu'à ce que la réaction indésirable s'améliore et passe au grade 0 ou 1 ou cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA® en présence d'une hypophysite sévère (grade 3) ou potentiellement fatale. Chez les patients souffrant d'une endocrinopathie sévère (grade 3) ou potentiellement fatale (grade 4) qui s'est améliorée pour passer à un grade ≤ 2 et qui est maîtrisée au moyen d'une hormonothérapie substitutive, lorsqu'indiquée, la poursuite du traitement avec KEYTRUDA® peut être envisagée après une réduction progressive de la dose de corticostéroïdes, si requis. Autrement, le traitement doit être cessé. Des cas d'hypophysite sont survenus chez 17 (0,6 %) des 2 799 patients inclus dans l'Ensemble des données d'innocuité de référence, y compris des cas de grades 2 (0,2 %), 3 (0,3 %) et 4 (< 0,1 %). Le temps médian écoulé avant l'apparition de l'hypophysite était de 3,7 mois (intervalle de 1 jour à 11,9 mois) et la durée médiane était de 4,7 mois (intervalle de 8+ jours à 12,7+ mois). L'hypophysite a entraîné l'abandon du traitement avec KEYTRUDA® chez 4 (0,1 %) patients. L'hypophysite s'est résorbée chez 7 des 17 patients (41 %). Troubles thyroïdiens KEYTRUDA® peut causer des troubles thyroïdiens, y compris l'hyperthyroïdie, l'hypothyroïdie et la thyroïdite, des affections qui peuvent survenir en tout temps au cours du traitement. Il convient donc de surveiller les patients afin de déceler tout changement de leur fonction thyroïdienne (au début du traitement, sur une base périodique pendant le traitement, et tel qu'indiqué selon l'évaluation clinique) et les signes et les symptômes cliniques de troubles thyroïdiens. L'hypothyroïdie peut être prise en charge au moyen d'un traitement substitutif, sans qu'il ne soit nécessaire de suspendre le traitement et sans recourir aux corticostéroïdes. Les cas d'hyperthyroïdie peuvent être pris en charge au moyen d'un traitement symptomatique. Suspendre ou cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA® en présence d'une hyperthyroïdie sévère (grade 3) ou potentiellement fatale (grade 4) (Suspendre jusqu'à ce que la réaction indésirable s'améliore et passe au grade 0 ou 1). Des cas d'hyperthyroïdie sont survenus chez 96 (3,4 %) des 2 799 patients inclus dans l'Ensemble des données d'innocuité de référence, y compris des cas de grades 2 (0,8 %) et 3 (0,1 %). Le temps médian écoulé avant l'apparition de l'hyperthyroïdie était de 1,4 mois (intervalle de 1 jour à 21,9 mois) et la durée médiane était de 2,1 mois (intervalle de 3 jours à 15,0+ mois). L'hyperthyroïdie a entraîné l'abandon du traitement avec KEYTRUDA® chez 2 (< 0,1 %) patients. L'hyperthyroïdie s'est résorbée chez 71 des 96 patients (74 %). Des cas d'hypothyroïdie sont survenus chez 237 (8,5 %) des 2 799 patients inclus dans l'Ensemble des données d'innocuité de référence, y compris des cas de grade 3 (0,1 %) et grade 2 (6,2%). Chez les patients atteints d'un LHC (n = 241), la fréquence de l'hypothyroïdie était de 14,1 %

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 18 août 2022)	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 14 septembre 2022)
	corticostéroïdes. La surveillance de la fonction hypophysaire et des taux d'hormones doit se poursuivre pour s'assurer que l'hormonothérapie substitutive est adéquate. - En présence de diabète de grade 3, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une insulinothérapie au besoin. La surveillance de la glycémie doit se poursuivre pour s'assurer que l'insulinothérapie est adéquate. En cas de diabète de grade 4, cesser définitivement le traitement par OPDIVO. Effets indésirables gastro-intestinaux à médiation immunitaire - OPDIVO peut causer de graves cas de diarrhée ou de colite. Ces effets ont été observés durant le traitement par OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab. - Des cas d'infection par le cytomégalo virus (CMV)/de réactivation du virus ont été signalés chez des patients présentant une colite à médiation immunitaire réfractaire aux corticostéroïdes. - En présence de diarrhée ou de colite de grade 4, cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. - En présence de diarrhée ou de colite de grade 3, interrompre le traitement par OPDIVO et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. Si l'état du patient s'améliore, reprendre l'administration d'OPDIVO après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes. Si l'effet indésirable s'aggrave ou ne s'atténue pas en dépit de la corticothérapie, cesser définitivement le traitement par OPDIVO. Si une diarrhée de grade 3 se manifeste pendant le traitement par OPDIVO en association avec l'ipilimumab, il faut également cesser définitivement le traitement et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. - En présence de diarrhée ou de colite de grade 2, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer immédiatement une corticothérapie à une dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. Si l'état du patient s'améliore, reprendre l'administration d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes, s'il y a lieu. Si l'effet indésirable s'aggrave ou ne s'atténue pas en dépit de la corticothérapie, augmenter la dose à 1 ou 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone et cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Dans les cas de colite à médiation immunitaire réfractaire aux corticostéroïdes, il faut envisager l'ajout d'un autre agent immunosuppresseur à la corticothérapie ou le remplacement de la corticothérapie si d'autres causes ont été exclues (dont infection par le CMV/réactivation du virus [diagnostiquées au moyen d'une	(tous les grades) et celle des cas de grade 3, de 0,4 %. Le temps médian écoulé avant l'apparition de l'hypothyroïdie était de 3,5 mois (intervalle de 1 jour à 18,9 mois) et la durée médiane n'a pas été atteinte (intervalle de 2 jours à 27,7+ mois). Un (< 0,1 %) patient a abandonné le traitement avec KEYTRUDA® en raison d'une hypothyroïdie. L'hypothyroïdie peut être traitée au moyen d'une hormonothérapie substitutive sans qu'il soit nécessaire d'interrompre le traitement. Diabète de type 1 KEYTRUDA® peut causer un diabète de type 1, y compris une acidocétose diabétique, des états qui ont été signalés chez 6 (0,2 %) des 2 799 patients traités avec KEYTRUDA®, y compris des cas de grade 2 (< 0,1%), grade 3 (0,1%), et grade 4 (0,1%). Il faut surveiller les patients afin de déceler une hyperglycémie ou d'autres signes et symptômes du diabète. Administrer de l'insuline en présence d'un diabète de type 1 et suspendre le traitement avec KEYTRUDA® dans les cas d'hyperglycémie sévère (de grade > 3 (glucose > 250 mg/dL ou > 13,9 mmol/L) ou acidocétose), jusqu'à ce que la maîtrise métabolique soit obtenue (et jusqu'à ce que la réaction indésirable s'améliore et passe au grade 0 ou 1). Réactions cutanées sévères KEYTRUDA® peut causer des réactions cutanées à médiation immunitaire sévères. Il importe donc de surveiller chez les patients la survenue éventuelle de réactions cutanées sévères et d'écarter les autres causes possibles. Selon la gravité de la réaction cutanée, suspendre ou cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA® et administrer des corticostéroïdes. Des cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'épidermolyse bulleuse toxique, y compris des cas ayant causé la mort, ont été signalés chez des patients traités avec KEYTRUDA®. En présence de signes ou de symptômes de l'une ou l'autre de ces affections, suspendre le traitement avec KEYTRUDA® et diriger le patient vers un spécialiste afin que son état soit évalué et qu'un traitement soit instauré. En présence d'un cas confirmé de syndrome de Stevens-Johnson ou d'épidermolyse bulleuse toxique ou de réactions cutanées sévères (grade 4), cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA®. Réactions cutanées sévères (grade 3) ou cas soupçonné de syndrome de Stevens-Johnson ou d'épidermolyse bulleuse toxique : Suspendre jusqu'à ce que la réaction indésirable s'améliore et passe au grade 0 ou 1. Autres effets indésirables à médiation immunitaire : KEYTRUDA® peut causer d'autres effets indésirables à médiation immunitaire d'importance clinique, y compris des cas sévères et des cas mortels. Selon la gravité de l'effet indésirable, il convient de suspendre le traitement avec KEYTRUDA® et d'administrer des corticostéroïdes. - Selon la sévérité et le type d'effet (grade 2 ou 3) : Suspendre jusqu'à ce que la réaction indésirable s'améliore et passe au grade 0 ou 1 - Myocardite ou encéphalite sévère ou potentiellement fatale (grade 3 ou 4), ou effet potentiellement fatal (grade 4) ou sévère et récurrent (grade 3) : Cesser définitivement D'autres effets indésirables à médiation immunitaire d'importance clinique ont également été signalés chez moins de 1 % (sauf indication contraire) des 2 799 patients traités avec KEYTRUDA® et inclus dans l'Ensemble des données d'innocuité de référence : uvéite,

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 18 août 2022)	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 14 septembre 2022)
	épreuve PCR réalisée sur une biopsie] et autres causes virales, bactériennes et parasitaires). Autres réactions indésirables à médiation immunitaire - OPDIVO peut causer d'autres réactions indésirables à médiation immunitaire cliniquement significatives. Ces effets ont été observés durant le traitement par OPDIVO. Lors des essais cliniques sur OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab évaluant différentes doses dans le traitement de divers types de tumeurs, les réactions indésirables à médiation immunitaire suivantes ont été signalées chez moins de 1 % des patients : uvéite, syndrome de Guillain-Barré, pancréatite, neuropathie auto-immune (dont parésie du nerf facial et du nerf moteur oculaire externe), démyélinisation, syndrome myasthénique, myasthénie grave, méningite aseptique, gastrite, sarcoïdose, duodénite, myosite, myocardite et rhabdomyolyse. Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ont été signalés au cours de l'utilisation d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après l'approbation de commercialisation. - Dans les cas où l'on soupçonne une réaction indésirable à médiation immunitaire, il faut effectuer une évaluation adéquate pour confirmer l'étiologie ou exclure d'autres causes. En fonction de la gravité de la réaction indésirable, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et administrer des corticostéroïdes. Si l'état du patient s'améliore, reprendre l'administration d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes. Cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab en cas de réaction indésirable à médiation immunitaire grave récurrente et de toute réaction indésirable à médiation immunitaire qui met en jeu le pronostic vital. - De rares cas de myotoxicité (myosite, myocardite et rhabdomyolyse), certains d'issue fatale, ont été associés au traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Si un patient présente des signes et des symptômes de myotoxicité, il doit faire l'objet d'une surveillance étroite et doit être orienté sans attendre vers un spécialiste à des fins d'évaluation et de traitement. En fonction de la gravité de la myotoxicité, on doit interrompre ou abandonner le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer un traitement approprié Réactions à la perfusion OPDIVO peut causer de graves réactions à la perfusion. Ces effets ont été signalés durant les essais cliniques sur OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab. - En présence d'une réaction à la perfusion grave ou mettant en jeu le pronostic vital (grade 3 ou 4), cesser la perfusion d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et administrer un	arthrite (1,5 %), myosite, encéphalite, sarcoïdose, syndrome myasthénique, vascularite, syndrome de Guillain-Barré, anémie hémolytique et pancréatite. Des cas de myocardite ont été signalés dans le cadre d'autres études cliniques menées avec KEYTRUDA® ou après sa commercialisation. Réactions liées à la perfusion : KEYTRUDA® peut causer des réactions sévères (de grade 3 ou plus) liées à la perfusion, y compris l'hypersensibilité et l'anaphylaxie, des réactions qui ont été signalées chez 6 (0,2 %) des 2 799 patients traités avec KEYTRUDA® et inclus dans l'Ensemble des données d'innocuité de référence. En cas de réactions liées à la perfusion, sévères ou menaçant le pronostic vital, il faut arrêter la perfusion et cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA®. Si les réactions liées à la perfusion sont légères ou modérées, on peut poursuivre le traitement avec KEYTRUDA® en surveillant étroitement le patient; une prémédication avec un antipyrétique et un antihistaminique peut être envisagée. Si réactions sévères ou potentiellement fatales (grade 3 ou 4) : Cesser définitivement. Cesser définitivement l'administration de KEYTRUDA® si la dose de corticostéroïde ne peut être réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou l'équivalent par jour dans les 12 semaines suivant le début du traitement ou si l'effet toxique lié au traitement ne revient pas au grade 0 ou 1 dans les 12 semaines suivant la dernière dose de KEYTRUDA. Dans le cas des patients atteints d'un LHC ou d'un LMPCB présentant une toxicité hématologique de grade 4, le traitement avec KEYTRUDA® doit être suspendu jusqu'à ce que les réactions indésirables s'améliorent et passent au grade 0 ou 1.

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 18 août 2022)	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 14 septembre 2022)
	traitement médical approprié. Les patients qui présentent une réaction légère ou modérée à la perfusion peuvent recevoir OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab, mais doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et recevoir une prémédication conforme aux lignes directrices locales relatives à la prophylaxie des réactions à la perfusion.	
Interactions	Aucune étude en bonne et due forme sur les interactions médicament-médicament n'a été effectuée avec le nivolumab. On considère que le nivolumab est peu susceptible d'altérer la pharmacocinétique d'autres médicaments, d'après l'absence d'effet sur les cytokines dans la circulation périphérique. Traitement immunosuppresseur à action générale L'utilisation de corticostéroïdes à action générale et d'autres médicaments immunosuppresseurs doit être évitée au départ, avant d'amorcer le traitement par OPDIVO, en raison de leur interférence potentielle avec l'activité pharmacodynamique. Toutefois, les corticostéroïdes à action générale et les autres médicaments immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'instauration du traitement par OPDIVO pour prendre en charge les réactions indésirables à médiation immunitaire. Les résultats préliminaires montrent que la réponse au nivolumab ne semble pas altérée lorsque des médicaments immunosuppresseurs à action générale sont administrés après l'instauration du traitement par OPDIVO.	Aucune étude pharmacocinétique en bonne et due forme n'a été menée sur les interactions que pourraient avoir certains médicaments avec KEYTRUDA®. Puisque le pembrolizumab est éliminé de la circulation par catabolisme, on ne s'attend à aucune interaction métabolique Médicament-médicament. Il faut éviter d'utiliser des corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs à action générale avant d'amorcer un traitement avec KEYTRUDA®, car ils pourraient interférer avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité de KEYTRUDA®. Cependant, on peut utiliser des corticostéroïdes ou d'autres immunosuppresseurs à action générale après avoir amorcé un traitement avec KEYTRUDA® pour traiter des effets indésirables à médiation immunitaire.
Pharmacocinétique	La pharmacocinétique du nivolumab a été évaluée au moyen d'une analyse pharmacocinétique de population pour OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab. OPDIVO en monothérapie : La pharmacocinétique du nivolumab est linéaire dans l'intervalle posologique de 0,1 à 20 mg/kg. La clairance géométrique moyenne du nivolumab était de 9,5 mL/h, le volume de distribution à l'état d'équilibre était de 8,0 L et la demi-vie terminale était de 26,7 jours. La voie métabolique du nivolumab n'a pas été caractérisée. Puisqu'il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG4 entièrement humain, on s'attend à ce que le nivolumab soit fractionné en acides aminés et en peptides de petite taille par diverses voies cataboliques, à l'image des IgG endogènes. OPDIVO en association avec l'ipilimumab : La clairance géométrique moyenne du nivolumab était de 9,83 mL/h (49,2 %), le volume de distribution à l'état d'équilibre était de 7,62 L (26,6 %) et la demi-vie terminale était de 24,1 jours (73,1 %). En traitement d'association, la clairance du nivolumab a augmenté de 35 %, alors que celle de l'ipilimumab n'a pas changé. En traitement d'association, la clairance du nivolumab a augmenté de 25 % en présence d'anticorps anti-nivolumab. On n'a toutefois observé aucun effet des anticorps anti-ipilimumab sur la clairance de l'ipilimumab.	Pharmacocinétique La pharmacocinétique du pembrolizumab a été étudiée chez 2 993 patients atteints de divers cancers et ayant reçu des doses variant de 1 à 10 mg/kg toutes les 2 semaines, des doses variant de 2 à 10 mg/kg toutes les 3 semaines ou des doses de 200 mg toutes les 3 semaines. On n'a observé aucune différence significative sur le plan clinique quant à la pharmacocinétique du pembrolizumab pour toutes les indications. Selon le modèle pharmacocinétique de population actuel utilisé pour le pembrolizumab, le paramètre de clairance augmente d'une manière moins que proportionnelle avec l'augmentation du poids corporel. Par conséquent, tant la dose établie en fonction du poids corporel que la dose fixe procurent un contrôle similaire de la variabilité dans les expositions générales pharmacocinétiques. Absorption : Puisque KEYTRUDA® est administré par voie intraveineuse, il est immédiatement et entièrement biodisponible. Distribution : Étant donné que la distribution extravasculaire du pembrolizumab est limitée, son volume de distribution à l'état d'équilibre est faible (environ 7,5 L; coefficient de variation [CV] : 21 %). Comme on peut s'y attendre d'un anticorps, le pembrolizumab ne se lie pas aux protéines plasmatiques de manière précise. Métabolisme : Le pembrolizumab est catabolisé par des voies non spécifiques; son métabolisme ne contribue pas à sa clairance. Excrétion : La clairance (CV en %) du pembrolizumab est environ 23 % moins élevée (moyenne géométrique de 195 mL/jour [40 %]) une fois la variation de concentration

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 18 août 2022)	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 14 septembre 2022)
	Les analyses du lien entre la dose/l'exposition et l'efficacité et l'innocuité n'ont révélé aucune différence cliniquement significative quant à l'innocuité et à l'efficacité du nivolumab administré à raison de 240 mg toutes les 2 semaines ou de 480 mg toutes les 4 semaines ou encore de 3 mg/kg toutes les 2 semaines. Populations et états pathologiques particuliers Une analyse pharmacocinétique de population portant sur 909 patients laisse croire que l'âge, le sexe, la race, le type de tumeur, la taille de la tumeur, l'insuffisance hépatique et le taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) n'ont pas d'effets cliniquement pertinents sur la clairance du nivolumab (estimation ponctuelle et IC à 95 % compris entre 80 et 120 %). Le statut ECOG et le poids corporel ont eu un effet léger sur la clairance du nivolumab (limite supérieure de l'IC à 95 % inférieure à 30 %). Il est peu probable toutefois que ces effets soient pertinents sur le plan clinique, étant donné l'uniformité de la relation exposition-réponse pour ce qui est de l'efficacité et de l'innocuité. Insuffisance hépatique : L'effet de l'insuffisance hépatique sur la clairance du nivolumab a été évalué chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine totale de 1,0 à 1,5 fois la LSN ou taux d'AST > LSN, selon les critères d'évaluation du dysfonctionnement hépatique du National Cancer Institute; n = 92), comparativement à des patients présentant une fonction hépatique normale (taux de bilirubine totale et d'AST ≤ LSN; n = 804) dans le cadre d'analyses pharmacocinétiques de populations. Aucune différence cliniquement importante sur le plan de la clairance du nivolumab n'a été observée entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère et ceux dont la fonction hépatique était normale. OPDIVO n'a pas été évalué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (taux de bilirubine totale > 1,5 à 3,0 fois la LSN peu importe le taux d'AST) ou grave (taux de bilirubine totale > 3 fois la LSN peu importe le taux d'AST). Insuffisance rénale : Aucune étude clinique n'a été menée dans le but précis d'évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du nivolumab. Dans le cadre d'analyses pharmacocinétiques de populations, l'effet de l'insuffisance rénale sur la clairance du nivolumab a été évalué chez des patients atteints d'une insuffisance rénale légère (TFG < 90 et ≥ 60 mL/min/1,73 m²; n = 379), modérée (TFG < 60 et ≥ 30 mL/min/1,73 m²; n = 179) ou grave (TFG < 30 et ≥ 15 mL/min/1,73 m²; n = 2), comparativement à des patients présentant une fonction rénale normale (TFG ≥ 90 mL/min/1,73 m²; n = 342). Aucune différence cliniquement importante sur le plan de la clairance du nivolumab n'a été observée entre les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et ceux dont la fonction rénale était normale. Il n'existe pas suffisamment de données pour permettre de tirer une conclusion dans le cas des patients atteints d'insuffisance rénale grave.	maximale atteinte à l'état d'équilibre que lors de l'administration de la première dose (252 mL/jour [CV : 37 %]); cette diminution de la clairance avec le temps n'est pas considérée comme importante sur le plan clinique. La moyenne géométrique (CV en %) de la demi-vie terminale (t_{1/2}) est de 22 jours (32 %). L'exposition au pembrolizumab, exprimée par la concentration maximale (C_{max}), la concentration minimale (C_{min}) 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 variant de 2 à 10 mg/kg toutes les 3 semaines. Après l'administration de doses répétées, la clairance du pembrolizumab était indépendante du temps et l'indice d'accumulation générale était d'environ 2,1 lorsque le médicament était administré toutes les 3 semaines. Les concentrations à l'état d'équilibre du pembrolizumab ont été atteintes en 16 semaines. 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 tumorale. Insuffisance hépatique : L'effet de l'insuffisance hépatique sur la clairance du pembrolizumab a été évalué dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de populations chez des patients atteints d'un mélanome ou d'un CPNPC présentant une insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine totale [BT] de 1,0 à 1,5 fois supérieur à la LSN ou taux d'ASAT > à la LSN selon les critères de dysfonctionnement hépatique du National Cancer Institute) par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale (taux de BT et d'ASAT ≤ à la LSN). En ce qui a trait à la clairance du pembrolizumab, aucune différence significative du point de vue clinique n'a été observée entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et ceux ayant une fonction hépatique normale. KEYTRUDA® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (taux de BT > 1,5 à 3 fois la LSN et tout taux d'ASAT) ou grave (taux de BT > 3 fois la LSN et tout taux d'ASAT). Insuffisance rénale : L'effet de l'insuffisance rénale sur la clairance du pembrolizumab a été évalué lors d'une analyse pharmacocinétique de populations chez des patients atteints d'un mélanome ou d'un CPNPC présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 90 et ≥ 60 mL/min/1,73 m²) ou modérée (DFGe < 60 et ≥ 30 mL/min/1,73 m²) par rapport à des patients ayant une fonction rénale normale (DFGe ≥ 90 mL/min/1,73 m²). En ce qui a trait à la clairance du pembrolizumab, aucune différence significative du point de vue clinique n'a été observée entre les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée et ceux ayant une fonction rénale normale. KEYTRUDA® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 et ≥ 15 mL/min/1,73 m²).

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 18 août 2022)	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 14 septembre 2022)
Indications et posologies	Monothérapie : Traitement du mélanome non résecable ou métastatique, du cancer du poumon non à petites cellules métastatique, de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique, de l'épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou ou du lymphome hodgkinien classique, du carcinome hépatocellulaire et traitement adjuvant du mélanome : 3 mg/kg toutes les 2 semaines, ou 240 mg toutes les 2 semaines, ou 480 mg toutes les 4 semaines, administrée par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Continuer le traitement aussi longtemps qu'il apporte des bienfaits cliniques ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le médicament. Dans les cas de mélanome, la durée maximale du traitement adjuvant par OPDIVO en monothérapie est de 12 mois. Traitement adjuvant du cancer de l'oesophage ou de la jonction oesogastrique entièrement réséqué La dose recommandée est de 240 mg toutes les 2 semaines ou 480 mg toutes les 4 semaines, administrée par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Après 16 semaines de traitement, administrer 480 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, pour une durée totale de traitement de 1 an. Si les patients doivent passer de 3 mg/kg ou 240 mg toutes les deux semaines à 480 mg toutes les 4 semaines, la première dose de 480 mg doit être administrée deux semaines après la dernière dose de 3 mg / kg ou de 240 mg. À l'inverse, si les patients doivent passer de 480 mg toutes les quatre semaines à 3 mg/kg ou à 240 mg toutes les 2 semaines, la première dose de 3 mg/kg ou 240 mg doit être administrée quatre semaines après la dernière dose de 480 mg. En association à l'ipilimumab : Mélanome non résecable ou métastatique La dose recommandée d'OPDIVO pendant la phase de traitement d'association est de 1 mg/kg par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes, suivie le même jour d'une perfusion intraveineuse d'ipilimumab à 3 mg/kg pendant 90 minutes, toutes les 3 semaines, pour les 4 premières doses ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable, selon la première occurrence. Après la fin du traitement d'association, administrer OPDIVO en monothérapie, selon l'un des schémas suivants : 3 mg/kg sur 30 minutes toutes les 2 semaines, ou 240 mg sur 30 minutes toutes les 2 semaines, ou 480 mg sur 30 minutes toutes les 4 semaines, par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Continuer le traitement aussi longtemps qu'il apporte des bienfaits cliniques ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le médicament.	Sélection des patients <i>Pour le traitement, en monothérapie, du cancer du poumon non à petites cellules, du carcinome urothélial et du cancer du sein triple négatif.</i> La sélection des patients pour le traitement d'un CPNPC métastatique avec KEYTRUDA® doit être effectuée en fonction de l'expression positive du PD-L1, déterminée par un laboratoire expérimenté au moyen d'un test validé, en présence d'un : - CPNPC métastatique ou de stade III chez les patients qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale ou à une chimioradiothérapie définitive, et fondée sur le pourcentage de cellules tumorales (PCT) - carcinome urothélial localement avancé ou métastatique chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de cisplatine, et fondée sur le score combiné positif (SCP). Le SCP correspond au nombre de cellules présentant une coloration membranaire (cellules tumorales, lymphocytes et macrophages) exprimant le PD-L1, divisé par le nombre total de cellules tumorales viables, multiplié par 100 - cancer du sein triple négatif non résecable, localement récidivant ou métastatique, et fondée sur le score combiné positif (SCP). Le SCP correspond au nombre de cellules présentant une coloration membranaire (cellules tumorales, lymphocytes et macrophages) exprimant le PD-L1, divisé par le nombre total de cellules tumorales viables, multiplié par 100 <i>Pour le traitement du cancer colorectal ou de l'endomètre associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM, ainsi que du cancer de l'endomètre non associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM.</i> La sélection des patients pour le traitement de tumeurs associées à une forte IMS ou à une déficience du SRM doit être effectuée en fonction du statut tumoral, tel que déterminé par un laboratoire agréé au moyen d'une méthode d'analyse validée. Dose recommandée pour le mélanome non résecable ou métastatique - 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; - pour le traitement des adultes 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; KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes. La dose recommandée de KEYTRUDA® chez les adultes est : - soit de 200 mg toutes les 3 semaines, - soit de 400 mg toutes les 6 semaines jusqu'à constatation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable. On s'attend à ce que les résultats obtenus sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité chez un patient recevant cette nouvelle dose soient comparables à ceux obtenus à la dose précédemment recommandée (2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines).

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 18 août 2022)	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 14 septembre 2022)
	<i>(**dans la phase de monothérapie, la dose de 3 mg/kg ou de 240 mg toutes les 2 semaines est donnée 3 semaines après la dernière dose de l'association nivolumab et ipilimumab, alors que la dose de 480 mg toutes les 4 semaines est donnée 6 semaines après la dernière dose de l'association nivolumab et ipilimumab)</i> Adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique et cancer colorectal métastatique La dose recommandée d'OPDIVO pendant la phase de traitement d'association est de 3 mg/kg de nivolumab par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes, suivie le même jour d'une perfusion intraveineuse d'ipilimumab à 1 mg/kg pendant 30 minutes, toutes les 3 semaines, pour les 4 premières doses. Après la fin du traitement d'association, administrer OPDIVO en monothérapie, selon l'un des schémas suivants : 3 mg/kg sur 30 minutes toutes les 2 semaines, ou 240 mg sur 30 minutes toutes les 2 semaines, ou 480 mg sur 30 minutes toutes les 4 semaines, par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Continuer le traitement aussi longtemps qu'il apporte des bienfaits cliniques ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le médicament. <i>(**dans la phase de monothérapie, la dose de 3 mg/kg ou de 240 mg toutes les 2 semaines est donnée 3 semaines après la dernière dose de l'association nivolumab et ipilimumab, alors que la dose de 480 mg toutes les 4 semaines est donnée 6 semaines après la dernière dose de l'association nivolumab et ipilimumab)</i> CPNPC métastatique Dans les cas de CPNPC métastatique n'ayant jamais été traité, sélectionner les patients devant recevoir OPDIVO en association avec un traitement par l'ipilimumab en fonction de l'expression de PD-L1, déterminée par un laboratoire qualifié à l'aide d'un test validé. Il faudrait opter pour un test autorisé par Santé Canada qui est analogue à celui utilisé lors des essais cliniques. Dans les cas de CPNPC métastatique n'ayant jamais été traité, la dose recommandée d'OPDIVO en association avec l'ipilimumab est de 3 mg/kg toutes les 2 semaines (perfusion intraveineuse de 30 minutes) en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 6 semaines (perfusion intraveineuse de 30 minutes) jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 2 ans en l'absence d'une progression de la maladie. Mésothéliome pleural malin (MPM) non résécable 3 mg/kg toutes les 2 semaines,	Dose recommandée pour le traitement adjuvant du mélanome - comme traitement adjuvant chez les patients atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte des ganglions lymphatiques et qui ont subi une résection complète. KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes. La dose recommandée de KEYTRUDA® chez les adultes est : - soit de 200 mg toutes les 3 semaines, - soit de 400 mg toutes les 6 semaines pendant une période pouvant aller jusqu'à un an ou jusqu'à constatation d'une récurrence de la maladie ou d'une toxicité intolérable. Dose recommandée pour le CPNPC (patients n'ayant jamais été traités) en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie - en monothérapie comme traitement de première intention chez les adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique ou de stade III qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale ou à une chimioradiothérapie définitive, dont les tumeurs expriment le PD-L1 (pourcentage de cellules tumorales [PCT] $\geq 1\%$), tel que déterminé par un test validé, et qui ne présentent aucune aberration génomique tumorale du gène EGFR ou ALK - en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de platine, pour le traitement des adultes atteints d'un CPNPC non épidermoïde métastatique 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. - en association avec le carboplatine et soit le paclitaxel ou le nab-paclitaxel, pour le traitement des adultes atteints d'un CPNPC épidermoïde métastatique qui n'ont jamais été traités au moyen d'une chimiothérapie à action générale contre un CPNPC métastatique. KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes. La dose recommandée de KEYTRUDA® chez les adultes est : - soit de 200 mg toutes les 3 semaines, - soit de 400 mg toutes les 6 semaines, jusqu'à constatation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg, selon l'éventualité la plus tardive, en l'absence d'une progression de la maladie. Lorsqu'on a recours à KEYTRUDA® en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de platine, KEYTRUDA® doit être administré en premier. Dose recommandée pour le CPNPC (patients ayant déjà été traités) - pour le traitement, en monothérapie, des adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique dont les tumeurs expriment le PD-L1 (pourcentage de cellules tumorales [PCT] $\geq 1\%$), tel que déterminé par un test validé, et qui 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 KEYTRUDA® leur soit administré;

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 18 août 2022)	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 14 septembre 2022)
	ou 360 mg toutes les 3 semaines (perfusion intraveineuse de 30 minutes) en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 6 semaines (perfusion intraveineuse de 30 minutes). Jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 2 ans en l'absence d'une progression de la maladie. En association au cabozantinib : Adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique La dose recommandée d'OPDIVO est de 240 mg toutes les 2 semaines ou 480 mg toutes les 4 semaines (perfusion intraveineuse sur 30 minutes) en association avec le cabozantinib à 40 mg administré par voie orale tous les jours sans nourriture, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 2 ans chez les patients sans progression de la maladie. En association avec l'ipilimumab et un doublet de chimiothérapie à base de platine : <u>CPNPC métastatique</u> La dose recommandée d'OPDIVO est de 360 mg administrés par perfusion intraveineuse sur 30 minutes toutes les 3 semaines en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg administré par perfusion intraveineuse sur 30 minutes toutes les 6 semaines et un doublet de chimiothérapie à base de platine administré toutes les 3 semaines pendant 2 cycles. Après 2 cycles de chimiothérapie, on poursuit le traitement avec OPDIVO à 360 mg administré par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg toutes les 6 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou encore jusqu'à 2 ans en l'absence de progression de la maladie en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine <u>Cancer de l'estomac, cancer de la jonction oesogastrique ou adénocarcinome oesophagien</u> La dose de nivolumab recommandée est de 360 mg administrés par perfusion intraveineuse sur 30 minutes en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine toutes les 3 semaines ou de 240 mg administrés par perfusion intraveineuse sur 30 minutes en	KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes. La dose recommandée de KEYTRUDA® chez les adultes est : - soit de 200 mg toutes les 3 semaines, - soit de 400 mg toutes les 6 semaines, jusqu'à constatation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable. On s'attend à ce que les résultats obtenus sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité chez un patient recevant cette nouvelle dose soient comparables à ceux obtenus à la dose précédemment recommandée (2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines). Dose recommandée pour le traitement adjuvant du CPNPC KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes. La dose recommandée de KEYTRUDA® chez les adultes est : - soit de 200 mg toutes les 3 semaines, - soit de 400 mg toutes les 6 semaines pendant une période pouvant aller jusqu'à un an ou jusqu'à constatation d'une récurrence de la maladie ou d'une toxicité intolérable AC-C – Dose recommandée pour le LH • pour le traitement, en monothérapie, des adultes et des enfants atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHC) présentant une rechute ou dont la maladie est réfractaire, après l'échec d'une autogreffe de cellules souches, ou qui ne sont pas candidats à une polychimiothérapie de sauvetage et à l'autogreffe de cellules souches. Une amélioration de la survie globale n'a pas encore été établie. KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes. La dose recommandée de KEYTRUDA® chez les adultes est : - soit de 200 mg toutes les 3 semaines, - soit de 400 mg toutes les 6 semaines, jusqu'à constatation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 24 mois en l'absence d'une progression de la maladie. AC-C – Dose recommandée pour le LMPCB • pour le traitement, en monothérapie, des adultes et des enfants atteints d'un lymphome médiastinal primitif à cellules B (LMPCB) dont la maladie est réfractaire ou qui ont connu une rechute après avoir reçu au moins deux lignes de traitements antérieurs. Une amélioration de la survie ou une réduction des symptômes de la maladie n'ont pas été établies. KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes. La dose recommandée de KEYTRUDA® chez les adultes est : - soit de 200 mg toutes les 3 semaines, - soit de 400 mg toutes les 6 semaines. . Dose recommandée pour le carcinome urothélial (patients ayant déjà été traités) • pour le traitement en monothérapie 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

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 18 août 2022)	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 14 septembre 2022)
	association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine toutes les 2 semaines. Le traitement est recommandé jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La durée maximale du traitement par OPDIVO est de 2 ans Il n'existe aucune donnée concernant le surdosage par OPDIVO (nivolumab).	12 mois suivant la fin d'une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de platine. AC-C – Dose recommandée pour le carcinome urothélial (patients non admissibles à une chimiothérapie à base de cisplatine) - pour le traitement, en monothérapie, des adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable localement avancé ou métastatique qui ne sont pas candidats à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment le PD-L1 (score combiné positif [SCP] ≥ 10), tel que déterminé par un test validé, ou qui ne sont pas candidats à toute chimiothérapie à base de platine, et ce, peu importe l'expression du PD-L1. Une amélioration de la survie ou une réduction des symptômes de la maladie n'a pas été établie. AC-C - Dose recommandée pour le cancer de la vessie non invasif sur le plan musculaire (CVNIM), à haut risque, ne répondant pas au BCG (bacille Calmette-Guérin) - pour le traitement des adultes atteints d'un cancer de la vessie non invasif sur le plan musculaire (CVNIM) à haut risque ne répondant pas au bacille de Calmette-Guérin (BCG) avec carcinome in situ (CIS), avec ou sans tumeurs papillaires, qui ne sont pas candidats à une cystectomie ou qui l'ont refusée. L'indication est approuvée en fonction du taux de réponse tumorale complète et de la durabilité de la réponse KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes. La dose recommandée de KEYTRUDA® chez les adultes est : - soit de 200 mg toutes les 3 semaines, - soit de 400 mg toutes les 6 semaines, jusqu'à constatation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg, selon l'éventualité la plus tardive, en l'absence d'une progression de la maladie. Dose recommandée pour le cancer colorectal associé à une forte IMS (patients n'ayant jamais été traités pour une maladie métastatique) KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes. La dose recommandée de KEYTRUDA® chez les adultes est : - o soit de 200 mg toutes les 3 semaines, - o soit de 400 mg toutes les 6 semaines jusqu'à constatation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg, selon l'éventualité la plus tardive, en l'absence d'une progression de la maladie. AC-C – Dose recommandée pour le cancer colorectal ou de l'endomètre associé à une forte IMS (patients ayant déjà été traités pour une maladie non résécable ou métastatique) - pour le traitement, en monothérapie, des adultes atteints de l'un des cancers non résécables ou métastatiques associés à une forte instabilité microsatellitaire (IMS) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) suivants: -cancer colorectal qui a progressé après un traitement avec une fluoropyrimidine, de l'oxaliplatine et de l'irinotécan;

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 18 août 2022)	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 14 septembre 2022)
		-cancer de l'endomètre qui a progressé après un traitement antérieur et qui ne peut être traité d'aucune autre manière acceptable. La dose recommandée de KEYTRUDA® chez les adultes est - soit de 200 mg toutes les 3 semaines, - soit de 400 mg toutes les 6 semaines, jusqu'à constatation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg en l'absence d'une progression de la maladie. Les patients doivent être traités avec KEYTRUDA® jusqu'à la progression de leur maladie ou l'apparition d'une toxicité intolérable. Des réponses atypiques (c.-à-d. une augmentation passagère initiale de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles petites lésions dans les premiers mois, puis une régression de la tumeur) ont été observées. Les patients cliniquement stables qui présentent des signes initiaux de progression de la maladie peuvent poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée. Dose recommandée pour le cancer colorectal associé à une forte IMS (patients n'ayant jamais été traités pour une maladie métastatique) KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes. La dose recommandée de KEYTRUDA® chez les adultes est : - o soit de 200 mg toutes les 3 semaines, - o soit de 400 mg toutes les 6 semaines jusqu'à constatation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg, selon l'éventualité la plus tardive, en l'absence d'une progression de la maladie. Dose recommandée pour le cancer colorectal ou de l'endomètre associé à une forte IMS (patients ayant déjà été traités pour une maladie non résécable ou métastatique) KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes. La dose recommandée de KEYTRUDA® chez les adultes est : - o soit de 200 mg toutes les 3 semaines, - o soit de 400 mg toutes les 6 semaines jusqu'à constatation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg, selon l'éventualité la plus tardive, en l'absence d'une progression de la maladie. AC-C – Dose recommandée pour le carcinome de l'endomètre (non associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM) ▪ en association avec le lenvatinib, est indiqué pour le traitement des femmes adultes atteintes d'un carcinome de l'endomètre à un stade avancé non associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM), dont la maladie a progressé après une

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 18 août 2022)	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 14 septembre 2022)
		chimiothérapie antérieure à action générale à base de platine et qui ne sont pas candidates à une chirurgie ou à une radiothérapie curative. L'autorisation de cette indication est fondée sur le taux de réponse tumorale et la durabilité de la réponse. Une amélioration de la survie ou une réduction des symptômes de la maladie n'a pas été établie. Les doses recommandées sont les suivantes : ▪ une dose de KEYTRUDA® administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes ○ à raison de 200 mg toutes les 3 semaines ou ○ à raison de 400 mg toutes les 6 semaines, ○ jusqu'à constatation d'une toxicité intolérable ou d'une progression de la maladie, ou jusqu'à 24 mois ○ ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg, selon l'éventualité la plus tardive, en association avec une dose de 20 mg de lenvatinib administrée par voie orale une fois par jour, jusqu'à constatation d'une toxicité inacceptable ou d'une progression de la maladie. Dose recommandée pour l'adénocarcinome rénal en association avec l'axitinib en association avec l'axitinib, pour le traitement des adultes atteints d'un adénocarcinome rénal (AR) à un stade avancé ou métastatique qui n'ont jamais reçu un traitement à action générale contre un AR métastatique. Dose recommandée :ne dose de KEYTRUDA® à 200 mg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines ou 400 mg toutes les 6 semaines,, jusqu'à constatation d'une toxicité inacceptable ou d'une progression de la maladie, ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg, selon l'échéance la plus longue, en association avec ▪ une dose de 5 mg d'axitinib administrée par voie orale deux fois par jour, jusqu'à constatation d'une toxicité inacceptable ou d'une progression de la maladie. Comme lors de l'étude KEYNOTE-426, lorsque l'axitinib est utilisé en association avec KEYTRUDA® une augmentation de la dose peut être envisagée chez les patients qui tolèrent la dose initiale d'axitinib à 5 mg, et ce, à des intervalles de 6 semaines ou plus (c.-à-d. au moins 2 cycles de traitement). Dose recommandée pour l'adenocarcinome renal en association avec le lenvatinib Pour les adultes atteints d'un AR, les doses recommandees sont les suivantes : une dose de KEYTRUDA® administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 200 mg toutes les 3 semaines ou à raison de 400 mg toutes les 6 semaines, jusqu'a constatation d'une toxicite intolérable ou d'une progression de la maladie, ou jusqu'a 24 mois ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg, selon l'eventualite la plus tardive, en association avec une dose de 20 mg de lenvatinib administrée par voie orale une fois par jour, jusqu'a constatation d'une toxicite intolérable ou d'une progression de la maladie. Dose recommandée pour le traitement adjuvant de l'adénocarcinome rénal en monothérapie KEYTRUDA® est indiqué en monothérapie comme traitement adjuvant chez les adultes atteints d'un

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 18 août 2022)	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 14 septembre 2022)
		adénocarcinome rénal (AR), ayant un risque modéré/élevé ou élevé de récurrence, à la suite d'une néphrectomie ou d'une néphrectomie accompagnée d'une résection chirurgicale des lésions métastatiques. Les doses recommandées sont les suivantes : La dose recommandée de KEYTRUDA® chez les adultes est : - o soit de 200 mg toutes les 3 semaines, - o soit de 400 mg toutes les 6 semaines jusqu'à constatation d'une récurrence de la maladie ou d'une toxicité intolérable ou jusqu'à 1 an (12 mois) ou 17 doses de 200 mg ou 9 doses de 400 mg, selon l'éventualité la plus tardive, en l'absence d'une récurrence de la maladie. Dose recommandée pour le CETC (patients n'ayant jamais été traités) en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes. La dose recommandée de KEYTRUDA® chez les adultes est : - soit de 200 mg toutes les 3 semaines, - soit de 400 mg toutes les 6 semaines jusqu'à la progression de la maladie, la constatation d'une toxicité intolérable ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg, selon l'éventualité la plus tardive, en l'absence d'une progression de la maladie. Dose recommandée pour le cancer de l'oesophage en association avec une chimiothérapie à base de platine et de fluoropyrimidine KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes. La dose recommandée de KEYTRUDA® chez les adultes est : - soit de 200 mg toutes les 3 semaines, - soit de 400 mg toutes les 6 semaines jusqu'à constatation d'une toxicité intolérable ou d'une progression de la maladie, ou jusqu'à 24 mois. Il faut administrer KEYTRUDA® en premier lorsque la chimiothérapie est administrée le même jour. Dose recommandée pour le cancer du sein triple négatif (CSTN) non résécable, localement récidivant ou métastatique en association avec une chimiothérapie KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes. La dose recommandée de KEYTRUDA® chez les adultes est : - soit de 200 mg toutes les 3 semaines, - soit de 400 mg toutes les 6 semaines jusqu'à la progression de la maladie, la constatation d'une toxicité intolérable ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg, selon l'éventualité la plus tardive, en l'absence d'une progression de la maladie.

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 18 août 2022)	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 14 septembre 2022)
		Lorsqu'on a recours à KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie, il faut administrer KEYTRUDA® en premier lorsque la chimiothérapie est administrée le même jour. Dose recommandée pour le cancer du sein triple négatif (CSTN) [de stade précoce à haut risque] comme traitement néoadjuvant, en association avec une chimiothérapie, puis comme traitement adjuvant, en monothérapie, après la chirurgie KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes. La dose recommandée de KEYTRUDA® chez les adultes est - soit de 200 mg toutes les 3 semaines, - soit de 400 mg toutes les 6 semaines. Chez les patients atteints d'un CSTN de stade précoce, dans un contexte néoadjuvant ou adjuvant, KEYTRUDA® doit être administré comme traitement néoadjuvant, en association avec une chimiothérapie, à raison de 8 doses de 200 mg toutes les 3 semaines ou de 4 doses de 400 mg toutes les 6 semaines, ou encore jusqu'à constatation d'une progression de la maladie empêchant d'effectuer une chirurgie définitive ou d'une toxicité intolérable. Par la suite, KEYTRUDA® doit être administré comme traitement adjuvant, en monothérapie, à raison de 9 doses de 200 mg toutes les 3 semaines ou de 5 doses de 400 mg toutes les 6 semaines, ou encore jusqu'à constatation d'une récurrence ou d'une toxicité intolérable. Les patients chez qui la progression de la maladie empêche d'effectuer une chirurgie définitive ou chez lesquels une manifestation de toxicité liée à l'emploi de KEYTRUDA® comme traitement néoadjuvant, en association avec une chimiothérapie, a été constatée, ne doivent pas recevoir KEYTRUDA® comme traitement adjuvant, en monothérapie. Lorsqu'on a recours à KEYTRUDA® en association avec une chimiothérapie, il faut administrer KEYTRUDA® en premier lorsque la chimiothérapie est administrée le même jour. Dose recommandée pour le cancer du col de l'utérus (persistant, récidivant ou métastatique) KEYTRUDA® est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes. La dose recommandée de KEYTRUDA® chez les adultes est : - soit de 200 mg toutes les 3 semaines, - soit de 400 mg toutes les 6 semaines jusqu'à la progression de la maladie, la constatation d'une toxicité intolérable ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses de 200 mg ou 18 doses de 400 mg, selon l'éventualité la plus tardive, en l'absence d'une progression de la maladie.

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 18 août 2022)	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 14 septembre 2022)
		Il faut administrer KEYTRUDA® en premier lorsque la chimiothérapie, avec ou sans bévacicumab, est administrée le même jour On ne dispose d'aucune donnée sur le surdosage avec KEYTRUDA®. La dose maximale tolérée de KEYTRUDA® n'a pas été déterminée. Dans les études cliniques, le profil d'innocuité observé chez les patients traités avec une dose allant jusqu'à 10 mg/kg était semblable à celui observé chez ceux recevant 2 mg/kg. En cas de surdosage, il faut surveiller étroitement les patients pour déceler les signes et les symptômes d'effets indésirables et entreprendre le traitement symptomatique approprié.
Ajustement posologique recommandé	Il n'est pas recommandé d'augmenter ou de réduire la dose d'OPDIVO, qu'elle soit administrée en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Selon les réactions indésirables et la tolérance du patient, il peut être nécessaire d'interrompre ou d'abandonner le traitement. Le traitement par OPDIVO ou OPDIVO en association avec l'ipilimumab peut être maintenu chez les patients cliniquement stables qui présentent des signes initiaux de progression de la maladie jusqu'à ce que celle-ci soit confirmée. Des réponses atypiques (c.-à-d. augmentation initiale transitoire de la taille de la tumeur ou apparition de nouvelles petites lésions au cours des premiers mois, suivies d'une régression de la tumeur) ont été observées. Lors de l'administration d'OPDIVO en association avec l'ipilimumab, si l'administration de l'un des agents est interrompue, celle de l'autre agent doit l'être également. S'il y a reprise du traitement, on peut recommencer l'administration des deux médicaments ou d'OPDIVO en monothérapie, selon l'évaluation du patient. <i>(Les modifications du traitement recommandées selon les réactions indésirables sont documentées dans la section ajustement posologique).</i>	Insuffisance rénale : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe < 90 et ≥ 60 mL/min/1,73 m²) ou modérée (DFGe < 60 et ≥ 30 mL/min/1,73 m²). KEYTRUDA® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 et ≥ 15 mL/min/1,73 m²). Insuffisance hépatique : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. KEYTRUDA® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave.
Administration	OPDIVO ne doit être administré que par perfusion intraveineuse. Avant l'administration, inspecter la solution afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur. Jeter le flacon si la solution est trouble, présente un changement de couleur marqué (une solution jaune pâle est acceptable) ou contient des particules étrangères autres que quelques particules amorphes translucides à blanches. Ne pas agiter. Administrer la perfusion sur une période de 30 minutes au moyen d'une tubulure intraveineuse munie d'un filtre intégré stérile apyrogène à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 à 1,2 micromètre). OPDIVO ne devrait pas être perfusé dans la même tubulure intraveineuse en même temps que d'autres agents. Aucune étude de compatibilité physique ou biochimique n'a été menée pour évaluer l'administration concomitante d'OPDIVO avec d'autres agents. Rincer la tubulure intraveineuse avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP ou de dextrose à 5 %, USP à la fin de chaque perfusion. Lorsqu'OPDIVO est utilisé en association avec l'ipilimumab, il faut administrer les deux produits la même journée en commençant par	Reconstitution de KEYTRUDA® (poudre lyophilisée) • Avant la reconstitution, le flacon de poudre lyophilisée peut rester à l'extérieur du réfrigérateur (températures de 25 °C ou moins) pendant une période allant jusqu'à 24 heures. • Utiliser une méthode aseptique pour ajouter dans le flacon 2,3 mL d'eau stérile pour injection afin d'obtenir une solution KEYTRUDA® de 25 mg/mL (pH de 5,2 à 5,8). Pour éviter la formation de mousse, injecter l'eau le long de la paroi du flacon et non directement sur la poudre lyophilisée. • Faire tourner doucement le flacon pour permettre la reconstitution de la poudre lyophilisée. Attendre jusqu'à 5 minutes pour que les bulles disparaissent. Ne pas agiter le flacon. Préparation pour l'administration par voie intraveineuse • Avant l'administration, il faut examiner visuellement les produits administrés par voie parentérale afin de déceler la présence de particules étrangères et toute décoloration. La solution KEYTRUDA® est limpide ou légèrement opalescente, incolore ou légèrement jaune. Jeter le flacon si la solution contient des particules visibles. Diluer KEYTRUDA® (solution injectable ou solution reconstituée à partir de la poudre lyophilisée) avant l'administration par voie intraveineuse.

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 18 août 2022)	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 14 septembre 2022)
	OPDIVO. Utiliser des sacs de perfusion et des filtres distincts pour chaque perfusion. Préparation avant administration Prélever le volume requis de solution d'OPDIVO à 10 mg/mL et transférer de manière aseptique dans un contenant stérile pour perfusion intraveineuse (flacon en verre ou contenant en PVC ou autre). OPDIVO peut être dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP ou de dextrose à 5 %, USP, selon les instructions suivantes : - la concentration finale de perfusion doit se situer entre 1 et 10 mg/mL; - le volume total de perfusion ne doit pas dépasser 160 mL. Chez les patients pesant moins de 40 kg, le volume total de perfusion ne doit pas excéder 4 mL par kilogramme de poids corporel. Mélanger la solution diluée en inversant doucement le contenant pour perfusion; ne pas agiter.	• Prélever le volume requis du ou des flacon(s) de KEYTRUDA® et le transférer dans un sac pour perfusion intraveineuse contenant du chlorure de sodium à 0,9 % ou du glucose (dextrose) à 5 % pour préparer une solution diluée à une concentration finale de 1 à 10 mg/mL. Mélanger la solution diluée en la renversant délicatement. Administration Administrier la solution pour perfusion par voie intraveineuse pendant 30 minutes à l'aide d'un filtre intégré ou ajouté, stérile, apyrogène, à faible liaison protéique et à pores de 0,2 à 5 µm. • Ne pas administrer de façon concomitante d'autres médicaments par la même tubulure. • Jeter toute portion inutilisée qui reste dans le flacon.
Entreposage et stabilité	Conserver OPDIVO (nivolumab) au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C. Garder OPDIVO à l'abri de la lumière en le conservant dans son emballage d'origine jusqu'à l'utilisation. Ne pas congeler ni agiter. La solution pour perfusion préparée peut être conservée au réfrigérateur (de 2 à 8 °C) et à l'abri de la lumière pendant un maximum de 7 jours (la solution peut être conservée à la lumière et à la température ambiante [de 20 à 25 °C] pendant un maximum de 8 heures sur un total de 7 jours). La perfusion de nivolumab doit être administrée dans les 7 jours suivant la préparation. Jeter les flacons d'OPDIVO partiellement utilisés ou vides.	Poudre pour solution injectable KEYTRUDA® : Conserver au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C. Solution injectable KEYTRUDA® : Conserver au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C. Garder à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Ne pas agiter. Entreposage de la solution reconstituée et de la solution diluée • Ne pas congeler la solution pour perfusion. • Le produit ne contient pas d'agent de conservation. Le produit reconstitué ou dilué doit être utilisé immédiatement. Si elles ne sont pas utilisées immédiatement, les solutions reconstituées ou diluées KEYTRUDA® peuvent être conservées à température ambiante pendant un temps cumulatif allant jusqu'à 6 heures. Les solutions reconstituées et diluées KEYTRUDA® peuvent également être conservées au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C; cependant, le temps écoulé à partir de la reconstitution ou de la dilution de KEYTRUDA® jusqu'à la fin de la perfusion ne doit pas dépasser 96 heures. S'ils sont réfrigérés, laisser les flacons et les sacs pour perfusion intraveineuse atteindre la température ambiante avant de les utiliser.
Éléments de suivi	Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance continue pour déceler les réactions indésirables cardiaques et pulmonaires, ainsi que les signes cliniques, les symptômes et les anomalies des constantes biologiques évoquant des perturbations électrolytiques ou une déshydratation avant le traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance continue (pendant au moins 5 mois après la dernière dose), puisqu'une réaction indésirable à OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab peut survenir à tout moment durant ou après le traitement. Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes d'endocrinopathies, tels que la fatigue, les variations de poids, les maux de tête, les altérations des fonctions mentales, la douleur abdominale, une activité intestinale inhabituelle ou une hypotension, ou encore des symptômes non spécifiques qui peuvent ressembler à ceux d'autres	Des tests des fonctions hépatique (taux de transaminases et de bilirubine hépatiques) et thyroïdienne ainsi que des électrolytes sériques doivent être effectués au début du traitement, sur une base périodique pendant le traitement, et tel qu'indiqué selon l'évaluation clinique. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement, afin de déceler la présence éventuelle de signes et symptômes d'effets indésirables à médiation immunitaire dont les suivants : dyspnée, hypoxie; augmentation de la fréquence des selles, diarrhée; taux élevés de transaminases et de bilirubine, taux élevés de créatinine; éruption cutanée, prurit; céphalées, fatigue, hypotension, altération de l'état mental, troubles de la vision; douleur ou faiblesse musculaire et paresthésies.

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 18 août 2022)	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 14 septembre 2022)
	affections, comme des métastases au cerveau ou une maladie sous-jacente, ainsi que les variations de la glycémie et de la fonction thyroïdienne. En présence de signes ou de symptômes, procéder à une évaluation complète de la fonction endocrinienne. Faire le suivi des patients pour déceler les cas de diarrhée et les autres symptômes de colite, comme les douleurs abdominales ou la présence de mucus ou de sang dans les selles. Exclure les causes liées à une infection ou à une maladie. Des examens visant à détecter les infections fécales (y compris recherche du CMV et d'autres virus, culture, détection de Clostridium difficile, d'oeufs et de parasites) doivent être réalisés advenant l'apparition d'une diarrhée ou d'une colite afin d'exclure les causes infectieuses et d'autres causes. Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes d'hépatotoxicité, tels qu'une augmentation des taux de transaminases et de bilirubine totale. Exclure les causes liées à une infection ou à une maladie. Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes de pneumonite, comme des anomalies radiologiques (p. ex. opacités focales en verre dépoli, infiltrations en plaques), une dyspnée ou une hypoxie. Exclure les causes liées à une infection ou à une maladie. Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes de néphrotoxicité. La plupart des patients présentent une élévation asymptomatique du taux de créatinine sérique. Exclure les causes liées à une maladie. Faire le suivi des patients pour déceler toute présence de rash. Les fonctions hépatique et thyroïdienne ainsi que la glycémie et les électrolytes doivent être évalués au début du traitement et périodiquement pendant le traitement. Pendant le traitement, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler les signes et les symptômes de réactions indésirables à médiation immunitaire, y compris, sans s'y limiter, les suivants : dyspnée, hypoxie; augmentation de la fréquence des selles, diarrhée; élévation des taux de transaminases et de bilirubine; élévation du taux de créatinine; rash, prurit; maux de tête, fatigue, hypotension, altération des fonctions mentales; troubles visuels, douleur ou faiblesse musculaire; et paresthésie. CPNPC métastatique et épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou : Dans les essais cliniques, l'évaluation de l'expression de PD-L1 a été effectuée au moyen de l'épreuve PD-L1 IHC 28-8 pharmDx approuvée par Santé Canada. Toutefois, le rôle du statut relatif à l'expression de PD-L1 n'a pas encore été entièrement élucidé. Chez les patients atteints d'un CPNPC non squameux métastatique ou d'un épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou chez qui l'expression tumorale de PD-L1 n'est pas mesurable ou considérée comme	

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 18 août 2022)	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab (Indications et posologies mises à jour selon version du 14 septembre 2022)
	non quantifiable, il pourrait être prudent sur le plan clinique d'exercer une surveillance étroite des signes indiquant une progression sans équivoque au cours des premiers mois de traitement par OPDIVO.	

Tableau G-9b Extraction des informations contenues dans les monographies canadiennes de l'atézolizumab, de l'avélumab, du cemiplimab, du durvalumab et du dostarlimab (2022)

	Monographie Tecentriq^{MD} Atézolizumab (Version : 17 juin 2022)	Monographie de Bavencio^{MD} Avélumab (Version : 10 mars 2022)	Libtayo^{MD} Cemiplimab (Version : 23 mars 2022)	Imfinzi^{MD} Durvalumab (Version : 4 avril 2022)	Jemperli^{MD} Dostarlimab (Version : 23 décembre 2021)
Présentations disponibles	Concentré pour perfusion intraveineuse, 60 mg/ml Fioles de 1 200 mg/20 ml et de 840 mg/14 ml à usage unique	Solution pour perfusion intraveineuse Fiole à usage unique de 20 mg/mL de 200 mg	Solution pour perfusion (50 mg/mL) de 250 mg et 350 mg	Concentré en solution pour perfusion, 50 mg / mL, Perfusion intraveineuse	Solution pour perfusion dans un flacon de 500 mg/10 mL (50 mg/mL)
Contre-indications	TECENTRIQ est contre-indiqué chez : les patients présentant une hypersensibilité connue à l'atézolizumab ou à tout ingrédient du médicament.	BAVENCIO est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant.	LIBTAYO est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant.	MFINZI (durvalumab) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au durvalumab, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris à l'un des ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants de son contenant. P	JEMPERLI est contre-indiqué chez les patientes qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant.
Populations particulières et ajustement posologique	Personnes âgées D'après une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement de la dose n'est requis lors de l'utilisation de TECENTRIQ chez des patients de 65 ans et plus Insuffisance rénale D'après une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement de la dose n'est requis en présence	Modifications du traitement L'augmentation ou la diminution de la dose ne sont pas recommandées. Il peut être nécessaire de retarder ou d'interrompre l'administration selon les caractéristiques individuelles d'innocuité et de tolérabilité du traitement.	Insuffisance rénale : Il n'y a pas eu d'études en bonne et due forme visant à évaluer l'effet de LIBTAYO chez les patients atteints d'insuffisance rénale. D'après les résultats d'analyses pharmacocinétiques de population, aucune modification de la posologie de LIBTAYO n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale Insuffisance hépatique : Il n'y a pas eu d'études en bonne et due forme visant à évaluer l'effet de	Populations particulières Une analyse pharmacocinétique de population n'a pas permis de déceler d'effet cliniquement significatif sur le paramètre de clairance dans le modèle en raison de l'âge, du poids corporel, du sexe ou de la race du patient; par conséquent, aucun ajustement posologique d'IMFINZI n'est recommandé Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (≥ 65 ans)	Modifications posologiques Il est déconseillé de réduire la dose. Il peut être nécessaire de reporter ou de cesser le traitement chez certaines patientes pour des questions d'innocuité et de tolérabilité. Personnes âgées Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patientes de 65 ans ou plus. Les données cliniques disponibles sur l'utilisation de JEMPERLI chez des patientes de 75 ans ou plus sont limitées. Insuffisance hépatique Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patientes présentant une atteinte hépatique légère. Les données ne sont pas suffisantes pour tirer des conclusions sur les patientes présentant une atteinte hépatique modérée, et il n'y a pas de données sur les patientes présentant une atteinte hépatique sévère Insuffisance rénale

	Monographie Tecentriq^{MD} Atézolizumab (Version : 17 juin 2022)	Monographie de Bavencio^{MD} Avélumab (Version : 10 mars 2022)	Libtayo^{MD} Cemiplimab (Version : 23 mars 2022)	Imfinzi^{MD} Durvalumab (Version : 4 avril 2022)	Jemperli^{MD} Dostarlimab (Version : 23 décembre 2021)
	d'une atteinte rénale légère ou modérée. Il n'y a pas suffisamment de données concernant les patients présentant une atteinte rénale grave Insuffisance hépatique D'après une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement de la dose n'est requis en présence d'une atteinte hépatique légère ou modérée. Il n'y a pas de données concernant les patients présentant une atteinte hépatique grave Populations particulières La présence d'une maladie auto-immune était un critère d'exclusion lors des essais cliniques de TECENTRIQ. En l'absence de données, l'utilisation de TECENTRIQ chez des patients atteints d'une maladie auto-immune commande la prudence et doit être précédée d'une		LIBTAYO chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. D'après les résultats d'analyses pharmacocinétiques de population, aucune modification de la posologie de LIBTAYO n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée Greffe d'organe : Les patients ayant des antécédents de greffe d'organe solide ont été exclus des études cliniques sur LIBTAYO. Le traitement par LIBTAYO peut accroître le risque de rejet chez les personnes ayant reçu une greffe d'organe solide. Il convient de soupeser les bienfaits du traitement par LIBTAYO en regard du risque de rejet chez ces patients. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques Des cas de réaction du greffon contre l'hôte ont été recensés après la commercialisation chez des patients traités par d'autres inhibiteurs de la PD-1/PD-L1 en association avec une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.	Insuffisance rénale : Une analyse pharmacocinétique de population n'a pas permis de déceler d'effet cliniquement significatif découlant d'une insuffisance rénale légère à modérée sur le paramètre de clairance dans le modèle; par conséquent, aucun ajustement posologique d'IMFINZI n'est recommandé chez les patients. L'effet d'une insuffisance rénale grave (ClCr de 15 à 29 mL/min) sur la pharmacocinétique du durvalumab est inconnu Insuffisance hépatique : Une analyse pharmacocinétique de population n'a pas permis de déceler d'effet cliniquement significatif découlant d'une insuffisance hépatique légère sur le paramètre de clairance dans le modèle; par conséquent, aucun ajustement posologique d'IMFINZI n'est recommandé chez les patients. IMFINZI n'a pas été étudié chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou grave	Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patientes présentant une atteinte rénale légère ou modérée. Les données ne sont pas suffisantes pour tirer des conclusions sur les patientes présentant une atteinte rénale sévère ou une maladie rénale en phase terminale sous dialyse Greffe d'organe : Des cas de rejet de greffe d'organe solide ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance chez des patients traités par des inhibiteurs du récepteur PD-1. Le traitement par JEMPERLI peut accroître le risque de rejet chez les receveuses de greffe d'organe solide. Chez ces patientes, il faut soupeser les avantages du traitement par JEMPERLI et le risque de rejet d'organe. Complications d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique après un traitement par un anticorps anti-PD-1/PD-L1 Des complications fatales et d'autres complications graves peuvent survenir chez les patients qui reçoivent une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique avant ou après avoir suivi un traitement par un anticorps anti-PD-1/PD-L1. Les complications liées à la greffe comprennent les suivantes : réaction du greffon contre l'hôte (RGCH) hyperaiguë, RGCH aiguë, RGCH chronique, maladie veino-occlusive hépatique après un traitement de conditionnement d'intensité réduite et syndrome fébrile nécessitant l'administration de corticostéroïdes (en l'absence de cause infectieuse connue). Ces complications peuvent être observées même s'il y a eu un traitement intermédiaire entre l'inhibition de la voie PD-1/PD-L1 et la GCSH allogénique. Surveiller étroitement les patientes afin de déceler tout signe évocateur d'une complication liée à la greffe et intervenir rapidement. Soupeser les bienfaits et les risques associés à l'administration d'un traitement par un anticorps anti-PD-1/PD-L1 avant ou après une GCSH allogénique.

	Monographie de Tecentriq^{MD} Atézolizumab (Version : 17 juin 2022)	Monographie de Bavencio^{MD} Avélumab (Version : 10 mars 2022)	Libtayo^{MD} Cemiplimab (Version : 23 mars 2022)	Imfinzi^{MD} Durvalumab (Version : 4 avril 2022)	Jemperli^{MD} Dostarlimab (Version : 23 décembre 2021)																														
	évaluation des risques possibles par rapport aux bienfaits escomptés.																																		
Indications et posologies	TECENTRIQ en traitement d'association <u>Cancer du poumon à petites cellules étendu (CPPC-E)</u> <i>TECENTRIQ en association avec le carboplatine et l'étoposide (première intention)</i> Durant la phase d'induction du traitement, on recommande l'administration de TECENTRIQ à une dose de 1 200 mg en perfusion intraveineuse, suivie de l'administration de carboplatine puis d'étoposide en perfusion intraveineuse au jour 1. L'étoposide s'administre en perfusion intraveineuse aux jours 2 et 3. Ce schéma est administré toutes les 3 semaines pendant 4 cycles. La phase d'induction est suivie d'une phase d'entretien sans chimiothérapie durant laquelle	Indications : Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique - BAVENCIO est indiqué pour le traitement d'entretien des patients atteints de carcinome urothélial (CU) non résécable localement avancé ou métastatique dont la maladie n'a pas progressé sous chimiothérapie d'induction à base de platine de première intention. AC-C : BAVENCIO est indiqué pour le traitement des patients atteints de carcinome urothélial (CU) localement avancé ou	Indications : Carcinome épidermoïde cutané - traitement des adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané (CEC) métastatique ou localement avancé qui ne sont pas admissibles à une intervention chirurgicale ou à une radiothérapie curatives. Cancer du poumon non à petites cellules - traitement de première intention des adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) exprimant ≥ 50 % de cellules tumorales PD-L1 positives (score de proportion tumorale [TPS ou Tumeur Proportion Score] ≥ 50 %), tel que déterminé par un test validé, mais négatif pour les aberrations génomiques EGFR, ALK ou ROS1, qui sont atteints : - d'un CPNPC localement avancé et qui ne sont pas admissibles à une	La dose recommandée d'IMFINZI (durvalumab) dépend de l'indication. IMFINZI est administré par perfusion intraveineuse sur 60 minutes. Carcinome urothélial La dose recommandée d'IMFINZI est de 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 1500 mg toutes les 4 semaines. Le traitement doit continuer tant qu'un bienfait clinique est observé ou jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Les patients dont le poids corporel est de 30 kg ou moins doivent recevoir une dose basée sur le poids, équivalant à 10 mg/kg d'IMFINZI toutes les 2 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. Cancer du poumon non à petites cellules de stade III localement avancé et inopérable La dose recommandée d'IMFINZI est de 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 1500 mg toutes les 4 semaines. Le traitement doit continuer pendant un an, ou jusqu'à la	Indiqué en monothérapie pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) récidivant ou à un stade avancé associé à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) ou à une instabilité microsatellitaire (IMS) élevée, qui a évolué pendant ou après une chimiothérapie antérieure à base de platine. La posologie recommandée pour JEMPERLI en monothérapie chez les patientes adultes est la suivante : - de la 1 re à la 4 e dose : 500 mg toutes les 3 semaines; - doses subséquentes, à compter de la 5e dose (administrée 3 semaines après la 4e dose) : 1000 mg toutes les 6 semaines. On pourrait continuer d'administrer le dostarlimab conformément au schéma recommandé jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Tableau 1 – Schéma posologique chez les patientes traitées par JEMPERLI <table><tr><th colspan="5">500 mg toutes les 3 semaines (1 cycle = 3 semaines)</th><th colspan="5">1000 mg toutes les 6 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables (1 cycle = 6 semaines)</th></tr><tr><th>Cycle</th><th>Cycle 1</th><th>Cycle 2</th><th>Cycle 3</th><th>Cycle 4</th><th>Cycle 5</th><th>Cycle 6</th><th>Cycle 7</th><th></th><th>Continuer d'administrer toutes les 6 semaines</th></tr><tr><th>Semaine</th><td>1</td><td>4</td><td>7</td><td>10</td><td>13</td><td>19</td><td>25</td><td>➡</td><td></td></tr></table> 3 semaines entre les cycles 4 et 5	500 mg toutes les 3 semaines (1 cycle = 3 semaines)					1000 mg toutes les 6 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables (1 cycle = 6 semaines)					Cycle	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7		Continuer d'administrer toutes les 6 semaines	Semaine	1	4	7	10	13	19	25	➡	
500 mg toutes les 3 semaines (1 cycle = 3 semaines)					1000 mg toutes les 6 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables (1 cycle = 6 semaines)																														
Cycle	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7		Continuer d'administrer toutes les 6 semaines																										
Semaine	1	4	7	10	13	19	25	➡																											

	Monographie Tecentriq^{MD} Atézolizumab (Version : 17 juin 2022)	Monographie de Bavencio^{MD} Avélumab (Version : 10 mars 2022)	Libtayo^{MD} Cemiplimab (Version : 23 mars 2022)	Imfinzi^{MD} Durvalumab (Version : 4 avril 2022)	Jemperli^{MD} Dostarlimab (Version : 23 décembre 2021)
	TECENTRIQ à 1 200 mg est administré en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines. Les patients sont traités par TECENTRIQ jusqu'à la perte du bienfait clinique ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. <u>Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)</u> <i>TECENTRIQ en association avec le bevacizumab, le paclitaxel et le carboplatine (première intention)</i> La posologie recommandée de TECENTRIQ est de 1 200 mg par voie intraveineuse sur une période de 60 minutes, suivie de l'administration de bevacizumab, de paclitaxel et de carboplatine le 1er jour de chaque cycle de 21 jours, pendant au plus 4 à 6 cycles de chimiothérapie. Au terme de la chimiothérapie, administrer TECENTRIQ à 1 200 mg par voie intraveineuse, puis le bevacizumab le	métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine ou dans les 12 mois suivant une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de platine. Carcinome à cellules de Merkel métastatique - BAVENCIO (avélumab pour injection) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique. Posologie La dose recommandée de BAVENCIO est de 10 mg/kg de poids corporel et doit être administrée par voie intraveineuse sur une durée de 60 minutes toutes les 2 semaines.	résection chirurgicale ou à une chimioradiothérapie définitive, ou - d'un CPNPC métastatique. Carcinome basocellulaire - traitement des patients atteints d'un carcinome basocellulaire (CBC) localement avancé précédemment traités par un inhibiteur de la voie Hedgehog. Cancer du col de l'utérus - traitement des adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine et qui ont besoin d'un traitement à action générale supplémentaire pour la prise en charge de leur maladie récidivante ou étastatique. Posologie La dose recommandée de LIBTAYO est de 350 mg toutes les 3 semaines, administrée en perfusion	progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Les patients dont le poids corporel est de 30 kg ou moins doivent recevoir une dose basée sur le poids, équivalant à 10 mg/kg d'IMFINZI toutes les 2 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. Cancer du poumon à petites cellules de stade étendu La dose recommandée d'IMFINZI est de 1500 mg en association avec une chimiothérapie (étoposide et soit le carboplatine ou le cisplatine) toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles, suivis de 1500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Les patients dont le poids corporel est de 30 kg ou moins doivent recevoir une dose basée sur le poids, équivalant à 20 mg/kg d'IMFINZI en association avec une chimiothérapie toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles, suivis de 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg.	

	Monographie Tecentriq^{MD} Atézolizumab (Version : 17 juin 2022)	Monographie de Bavencio^{MD} Avélumab (Version : 10 mars 2022)	Libtayo^{MD} Cemiplimab (Version : 23 mars 2022)	Imfinzi^{MD} Durvalumab (Version : 4 avril 2022)	Jemperli^{MD} Dostarlimab (Version : 23 décembre 2021)
	1er jour de chaque cycle de 21 jours, jusqu'à l'évolution de la maladie ou la survenue d'effets toxiques inacceptables. La dose initiale de paclitaxel chez les patients de race/ethnicité asiatique était de 175 mg/m² en raison d'une toxicité hématologique générale plus élevée observée chez les patients de pays asiatiques comparativement à ceux de pays non asiatiques. <i>TECENTRIQ en association avec le nab-paclitaxel et le carboplatine (première intention)</i> Durant la phase d'induction du traitement, on recommande l'administration de TECENTRIQ à une dose de 1 200 mg en perfusion intraveineuse, suivie de l'administration de nab-paclitaxel et de carboplatine toutes les 3 semaines pendant quatre ou six cycles. TECENTRIQ, le nab-paclitaxel et le carboplatine sont		intraveineuse de 30 minutes.	Il faut administrer IMFINZI avant la chimiothérapie lorsque les deux sont administrés la même journée.	

	Monographie Tecentriq^{MD} Atézolizumab (Version : 17 juin 2022)	Monographie de Bavencio^{MD} Avélumab (Version : 10 mars 2022)	Libtayo^{MD} Cemiplimab (Version : 23 mars 2022)	Imfinzi^{MD} Durvalumab (Version : 4 avril 2022)	Jemperli^{MD} Dostarlimab (Version : 23 décembre 2021)
	administrés le jour 1 de chaque cycle de 21 jours. Du nab-paclitaxel est aussi administré les jours 8 et 15. La phase d'induction est suivie d'une phase d'entretien sans chimiothérapie durant laquelle TECENTRIQ est administré en perfusion intraveineuse, à raison de 1 200 mg toutes les 3 semaines. <u>Carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable ou métastatique</u> <i>TECENTRIQ en association avec le bevacizumab (première intention)</i> On recommande l'administration de TECENTRIQ à une dose de 1 200 mg en perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes, suivie de l'administration de bevacizumab à raison de 15 mg/kg, toutes les 3 semaines jusqu'à la perte du bienfait clinique ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.				

	Monographie Tecentriq^{MD} Atézolizumab (Version : 17 juin 2022)	Monographie de Bavencio^{MD} Avélumab (Version : 10 mars 2022)	Libtayo^{MD} Cemiplimab (Version : 23 mars 2022)	Imfinzi^{MD} Durvalumab (Version : 4 avril 2022)	Jemperli^{MD} Dostarlimab (Version : 23 décembre 2021)
	<u>Cancer du sein triple négatif (CSTN)</u> TECENTRIQ en association avec le nab-paclitaxel (première intention) On recommande l'administration de TECENTRIQ à une dose de 840 mg en perfusion intraveineuse, suivie de l'administration de nab-paclitaxel à raison de 100 mg/m². TECENTRIQ et le nab-paclitaxel sont administrés respectivement aux jours 1 et 15 et aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. TECENTRIQ en monothérapie <u>Traitement adjuvant du CPNPC à un stade précoce</u> La dose recommandée est l'une des suivantes : • dose de 840 mg, administrée en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines; • dose de 1200 mg, administrée en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines;				

	Monographie Tecentriq^{MD} Atézolizumab (Version : 17 juin 2022)	Monographie de Bavencio^{MD} Avélumab (Version : 10 mars 2022)	Libtayo^{MD} Cemiplimab (Version : 23 mars 2022)	Imfinzi^{MD} Durvalumab (Version : 4 avril 2022)	Jemperli^{MD} Dostarlimab (Version : 23 décembre 2021)
	• dose de 1680 mg, administrée en perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines. <u>CPNPC métastatique (première intention)</u> La dose recommandée est l'une des suivantes : • dose de 840 mg, administrée en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines; • dose de 1 200 mg, administrée en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines; • dose de 1 680 mg, administrée en perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines. <u>CPNPC localement avancé ou métastatique (deuxième intention)</u> La dose recommandée est l'une des suivantes : • dose de 840 mg, administrée en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines; • dose de 1 200 mg, administrée en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines;				

	Monographie Tecentriq^{MD} Atézolizumab (Version : 17 juin 2022)	Monographie de Bavencio^{MD} Avélumab (Version : 10 mars 2022)	Libtayo^{MD} Cemiplimab (Version : 23 mars 2022)	Imfinzi^{MD} Durvalumab (Version : 4 avril 2022)	Jemperli^{MD} Dostarlimab (Version : 23 décembre 2021)
	• dose de 1 680 mg, administrée en perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines.				
Administration	TECENTRIQ doit s'administrer par perfusion intraveineuse sous la surveillance d'un professionnel de la santé compétent. Ne pas administrer TECENTRIQ par voie i.v. rapide ni en bolus. La dose initiale de TECENTRIQ doit être administrée en 60 minutes. Si la première perfusion est bien tolérée, toutes les perfusions subséquentes peuvent être administrées en 30 minutes.	BAVENCIO doit être dilué dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou à 0,45 % avant la perfusion. BAVENCIO est administré sur une durée de 60 minutes en perfusion intraveineuse en utilisant un filtre en ligne prémonté ou monté sur la tubulure, stérile, non pyrogène, à faible liaison protéique, de 0,2 micron. BAVENCIO ne doit pas être administré en injection intraveineuse directe ou en bolus.	LIBTAYO s'administre par perfusion intraveineuse de 30 minutes au moyen d'une tubulure intraveineuse munie d'un filtre en ligne ou terminal stérile (pores de 0,2 à 5 microns).	IMFINZI ne doit être administré qu'en perfusion intraveineuse. IMFINZI est offert en fiole à usage unique et ne contient aucun agent de conservation; par conséquent, les techniques d'asepsie doivent être respectées.	JEMPERLI doit être administré par perfusion intraveineuse (i.v.) seulement. JEMPERLI doit être administré par perfusion i.v. pendant 30 minutes au moyen d'une pompe à perfusion i.v. JEMPERLI ne doit pas être administré par injection i.v. directe ou sous forme de bolus i.v.
Entreposage et stabilité	Conserver les fioles de TECENTRIQ à une température de 2 à 8 °C. Il faut protéger TECENTRIQ de la lumière. Ne pas congeler. Ne pas agiter. Une fois diluée pour la perfusion, la solution devrait être utilisée immédiatement. Autrement, la	Entreposer à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, ne pas congeler. Conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de la lumière. Entreposage de la solution diluée pour perfusion BAVENCIO ne contient pas	Conserver LIBTAYO (cemiplimab pour injection) entre 2 et 8 °C. Conserver le produit à l'abri de la lumière dans sa boîte d'origine jusqu'au moment de l'utiliser. Ne pas congeler. Ne pas agiter. Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption imprimée sur l'emballage et le contenant. Conservation de la solution	Conserver IMFINZI (durvalumab) au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Protéger IMFINZI de la lumière en le conservant dans l'emballage d'origine jusqu'au moment de l'utiliser. Ne pas congeler ni agiter. Si la solution de perfusion qui a été préparée n'est pas administrée immédiatement, elle peut être conservée dans le sac pour perfusion intraveineuse :	Conserver au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C. Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage d'origine jusqu'au moment de la préparation afin de le protéger de la lumière. Ne pas agiter.

	Monographie Tecentriq^{MD} Atézolizumab (Version : 17 juin 2022)	Monographie de Bavencio^{MD} Avélumab (Version : 10 mars 2022)	Libtayo^{MD} Cemiplimab (Version : 23 mars 2022)	Imfinzi^{MD} Durvalumab (Version : 4 avril 2022)	Jemperli^{MD} Dostarlimab (Version : 23 décembre 2021)
	solution peut être conservée pendant 24 heures au maximum à une température de 2 à 8 °C ou pendant 8 heures à la température ambiante (≤ 25 °C).	d'agent de conservation. Si BAVENCIO n'est pas perfusé immédiatement, la solution diluée peut être conservée jusqu'à 8 heures à la température ambiante ou jusqu'à 24 heures au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Si la solution diluée a été réfrigérée, il faut la laisser revenir à la température ambiante avant de l'administrer. La durée pendant laquelle la solution pour perfusion est conservée dans la poche à perfusion ainsi que la durée de la perfusion elle-même doivent être prises en compte dans les durées de conservation indiquées. Ne pas congeler ni secouer la solution diluée.	La solution doit être administrée immédiatement après sa dilution. Sinon, elle peut être conservée de façon temporaire, soit : - à la température ambiante (maximum de 25 °C) pendant tout au plus 8 heures après sa préparation, incluant le temps d'administration de la perfusion. ou - au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) pendant tout au plus 24 heures après sa préparation, incluant le temps d'administration de la perfusion. Le cas échéant, ramener la solution à la température ambiante avant de l'administrer. Ne pas congeler. Ne pas agiter.	- pendant une période maximale de 30 jours au réfrigérateur entre 2 et 8 °C, ou - pendant une période maximale de 12 heures à température ambiante entre 15 et 30 °C après sa préparation.	

Tableau G-10 Extraction des indications reconnues et critères de remboursement à la Liste des médicaments – Établissements de santé de la RAMQ (en vigueur le 14 décembre 2022)

Atézolizumab	en monothérapie, pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules au stade localement avancé ou métastatique chez les personnes : - dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine. De plus, chez les personnes dont la tumeur présente une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK, le cancer doit également avoir progressé malgré l'administration d'un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR ou de l'ALK; et - dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables; et - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</i> <i>Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.</i> <i>Il est à noter que l'atézolizumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1 si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer du poumon.</i>
Avélumab	en monothérapie, pour le traitement du carcinome à cellules de Merkel métastatique chez les personnes : • qui ont déjà reçu au moins une chimiothérapie en stade métastatique; • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</i> <i>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 iRECIST, confirmée par imagerie.</i>
	en monothérapie, pour le traitement d'entretien du carcinome urothélial localement avancé non résectable ou métastatique, chez les personnes : • dont la maladie n'a pas progressé pendant ou après 4 à 6 cycles d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine combiné à la gemcitabine; et • dont le traitement de chimiothérapie antérieur s'est terminé depuis au moins 4 semaines et au plus 10 semaines; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</i> <i>Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.</i> <i>Il est à noter que l'avelumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1 si celui-ci a été administré pour le traitement du carcinome urothélial.</i>
Cémiplimab	en monothérapie, pour le traitement d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé mchez les personnes qui ne sont pas admissibles à la chirurgie, ni à la radiothérapie curatives et qui présentent un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1.	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.</i> <i>Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST confirmée par imagerie ou basée sur l'examen physique.</i> <i>Il est à noter que le cémiplimab n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un anticorps ciblant le PD1 ou le PD-L1 si celui-ci a été administré pour le traitement du carcinome épidermoïde cutané.</i>
Dostarlimab	Aucune indication remboursée	-
Durvalumab	en monothérapie, pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules au stade localement avancé et inopérable, chez les personnes : • dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base d'un sel de platine; et • dont le traitement de chimioradiothérapie antérieur s'est terminé au cours des 6 dernières semaines; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST confirmée par imagerie. La durée maximale du traitement est de 12 mois.</i>

	en association avec une chimiothérapie à base d'étoposide et d'un sel de platine, pour le traitement de première intention du cancer du poumon à petites cellules de stade étendu, chez les personnes : • dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées ou asymptomatiques; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.</i>
Nivolumab	en monothérapie, pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes : • dont le cancer a progressé malgré l'administration d'au moins un traitement anti-angiogénique; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie. Il est à noter que le nivolumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PDL1, si celui-ci a été administré pour le traitement de l'adénocarcinome rénal.</i>
	en monothérapie pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules au stade localement avancé ou métastatique chez les personnes : • dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine. De plus, chez les personnes dont la tumeur présente une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK, le cancer doit également avoir progressé malgré l'administration d'un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR ou de l'ALK; et • dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie. Il est à noter que le nivolumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PDL1, si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer du poumon.</i>
	en monothérapie, pour le traitement de première intention d'un mélanome non résecable ou métastatique ne présentant pas de mutation V600 du gène BRAF, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie ou basée sur l'examen physique. Il est à noter que le nivolumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, s'il a été administré pour le traitement d'un mélanome.</i>
	en monothérapie, pour le traitement adjuvant d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques régionaux, ou avec des métastases en transit ou satellites sans atteinte ganglionnaire, ou avec des métastases à distance, chez les personnes : • dont le mélanome a été complètement réséqué; et • dont la dernière résection a été réalisée dans les 12 semaines précédentes; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.	<i>Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de récidence de la maladie. La durée maximale du traitement est de 12 mois.</i>
	pour le traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou à un stade métastatique ou localement avancé, sans possibilité de traitement local à visée curative, chez les personnes : • dont la maladie a progressé pendant ou dans les 6 mois suivant la dernière dose d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine; et • dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie. Il est à noter que le nivolumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un</i>

		<i>anticorps ciblant le PD-1 ou le PDL1, si celui-ci a été administré pour le traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou.</i>
	en monothérapie, pour le traitement du lymphome de Hodgkin classique, chez les personnes : • dont la maladie a progressé après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie. Il est à noter que le nivolumab n'est pas autorisé à la suite, de l'échec avec un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, si celui-ci a été administré pour le traitement du lymphome de Hodgkin.</i>
	en monothérapie, pour le traitement du lymphome de Hodgkin classique, chez les personnes : • dont la maladie a progressé après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et un traitement avec le brentuximab védotine; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie. Il est à noter que le nivolumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec avec un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, si celui-ci a été administré pour le traitement du lymphome de Hodgkin.</i>
	en monothérapie, pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction gastroœsophagienne, chez les personnes : • dont le cancer a été complètement réséqué et qui présentent une maladie résiduelle pathologique après un traitement de chimioradiothérapie néoadjuvant; et dont la résection a été réalisée dans les 16 semaines précédentes; et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.	<i>La durée maximale totale du traitement est de 12 mois.</i>
	en association avec l'ipilimumab, pour le traitement de première intention d'un mélanome au stade localement avancé non résécable ou métastatique, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie ou basée sur l'examen physique. Il est à noter que le nivolumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, s'il a été administré pour le traitement d'un mélanome.</i>
	en association avec l'ipilimumab, pour le traitement de première intention d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé, non résécable ou métastatique, caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes : • présentant des facteurs de risque intermédiaire ou de mauvais pronostic; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.</i>
	en association avec l'ipilimumab, pour le traitement de première intention du mésothéliome pleural malin non résécable, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, confirmée par imagerie.</i>
	en association avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine et de fluoropyrimidine pour le traitement de première intention d'un cancer localement avancé non résécable ou métastatique de l'œsophage, de la jonction gastro-œsophagienne ou de l'estomac, chez les personnes : dont la tumeur est de type adénocarcinome et ne surexprime pas le récepteur HER2; et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST confirmée par imagerie. La durée maximale de traitement par le nivolumab est de 24 mois. Il est à noter que le nivolumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PDL1, si celui-ci a été administré</i>

		<i>pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction gastroœsophagienne. Dans le cas présent, l'échec est défini par la progression de la maladie au cours du traitement adjuvant ou dans les 6 mois suivant son arrêt</i>
	en association avec l'ipilimumab et une chimiothérapie à base d'un sel de platine, pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules au stade métastatique ne présentant aucune aberration génomique tumorale touchant EGFR ou ALK, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1 et : - dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant le PD-L1 est inférieur à 1 %; ou - dont le cancer du poumon non à petites cellules est de type épidermoïde.	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie. La durée maximale du traitement est de 24 mois.</i>
Pembrolizumab	en monothérapie, pour le traitement adjuvant d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques régionaux, chez les personnes : • dont le mélanome a été complètement réséqué; et • dont la dernière résection a été réalisée au cours des 13 semaines précédentes; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de récurrence de la maladie. La durée maximale du traitement est de 12 mois.</i>
	en monothérapie, pour le traitement d'un mélanome non résécable ou métastatique, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1 : • en première intention; ou • en deuxième intention ou plus à la suite d'un échec à : - une chimiothérapie; ou - l'ipilimumab; ou - un inhibiteur BRAF, en monothérapie ou en association avec un inhibiteur MEK.	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST confirmée par imagerie ou basée sur l'examen physique. Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un anticorps ciblant le PD1 ou le PD-L1 si celui-ci a été administré pour le traitement du mélanome.</i>
	en monothérapie, pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules au stade métastatique, chez les personnes : • dont la tumeur ne présente pas de mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK; et • dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 50 %; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1; et • dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables.	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie. La durée maximale totale du traitement est de 24 mois. Un retraitement avec le pembrolizumab est autorisé chez les personnes : • ayant présenté une réponse complète ou partielle, ou une stabilisation de la maladie, selon les critères iRECIST, au moment de l'arrêt du traitement à 24 mois; et • dont le cancer a progressé après l'arrêt de ce traitement. La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie. Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer du poumon.</i>
	en monothérapie, pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules au stade localement avancé ou métastatique chez les personnes : • dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine. De plus, chez les personnes dont la tumeur présente une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK, le cancer doit également avoir progressé malgré l'administration	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie. La durée maximale totale du traitement est de 24 mois. Un</i>

	d'un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR ou de l'ALK; et • dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 1 %; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1; et • dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables.	<i>retraitement avec le pembrolizumab est autorisé chez les personnes :</i> • ayant présenté une réponse complète ou partielle, ou une stabilisation de la maladie, selon les critères iRECIST, au moment de l'arrêt du traitement à 24 mois; et • dont le cancer a progressé après l'arrêt de ce traitement. La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie. Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un anticorps ciblant le PD1 ou le PD-L1 si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer du poumon.
	en association avec le carboplatine et le paclitaxel, pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules épidermoïde au stade métastatique, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie. La durée maximale du traitement est de 24 mois. Un retraitement au pembrolizumab est autorisé chez les personnes :</i> • ayant présenté une réponse complète ou partielle, ou une stabilisation de la maladie, selon les critères iRECIST, au moment de l'arrêt du traitement à 24 mois; et • dont le cancer a progressé après l'arrêt de ce traitement. La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie. Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1 si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer du poumon.
	en association avec le pemetrexed et une chimiothérapie à base d'un sel de platine, pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde au stade métastatique, chez les personnes : • dont la tumeur ne présente pas de mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.	<i>La durée maximale du traitement est de 24 mois. Un retraitement avec le pembrolizumab est autorisé chez les personnes :</i> • ayant présenté une réponse complète ou partielle, ou une stabilisation de la maladie, selon les critères iRECIST, au moment de l'arrêt du traitement à 24 mois; et • dont le cancer a progressé après l'arrêt de ce traitement. La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie. Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un anticorps ciblant le PD1 ou le PD-L1 si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer du poumon.
	en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'un lymphome de Hodgkin classique récidivant ou réfractaire : • dont l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques a échoué ou qui ne sont pas candidates à une polychimiothérapie de sauvetage ni à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques; et • dont le statut de performance est ≥ 80 %	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie. La durée maximale totale du traitement est de 24 mois. Il est à noter que le pembrolizumab n'est</i>

selon l'échelle de Lansky pour les enfants de moins de 16 ans ou ≥ 80 % selon l'échelle de Karnofsky pour les personnes de 16 ans ou plus.	<i>pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, si ce dernier a été administré pour le traitement du lymphome de Hodgkin.</i>
en monothérapie, pour le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, chez les personnes : • dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine; si celle-ci a été administrée dans un contexte néoadjuvant ou adjuvant contre un cancer localisé et invasif sur le plan musculaire, la progression devait survenir dans les 12 mois suivant la dernière dose de platine; et • qui n'ont pas reçu plus de deux traitements systémiques pour la maladie avancée; et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2. Dans le cas où l'ECOG est de 2, le patient ne doit pas présenter l'un des facteurs de mauvais pronostic suivants : une concentration sérique d'hémoglobine inférieure à 10g/dl, la présence de métastases hépatiques et une récurrence de la maladie au cours des 3 mois suivant la dernière dose de chimiothérapie.	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, définie par les critères iRECIST, confirmée par imagerie. 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 ou le PD-L1 si celui-ci a été administré pour le traitement du carcinome urothélial.</i>
en association avec l'axitinib, pour le traitement de première intention d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé non résécable ou métastatique, caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie. La durée maximale totale du traitement avec le pembrolizumab est de 24 mois.</i>
En monothérapie, pour le traitement de première intention d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant localement ou métastatique, sans possibilité de traitement local à visée curative, chez les personnes : • dont la tumeur exprime le PD-L1 (score combiné positif [SCP] ≥ 1); et • dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie. La durée maximale totale du traitement est de 24 mois. Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, si ce dernier a été administré pour le traitement d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou.</i>
En association avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine et du fluorouracile, pour le traitement de première intention d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant localement ou métastatique, sans possibilité de traitement local à visée curative, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie. La durée maximale totale du traitement par le pembrolizumab est de 24 mois. Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, si ce dernier a été administré pour le traitement d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou.</i>
en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer colorectal métastatique associé à une instabilité microsatellitaire élevée ou à une déficience du système de réparation des mésappariements, et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie. Un maximum de 35 cycles de pembrolizumab est autorisé. Un retraitement par le pembrolizumab est autorisé chez les personnes : • ayant présenté une réponse complète ou partielle, ou une stabilisation de la maladie, selon les critères iRECIST, au moment de l'arrêt du traitement après 35 cycles; ou •	<i>La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie. Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, si celui-ci a été administré pour le traitement d'un cancer colorectal.</i>

	ayant arrêté le traitement après avoir présenté une réponse complète, selon les critères iRECIST, après un minimum de 8 cycles de traitement comprenant au moins 2 cycles de traitement au-delà de la déclaration initiale de la réponse complète; et • dont le cancer a progressé après l'arrêt de ce traitement.	
	en association avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine et de fluoropyrimidine, pour le traitement de première intention d'un cancer localement avancé non résécable ou métastatique de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1. S'il s'agit d'un cancer de la jonction gastro-œsophagienne, celui-ci doit être un adénocarcinome HER2 négatif, dont le centre de la tumeur est situé de 1 à 5 cm au-dessus du cardia gastrique (Siewert de type I). La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois. Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie selon les critères iRECIST, confirmée par imagerie.	<i>La durée maximale de traitement par le pembrolizumab est de 24 mois. Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1 si celui-ci a été administré pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne. Dans le cas présent, l'échec est défini par la progression de la maladie au cours du traitement adjuvant ou dans les 6 mois suivant son arrêt.</i>

ANNEXE H

Tableaux d'appréciation du niveau de preuve scientifique

Tableau H-1a Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité et l'innocuité de l'atézolizumab en fonction de l'intensité de la dose (10 mg/kg à 20 mg/kg)

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité de l'atézolizumab pour des doses faibles comparativement à des doses plus élevées ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus atteintes traitées avec l'atézolizumab						
Intervention : Traitement par l'atézolizumab à haute dose (20 mg/kg)						
Comparaison : Traitement par l'atézolizumab à dose plus faible (10 à 15 mg/kg)						
Paramètres de résultat	Dose faible (0,1 à 1 mg/kg) VS dose élevée (10 mg/kg)	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Efficacité du traitement (meilleure réponse globale, taux de survie sans progression,	Aucune différence SS entre les doses	n = 6 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : ECRNA Risque de biais : Modéré : - Étude sans insu; - Peu de détail sur rôle de la source de financement. Précision : faible - Taille d'échantillon faible - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS)	Insuffisant
			Cohérence	s.o.	Une seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique semble positif, avec des taux de maladie stable de 100 % et des taux de survie sans progression après 12 mois entre 33% et 66%.	
			Généralisabilité	Faible	Étude réalisée au Japon. L'étude inclut des patients avec quelques types de cancers (CPNPC, mélanome, cancers pancréatiques et thymiques)	
Taux d'effets indésirables	Aucune différence SS entre les doses	n = 424 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 2 études Plan d'étude : 1 ECRNA et 1 étude de modélisation qui rapporte les résultats d'innocuité d'une étude de phase I Risque de biais : Élevé : - Étude sans insu (1 ECRNA) ; - Peu de détail sur rôle de la source de financement (1 ECRNA) Précision : faible - Taille d'échantillon faible (1 ECRNA) - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS)	Faible
			Cohérence	Modérée	Les 2 études ne montrent aucune différence SS entre les taux d'effets indésirables selon les doses.	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'amplitude de l'effet est faible pour 1 ECRNA, avec des taux faibles à modérés pour les effets indésirables, alors que l'étude de modélisation montre des effets indésirables sérieux chez 44,5% à	

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité de l'atézolizumab pour des doses faibles comparativement à des doses plus élevées ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus atteintes traitées avec l'atézolizumab						
Intervention : Traitement par l'atézolizumab à haute dose (20 mg/kg)						
Comparaison : Traitement par l'atézolizumab à dose plus faible (10 à 15 mg/kg)						
Paramètres de résultat	Dose faible (0,1 à 1 mg/kg) VS dose élevée (10 mg/kg)	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
					55,6 % des participants, mais avec un faible taux d'effets liés au traitement et menant à l'arrêt de celui-ci (2,1% à 2,8%)	
			Généralisabilité	Modérée	1 ECRNA réalisée au Japon. Les 2 études incluent des patients avec quelques types de cancers.	

Tableau H-1b Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité et l'innocuité de l'atézolizumab à dose fixe (1200 mg) comparativement à une dose selon le poids (20 mg/kg)

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité d'une dose fixe (1200 mg) d'atézolizumab comparativement à une dose selon le poids (20 mg/kg) ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus traitées avec l'atézolizumab						
Intervention : Traitement par l'atézolizumab à dose fixe (1200 mg)						
Comparaison : Traitement par l'atézolizumab à dose standard (20 mg/kg)						
Paramètres de résultat	Dose fixe (1200 mg) VS dose standard (20 mg/kg)	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Effets indésirables	Aucune différence SS entre les doses pour les taux d'effets indésirables, sauf pour les effets liés au traitement (à l'avantage de la dose fixe)	n = 374 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : études de modélisation mathématique, qui rapporte les résultats d'innocuité d'une étude de phase I Risque de biais : Élevé : - Manque d'information pour évaluer l'étude de phase I dont les résultats sont rapportés dans Morissey et ses collaborateurs Précision : Faible - Taille d'échantillon adéquate - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS)	Faible
			Cohérence	s.o.	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'étude montre des effets indésirables liés au traitement chez 61,8 % à 75,3 % des participants, mais avec un faible taux d'effets liés menant à l'arrêt de celui-ci (2,1% à 2,2 %)	
			Généralisabilité	Moyenne	L'étude clinique qui rapporte les résultats d'innocuité a été réalisée aux États-Unis, en France et en Espagne. Les personnes atteintes de maladie autoimmunes ou avec antécédent de greffe d'organe solide ou de greffe de moelle osseuse étaient exclus.	

Tableau H-2a Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet de l'avélumab à des doses allant de 3 mg/kg à 20 mg/kg

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité de l'avélumab à des doses allant de 3 mg/kg à 20 mg/kg?						
Population : Personnes de 18 ans et plus traitées par l'avélumab						
Intervention : Traitement par l'avélumab 3 ou 20 mg/kg toutes les 2 semaines						
Comparaison : Traitement par l'avélumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines						
Paramètres de résultat	3 ou 20 mg/kg VS 10 mg/kg	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Efficacité du traitement (réponse objective, meilleure réponse globale, taux de contrôle de la maladie, survie sans progression, survie globale)	L'efficacité semble similaire entre l'avélumab 3 ou 20 mg/kg et l'avélumab 10 mg/kg	n = 41 participants (2 études)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 2 études Plan d'étude : 2 ECRNA Risque de biais : Élevé - Études ouvertes Précision : Faible - Taille d'échantillon faible, puissance potentiellement insuffisante pour observer de faibles différences - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS).	Faible
			Cohérence	Moyenne	Les 2 études montrent une efficacité similaire entre les différentes doses (meilleure réponse globale, taux de réponse objective et de contrôle de la maladie, survie sans progression). Toutefois, une étude ne rapporte que la réponse partielle comme paramètre d'efficacité.	
			Impact clinique de l'intervention	Moyenne	Les taux de réponse partielle varient entre 0 et 20 %. Le taux de contrôle de la maladie confirmé varie de 42,9 à 66,7%. La survie sans progression médiane varie entre 2,6 et 6,9 mois, alors que la survie globale médiane était non évaluable pour l'ensemble des doses étudiées.	
			Généralisabilité	Faible	Les études ont été réalisées au Japon et en Chine. Plusieurs cancers à l'étude (tumeurs solide localement avancées ou métastatiques).	
Effets indésirables	Aucune différence statistiquement significative des taux d'effets indésirables entre l'avélumab 3 ou 20 mg/kg et l'avélumab 10 mg/kg	n = 94 participants (3 études)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 3 études Plan d'étude : 3 ECRNA Risque de biais : Élevé - Études ouvertes Précision : Faible - Taille d'échantillon faible, puissance potentiellement insuffisante pour observer de faibles différences Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS).	Faible
			Cohérence	Moyenne	Les 3 études ne montrent généralement pas de différence statistiquement significative entre les taux d'effets indésirables entre les différentes doses.	

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité de l'avélumab à des doses allant de 3 mg/kg à 20 mg/kg?						
Population : Personnes de 18 ans et plus traitées par l'avélumab						
Intervention : Traitement par l'avélumab 3 ou 20 mg/kg toutes les 2 semaines						
Comparaison : Traitement par l'avélumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines						
Paramètres de résultat	3 ou 20 mg/kg VS 10 mg/kg	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
			Impact clinique de l'intervention	Moyenne	Les taux d'effets indésirables tous grades sont élevés (60 à 100 %) alors que ceux de grade 3 ou plus sont similaires entre les doses et d'amplitude de faible (0 %) à modérée (14-50 %).	
			Généralisabilité	Moyenne	Les études ont été réalisées aux États-Unis, au Japon et en Chine. Plusieurs cancers à l'étude (tumeurs solide localement avancées ou métastatiques).	

Tableau H-2b Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet de l'avélumab à dose fixe comparativement à une dose selon le poids

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité de l'avélumab à dose fixe comparativement à une dose selon le poids ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus traitées par l'avélumab Intervention : Traitement par l'avélumab 800 mg toutes les 2 semaines Comparaison : Traitement par l'avélumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines						
Paramètres de résultat	Dose fixe VS dose selon le poids	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Efficacité du traitement (réponse globale)	L'efficacité semble similaire entre l'avélumab donné à dose fixe et à dose selon le poids	n = 1827 participants (1 étude de modélisation)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : 1 étude de modélisation mathématique Risque de biais : Élevé - Résultats simulés en utilisant seulement certaines variables (possibilité que d'autres caractéristiques des participants aient pu influencer les résultats); - Auteurs de l'étude employés de la compagnie pharmaceutique commercialisant l'avélumab. Précision : Faible - Taille d'échantillon adéquate (mais simulation de données) - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses.	Faible
			Cohérence	s.o.	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Moyenne	Les probabilités simulées de réponse globale sont similaires entre les doses selon le poids et les doses fixes, avec une réponse seulement 3 à 5 % plus élevée pour la dose fixe.	
			Généralisabilité	Moyenne	Les études primaires sur lesquelles se basent les modèles sont faites chez des participants atteints de tumeurs solides avancées ou métastatiques. L'étendue des poids des participants inclus est vaste (30,4 à 204 kg).	
Effets indésirables	Le taux d'effets indésirables liés à l'immunité semble similaire entre l'avélumab donné à dose fixe et à dose selon le poids	n = 1827 participants (1 étude de modélisation)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : 1 étude de modélisation mathématique Risque de biais : Élevé - Résultats simulés en utilisant seulement certaines variables (possibilité que d'autres caractéristiques des participants aient pu influencer les résultats); - Auteurs de l'étude employés de la compagnie pharmaceutique commercialisant l'avélumab. Précision : Faible - Taille d'échantillon adéquate (mais simulation de données) - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses.	Faible
			Cohérence	s.o.	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Moyenne	Les probabilités simulées d'effets indésirables sont similaires entre les doses fixes et les doses selon le poids, avec des taux entre 10 et 14,3%.	
			Généralisabilité	Moyenne	Les études primaires sur lesquelles se basent les modèles sont faites chez des participants atteints de tumeurs solides avancées ou métastatiques. L'étendue des poids des participants inclus est vaste (30,4 à 204 kg).	

Tableau H-3 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet du cemiplimab à intervalle standard comparé à intervalle prolongé

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité du cemiplimab administré à intervalle standard comparativement à intervalle prolongé ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus traitées par le cemiplimab						
Intervention : Traitement par le cemiplimab 350 mg IV toutes les 3 semaines (intervalle prolongé)						
Comparaison : Traitement par le cemiplimab 3 mg/kg mg IV toutes les 2 semaines (intervalle standard)						
Paramètres de résultat	Intervalle prolongé VS intervalle standard	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Efficacité du traitement (taux, temps et durée de réponse)	L'efficacité semble similaire entre le cemiplimab à intervalle standard et à intervalle prolongé	n = 115 participants (1 étude)	Qualité méthodologique	Moyenne	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : 1 ECRNA Risque de biais : Modéré: - étude ouverte - Suivi plus long pour le groupe à intervalle standard Précision : Moyenne - Taille d'échantillon moyenne, mais semble adéquate selon calcul de puissance	Faible
			Cohérence	s.o.	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Moyenne	Le taux de réponse globale est similaire dans les 2 groupes de traitement (41,1 et 49,2 %), tout comme le taux de contrôle de la maladie (64,3 et 71,2 %).	
			Généralisabilité	Moyenne	Étude multicentrique. internationale, 1 seule étude	
Effets indésirables	Aucune différence statistiquement significative des taux d'effets indésirables entre le cemiplimab à intervalle standard et à intervalle prolongé	n = 115 participants (1 étude)	Qualité méthodologique	Moyenne	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : 1 ECRNA Risque de biais : Modéré: - étude ouverte - Suivi plus long pour le groupe à intervalle standard Précision : Moyenne Taille d'échantillon moyenne, mais semble adéquate selon calcul de puissance	Faible
			Cohérence	s.o.	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Moyenne	Le taux d'effets indésirables liés au traitement était élevé dans les deux groupes (64,3 et 78 %), avec un taux plus faible d'effets liés au traitement de grade 3 ou plus (12,5 à 15,3 %)	
			Généralisabilité	Moyenne	Étude multicentrique. internationale, 1 seule étude	

Tableau H-4 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet du dostarlimab à intervalle standard comparé à intervalle prolongé

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité du dostarlimab administré à intervalle standard comparativement à intervalle prolongé ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus traitées par le dostarlimab						
Intervention : Traitement par le dostarlimab 1000 mg IV toutes les 6 semaines (intervalle prolongé)						
Comparaison : Traitement par le dostarlimab 500 mg IV toutes les 3 semaines (intervalle standard)						
Paramètres de résultat	Intervalle prolongé VS intervalle standard	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Efficacité du traitement (taux de réponse)	Aucune différence SS du taux de réponse entre le dostarlimab à intervalle standard et à intervalle prolongé	n = 13 participants (1 étude)	Qualité méthodologique	Moyenne	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : 1 ECRNA Risque de biais : Modéré: - étude ouverte Précision : Faible - Taille d'échantillon faible, puissance potentiellement insuffisante pour observer de faibles différences - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS)	Faible
			Cohérence	s.o.	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique semble positif avec une amplitude faible. Seuls 2 participants du groupe à intervalle prolongé ont eu une réponse au traitement.	
			Généralisabilité	Moyenne	Étude multicentrique, plusieurs types de cancers à l'étude. Les patients avec maladies auto-immunes ou avec prise d'immunosuppresseurs ont été exclus.	
Effets indésirables	Aucune différence SS des taux d'effets indésirables entre le dostarlimab à intervalle standard et à intervalle prolongé	n = 13 participants (1 étude)	Qualité méthodologique	Moyenne	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : 1 ECRNA Risque de biais : Modéré: - étude ouverte Précision : Faible - Taille d'échantillon faible, puissance potentiellement insuffisante pour observer de faibles différences - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS)	Faible
			Cohérence	s.o.	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique semble important, avec un taux d'effets indésirables variant de faible à élevé selon le type d'effets indésirables rapportés (liés à l'immunité, effets de grades 3 ou 4, effets de tous grades).	
			Généralisabilité	Moyenne	Étude multicentrique, plusieurs types de cancers à l'étude. Les patients avec maladies auto-immunes ou avec prise d'immunosuppresseurs ont été exclus.	

Tableau H-5a Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet du durvalumab selon différentes doses

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité du durvalumab administré selon différentes doses calculées selon le poids?						
Population : Personnes de 18 ans et plus traitées par le durvalumab						
Intervention : Traitement par le durvalumab 1 à 3 mg/kg IV toutes les 2 semaines						
Comparaison : Traitement par le durvalumab 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines						
Paramètres de résultat	1 à 3 mg/kg VS 10 mg/kg	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Efficacité du traitement (taux de contrôle de la maladie)	Aucune différence statistiquement significative du taux de contrôle de la maladie entre les doses de durvalumab	n = 12 participants (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : 1 ECRNA Risque de biais : Modéré: - étude ouverte Précision : Moyenne - Taille d'échantillon faible, puissance potentiellement insuffisante pour observer de faibles différences Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS).	Faible
			Cohérence	s.o.	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Peu d'effectifs pour déterminer l'impact clinique de l'intervention (entre 1 et 2 participants qui ont observé un contrôle de la maladie selon les doses).	
			Généralisabilité	Faible	Étude effectuée au Japon. Les personnes atteintes de maladie auto-immune étaient exclues de l'étude. Les participants étaient atteints de plusieurs types de tumeurs solides avancées.	
Effets indésirables	Aucune différence statistiquement significative des taux d'effets indésirables entre les doses de durvalumab	n = 28 participants (2 études)	Qualité méthodologique	Moyenne	Quantité d'études : 2 études Plan d'étude : 2 ECRNA Risque de biais : Modéré: - études ouvertes Précision : Moyenne - Tailles d'échantillon faible, puissance potentiellement insuffisante pour observer de faibles différences Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS).	Faible
			Cohérence	Modérée	Les 2 études ne montrent généralement pas de différence statistiquement significative entre les taux d'effets indésirables entre les différentes doses	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Les effets indésirables liés au traitement sont fréquents peu importe la dose (75 à 100%). Les faibles effectifs ne permettent pas de tirer de conclusion quant au taux d'effets indésirables liés au traitement qui ont mené à l'arrêt de celui-ci (entre 2 et 3 participants ont présenté de tels effets selon les doses).	
			Généralisabilité	Moyenne	Études effectuées au Japon et aux États-Unis. Les personnes atteintes de maladie auto-immune étaient exclues de l'étude. Les	

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité du durvalumab administré selon différentes doses calculées selon le poids?						
Population : Personnes de 18 ans et plus traitées par le durvalumab						
Intervention : Traitement par le durvalumab 1 à 3 mg/kg IV toutes les 2 semaines						
Comparaison : Traitement par le durvalumab 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines						
Paramètres de résultat	1 à 3 mg/kg VS 10 mg/kg	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
					participants étaient atteints de plusieurs types de tumeurs solides avancées.	

Tableau H-5b Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet du durvalumab à intervalle standard comparativement à un intervalle prolongé

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité du durvalumab administré à intervalle standard comparativement à intervalle prolongé ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus traitées par le durvalumab						
Intervention : Traitement par le durvalumab 20 mg/kg IV toutes les 4 semaines (intervalle prolongé)						
Comparaison : Traitement par le durvalumab 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines (intervalle standard)						
Paramètres de résultat	Intervalle prolongé VS intervalle standard	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Efficacité du traitement (SG, SSP, taux de contrôle de la maladie)	Aucune différence statistiquement significative des taux de SG, de SSP et de contrôle de maladie entre le durvalumab à intervalle standard et à intervalle prolongé	n = 277 participants (3 études)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 3 étude Plan d'étude : 1 ECRNA, 2 études de cohortes rétrospective Risque de biais : Modéré: - étude ouverte (1 ECRNA) - Suivi plus long pour le groupe à intervalle standard (1 étude de cohorte) - les participants traités par le durvalumab à intervalle prolongé avaient reçu au préalable le durvalumab administré toutes les 2 semaines, ce qui a pu introduire un biais de sélection (1 étude de cohorte) - Pas de comparaison des caractéristiques de base des participants selon les groupes (1 étude de cohorte) - Précision : Moyenne - Taille d'échantillon faible, puissance potentiellement insuffisante pour observer de faibles différences (1 ECRNA, 1 étude de cohortes) - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS) pour certains paramètres (3 études)	Faible
			Cohérence	Moyenne	Aucune différence statistiquement significative des taux de SG, de SSP et de contrôle de maladie entre le durvalumab à intervalle standard et à intervalle prolongé.	

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité du durvalumab administré à intervalle standard comparativement à intervalle prolongé ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus traitées par le durvalumab						
Intervention : Traitement par le durvalumab 20 mg/kg IV toutes les 4 semaines (intervalle prolongé)						
Comparaison : Traitement par le durvalumab 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines (intervalle standard)						
Paramètres de résultat	Intervalle prolongé VS intervalle standard	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
			Impact clinique de l'intervention	Moyenne	Les taux de SG et se SSP à 12 mois étaient de 85,9 à 88,4 % et 66,2 à 63,8 %, respectivement, selon les doses. Peu d'effectifs pour déterminer l'impact clinique de l'intervention (entre 1 et 3 participants qui ont observé un contrôle de la maladie selon les doses) dans 1 ECRNA.	
			Généralisabilité	Moyenne	Études effectuée au Canada, aux Pays-Bas et au Japon. Les personnes atteintes de maladie autoimmune étaient exclues de l'ECRNA. Les participants étaient atteints de plusieurs types de tumeurs solides avancées dans 1 ECRA et de CPNPC avancé dans les 2 études de cohortes.	
Effets indésirables	Aucune différence statistiquement significative des taux d'effets indésirables entre le durvalumab à intervalle standard et à intervalle prolongé.	n = 412 participants (4 études)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 4 études Plan d'étude : 1 ECRNA, 3 études de cohortes rétrospectives Risque de biais : Modéré: - étude ouverte (1 ECRNA) - Suivi plus long pour le groupe à intervalle standard (1 étude de cohorte) - les participants traités par le durvalumab à intervalle prolongé avaient reçu au préalable le durvalumab administré toutes les 2 semaines, ce qui a pu introduire un biais de sélection (2 étude de cohorte) - Les effets indésirables n'étaient pas rapportés de façon standard (3 études de cohorte) - Pas de comparaison des caractéristiques de base des participants selon les groupes (1 étude de cohorte) Précision : Moyenne - Taille d'échantillon faible, puissance potentiellement insuffisante pour observer de faibles différences (1 ECRNA, 2 études de cohortes) Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS) pour certains paramètres (4 études)	Faible
			Cohérence	Moyenne	Aucune différence statistiquement significative des taux d'effets indésirables entre le durvalumab à intervalle standard et à intervalle prolongé.	
			Impact clinique de l'intervention	Moyenne	Les effets indésirables liés au traitement sont fréquents peu importe la dose (55,8 à 100%), bien que les taux d'effets indésirables de grade 3 ou plus sont plus rares (7,1 à 15 %). Dans 1 ECRNA, les	

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité du durvalumab administré à intervalle standard comparativement à intervalle prolongé ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus traitées par le durvalumab						
Intervention : Traitement par le durvalumab 20 mg/kg IV toutes les 4 semaines (intervalle prolongé)						
Comparaison : Traitement par le durvalumab 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines (intervalle standard)						
Paramètres de résultat	Intervalle prolongé VS intervalle standard	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
					faibles effectifs ne permettent pas de tirer de conclusion quant au taux d'effets indésirables liés au traitement qui ont mené à l'arrêt de celui-ci (entre 1 et 3 participants ont présenté de tels effets selon les doses).	
			Généralisabilité	Moyenne	Études effectuée au Canada, aux Pays-Bas, en Inde et au Japon. Les personnes atteintes de maladie autoimmune étaient exclues de l'ECRNa. Les participants étaient atteints de plusieurs types de tumeurs solides avancées dans 1 ECRA et de CPNPC avancé dans les 3 études de cohortes.	

Tableau H-6a Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du nivolumab en monothérapie en fonction de l'intensité de la dose (0,1 mg/kg à 20 mg/kg) à toutes les 2 semaines

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité (taux de réponse, survie globale, survie sans progression) du nivolumab pour des doses faibles comparativement à des doses plus élevées ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus atteintes d'une des indications retenues traitées avec le nivolumab Intervention : Traitement par le nivolumab à faible dose (1 mg/kg) et à haute dose (10 à 20 mg/kg) Comparaison : Traitement par le nivolumab à dose standard (3 mg/kg)						
Paramètres de résultat	Dose faible (1 mg/kg) et dose élevée (10 mg/kg) VS dose standard (3 mg/kg)	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Taux de réponse objective	Aucune différence SS (2 ECRNA)	n = 276 (2 études)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 2 études Plan d'étude : ECRNA Risque de biais : Élevé : - Absence d'un groupe non-traité (ou avec autre traitement actif); - Études sans insu; - Comparaison entre les groupes selon les doses non présentée; - Commanditaire des études impliquées dans plusieurs étapes pour 1 ECRNA, justesse de la conduite éthique non précisée pour 1 ECRNA. Précision : faible - Taille d'échantillon modérée pour 1 ECRNA (16 à 130 par groupe de dose) et faible (de 3 à 6 pour 1 ECRNA) - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS) - Puissance statistique potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences	Faible
			Cohérence	Modérée	L'amplitude et la direction de l'effet sont généralement similaires entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est positif. Selon le type de cancer, l'amplitude de l'effet varie entre 6% et 41%	
			Généralisabilité	Modérée	- 1 ECRNA réalisées sur 13 sites en Amérique du Nord (États-Unis), mais l'autre est réalisée au Japon sur un seul site. - 1 ECRNA inclut des patients avec autres cancers que ceux pour lesquels le nivolumab est indiqué au Canada. - Patients avec maladies auto-immunes ou avec prise d'immunosuppresseurs exclus pour les 2 études.	
Taux de survie	Les données ne permettent pas de comparer l'effet des différentes doses de nivolumab en ce qui concerne les taux de survie sans progression ainsi que les taux de survie globale	n=259 (1 étude) ¹	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : ECRNA Risque de biais : Élevé : - Absence d'un groupe non-traité (ou avec autre traitement actif); - Étude sans insu; - Comparaison entre les groupes selon les doses non présentée; - Commanditaire de l'étude impliqué dans plusieurs étapes. Précision : faible - Taille d'échantillon faible (n=17 à 59 selon les groupes) et IC 95% larges - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS)	Insuffisant

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité (taux de réponse, survie globale, survie sans progression) du nivolumab pour des doses faibles comparativement à des doses plus élevées ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus atteintes d'une des indications retenues traitées avec le nivolumab						
Intervention : Traitement par le nivolumab à faible dose (1 mg/kg) et à haute dose (10 à 20 mg/kg)						
Comparaison : Traitement par le nivolumab à dose standard (3 mg/kg)						
Paramètres de résultat	Dose faible (1 mg/kg) et dose élevée (10 mg/kg) VS dose standard (3 mg/kg)	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
			Cohérence	s.o.	1 étude	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique semble positif et l'amplitude de l'effet varie de faible à élevée (11% à 67%).	
			Généralisabilité	Modérée	L'étude a été réalisée sur 13 sites aux États-Unis. Les patients avec maladies auto-immunes ou avec prise d'immunosuppresseurs ont été exclus.	
Durée de survie	Les données ne permettent pas de comparer l'effet des différentes doses de nivolumab en ce qui concerne les durées de survie sans progression et de survie globale	n = 235 (1 étude) ²	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : ECRNA Risque de biais : Élevé : - Absence d'un groupe non-traité (ou avec autre traitement actif); - Étude sans insu; - Comparaison entre les groupes selon les doses non présentée; - Commanditaire de l'étude impliqué dans plusieurs étapes. Précision : faible - Taille d'échantillon faible (n=16 à 35 selon les groupes); - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS)	Insuffisant
			Cohérence	s.o.	1 étude	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique semble nul et l'amplitude de l'effet varie de modérée (pour la SSP médiane) à élevée (pour la survie globale médiane)	
			Généralisabilité	Modérée	L'étude a été réalisée sur 13 sites aux États-Unis. Les patients avec maladies auto-immunes ou avec prise d'immunosuppresseurs ont été exclus.	

¹ Les patients de Gettinger 2018 sont déjà inclus dans Topalian 2012

² Les patients de McDermott 2015 sont déjà inclus dans Topalian 2019

Tableau H-6b Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité du nivolumab en monothérapie en fonction de l'intensité de la dose (0,1 mg/kg à 10 mg/kg) à toutes les 2 semaines

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'innocuité du nivolumab pour des doses faibles comparativement à des doses plus élevées ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus atteintes d'une des indications retenues traitées avec le nivolumab						
Intervention : Traitement par le nivolumab à faible dose (1 mg/kg) et à haute dose (10 à 20 mg/kg)						
Comparaison : Traitement par le nivolumab à dose standard (3 mg/kg)						
Paramètres de résultat	Dose faible (0,1 à 1 mg/kg) VS dose élevée (10 mg/kg)	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Taux d'effets indésirables liés au traitement	Aucune différence SS entre les doses	n = 309 ¹ (3 études)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 3 études Plan d'étude : ECRNA Risque de biais : Élevé : - Absence d'un groupe non-traité (ou avec autre traitement actif); - Études sans insu; - Comparaison entre les groupes selon les doses non présentée; - Commanditaire de l'étude impliqué dans plusieurs étapes pour 2 ECRNA, justesse de la conduite éthique non précisée pour 1 ECRNA. Précision : faible - Taille d'échantillon modérée pour 1 ECRNA (16 à 130 par groupe de dose) et faible (de 3 à 6 pour 1 ECRNA et de 6 à 13 pour 1 ECRNA). - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS)	Modéré
			Cohérence	Modérée	L'amplitude de l'effet est similaire pour 2 ECRNA, avec des taux élevés pour les effets indésirables de tous grades et des taux faibles pour les effets indésirables de grade 3 ou 4. La direction de l'effet est similaire entre les études	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique semble important, avec un taux d'effets indésirables variant de faible à élevé selon le type d'effets indésirables rapportés (liés à l'immunité, effets de grades 3 ou 4, effets de tous grades).	
			Généralisabilité	Modérée	Une étude a été réalisée sur 13 sites aux États-Unis. Une autre a été réalisée sur 46 sites répartis en Europe, en Amérique du Nord et en Asie. 1 étude inclut des patients avec autres cancers que ceux pour lesquels le nivolumab est indiqué au Canada. Toutes les études ont exclu les patients avec maladies auto-immunes ou prise d'immunosuppresseurs.	

¹ Les patients de McDermott 2015 et Gettinger 2015 sont ceux déjà inclus dans Topalian 2012

Tableau H-6c Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet du nivolumab en monothérapie en fonction de l'intensité de la dose (0,3 mg/kg à 10 mg/kg) à toutes les 3 semaines (2022)

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité pour des doses faibles comparativement à des doses plus élevées données aux 3 semaines ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus atteintes d'une des indications retenues traitées avec le nivolumab Intervention : Traitement par le nivolumab aux doses de 2 mg/kg ou 10 mg/kg à toutes les 3 semaines Comparaison : Traitement par le nivolumab à la dose de 0,3 mg/kg à toutes les 3 semaines						
Paramètres de résultat	Dose fixe (240 mg) VS dose standard (3 mg/kg)	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Efficacité du traitement (taux de réponse objective complète ou partielle, durée de survie sans progression et de survie globale)	L'efficacité semble similaire entre les différentes doses de nivolumab.	n = 168 (1 étude)	Qualité méthodologique	Moyenne	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : 1 ECRA Risque de biais : Modéré : - Absence d'un groupe non-traité (ou avec autre traitement actif); - Certains auteurs de l'étude employés de la compagnie pharmaceutique commercialisant le nivolumab Précision : Moyenne - Taille d'échantillon modérée (entre 54 et 60 participants par dose) - Aucune analyse statistique pour différencier l'innocuité entre les doses (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS)	Faible
			Cohérence	s.o.	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Moyenne	Le taux de réponse objective est de 20 à 22 % et la survie globale médiane est de 18,2 à 24,7 mois. La survie sans progression médiane varie entre 2,7 et 4,2 mois.	
			Généralisabilité	Faible	La population est limitée aux patients avec un adénocarcinome rénal métastatique préalablement traité et utilise un régime posologique qui n'est actuellement pas recommandé dans cette indication. Cette étude exclut les patients avec maladies auto-immunes ou avec prise d'immunosuppresseurs.	
Effets indésirables	Le taux d'effets indésirables semble similaire entre les deux doses de nivolumab Différence SS à l'avantage de la dose faible pour les effets de grade 3 ou 4 ou menant à l'arrêt du traitement.	n = 167 (1 étude)	Qualité méthodologique	Moyenne	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : 1 ECRA Risque de biais : Modéré : - Absence d'un groupe non-traité (ou avec autre traitement actif); - Certains auteurs de l'étude employés de la compagnie pharmaceutique commercialisant le nivolumab Précision : Moyenne - Taille d'échantillon modérée (entre 54 et 60 participants par dose) - Aucune analyse statistique pour différencier l'innocuité entre les doses (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS)	Faible
			Cohérence	s.o.	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Moyenne	Le taux d'effets indésirables tous grades varie entre 67 et 78 %, mais le taux d'effets de grade 3 ou 4 ou menant à l'arrêt du traitement varie entre 5 et 17 % ou 2 et 11 %, respectivement.	
			Généralisabilité	Faible	La population est limitée aux patients avec un adénocarcinome rénal métastatique préalablement traité et utilise un régime posologique qui n'est actuellement pas recommandé dans cette indication. Cette étude exclut les patients avec maladies auto-immunes ou avec prise d'immunosuppresseurs.	

Tableau H-6d Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet du nivolumab à dose fixe (240 mg) comparée à une dose selon le poids (3 mg/kg) (mise à jour : 2022)

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité d'une dose fixe (240 mg) de nivolumab comparativement à une dose selon le poids (3 mg/kg) ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus atteintes d'une des indications retenues traitées avec le nivolumab						
Intervention : Traitement par le nivolumab à dose fixe (240 mg)						
Comparaison : Traitement par le nivolumab à dose standard (3 mg/kg)						
Paramètres de résultat	Dose fixe (240 mg) VS dose standard (3 mg/kg)	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Efficacité du traitement (survie globale, survie sans progression taux de réponse partielle ou complète)	L'efficacité semble similaire entre les doses de nivolumab	n = 4094 participants (5 études, dont 3 de modélisation)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 5 études Plan d'étude : 3 études de modélisation mathématique, 1 étude de cohorte et 1 ECRNA Risque de biais : Élevé : - Absence de comparaison directe entre les deux régimes posologiques; - Résultats simulés en utilisant seulement certaines variables (possibilité que d'autres caractéristiques des participants aient pu influencer les résultats); - Comparaison entre les groupes selon les doses non présentée; - Auteurs de l'étude employés de la compagnie pharmaceutique commercialisant le nivolumab Précision : Faible - Modèles mathématiques : Taille d'échantillon adéquate (mais participants simulés). Pour les 2 autres études, faibles tailles d'échantillon, puissance probablement insuffisante pour détecter des différences, pas de calcul de puissance. - Modèles mathématiques : Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses.	Faible
			Cohérence	Moyenne	Les études montrent généralement une similarité entre l'efficacité des différentes doses. Par contre, les paramètres d'efficacité mesurés dans les études ne sont pas les mêmes, sauf pour le taux de réponse partielle dans 2 études.	
			Impact clinique de l'intervention	Moyen	La SSP varie entre 53 à 87,5% et le taux de réponse partielle, entre 10 et 45,5%.	
			Généralisabilité	Faible	Les études primaires sur lesquelles se basent les modèles sont faites chez des participants atteints de mélanome, de CPNPC ou d'un cancer rénal. Ces études n'incluent vraisemblablement pas les patients avec maladies auto-immunes ou avec prise d'immunosuppresseurs. Le modèle pharmacocinétique sur lequel se basent les modèles mathématiques ne semble pas avoir fait l'objet d'une validation externe. Pour les 2 autres études, peu généralisable à la population générale car 1 ECRNA en Chine, 1 étude de cohortes au Japon.	
Effets indésirables	Le taux d'effets indésirables semble similaire entre les deux doses de nivolumab	n = 4233 participants	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 5 étude Plan d'étude : 3 études de modélisation mathématique, 1 étude de cohorte et 1 ECRNA Risque de biais : Élevé :	

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité d'une dose fixe (240 mg) de nivolumab comparativement à une dose selon le poids (3 mg/kg) ?

Population : Personnes de 18 ans et plus atteintes d'une des indications retenues traitées avec le nivolumab

Intervention : Traitement par le nivolumab à dose fixe (240 mg)

Comparaison : Traitement par le nivolumab à dose standard (3 mg/kg)

Paramètres de résultat	Dose fixe (240 mg) VS dose standard (3 mg/kg)	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
		(5 études, dont 3 de modélisation)			- Absence de comparaison directe entre les deux régimes posologiques; - Résultats simulés en utilisant seulement certaines variables (possibilité que d'autres caractéristiques des participants aient pu influencer les résultats); - Comparaison entre les groupes selon les doses non présentée; - Auteurs de l'étude employés de la compagnie pharmaceutique commercialisant le nivolumab Précision : Faible - Modèles mathématiques : Taille d'échantillon adéquate (mais participants simulés) - Pour les 2 autres études, faibles tailles d'échantillon, puissance probablement insuffisante pour détecter des différences, pas de calcul de puissance. Modèles mathématiques :Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses.	Faible
			Cohérence	Élevée	Les études montrent toutes une similarité entre les taux d'effets indésirables des différentes doses.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Les taux d'effets indésirables variaient entre 50 à 80 % dans les deux études cliniques (ECRNA et étude de cohortes rétrospectives.	
			Généralisabilité	Faible	Les études primaires sur lesquelles se basent les modèles n'incluent vraisemblablement pas les patients avec maladies auto-immunes ou avec prise d'immunosuppresseurs. Le modèle pharmacocinétique sur lequel se basent les modèles mathématiques ne semble pas avoir fait l'objet d'une validation externe. Pour les 2 autres études, peu généralisable à la population générale car 1 ECRNA en Chine, 1 étude de cohortes au Japon.	

Tableau H-6e Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet de l'intervalle d'administration du nivolumab (toutes les 3 semaines comparativement à toutes les 2 semaines) (2022)

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité du nivolumab administré toutes les 3 semaines comparativement à toutes les 2 semaines ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus atteintes d'une des indications retenues traitées avec le nivolumab						
Intervention : Traitement par le nivolumab administré toutes les 3 semaines (intervalle prolongé)						
Comparaison : Traitement par le nivolumab administré toutes les 2 semaines (intervalle standard)						
Paramètres de résultat	Intervalle prolongé VS intervalle standard	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Efficacité du traitement (taux de réponse partielle ou complète, taux de contrôle de la maladie)	L'efficacité semble similaire entre les doses de nivolumab. Différence SS à l'avantage de la dose de l'intervalle prolongé pour la maladie stable.	n = 26 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : 1 ECRNA Risque de biais : Élevé : - Absence de randomisation, étude sans insu - Auteurs de l'étude employés de la compagnie pharmaceutique commercialisant le nivolumab Précision : Faible - Taille d'échantillon faible, 1 seul site, puissance probablement insuffisante pour détecter des différences, pas de calcul de puissance. - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses (calculées à posteriori par l'INESSS).	Faible
			Cohérence	s.o.	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Le taux de réponse objective est de 9 à 20 % alors que le taux de maladie progressive est de 36 à 60 %.	
			Généralisabilité	Faible	Peu généralisable à la population générale car faible échantillon et exclusivement chinoise.	
Effets indésirables	Les taux d'effets indésirables sont similaires	n = 26 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : 1 ECRNA Risque de biais : Élevé : - Absence de randomisation, étude sans insu - Auteurs de l'étude employés de la compagnie pharmaceutique commercialisant le nivolumab Précision : Faible - Taille d'échantillon faible, 1 seul site, puissance probablement insuffisante pour détecter des différences, pas de calcul de puissance. - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses (calculées à posteriori par l'INESSS).	Faible
			Cohérence	s.o.	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Le taux d'effets indésirables tous grades est de 80 et 82 %, mais le taux d'effets de grade 3 et 4 ou menant à l'arrêt du traitement est de 0 et 7 %.	
			Généralisabilité	Faible	Peu généralisable à la population générale car faible échantillon et exclusivement chinoise.	

Tableau H-6f Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet de l'intervalle d'administration du nivolumab (toutes les 4 semaines comparativement à toutes les 2 semaines) (mise à jour : 2022)

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité du nivolumab administré toutes les 4 semaines comparativement à toutes les 2 semaines ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus atteintes d'une des indications retenues traitées avec le nivolumab						
Intervention : Traitement par le nivolumab administré toutes les 4 semaines (intervalle prolongé)						
Comparaison : Traitement par le nivolumab administré toutes les 2 semaines (intervalle standard)						
Paramètres de résultat	Intervalle prolongé VS intervalle standard	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Efficacité du traitement (risque de décès, survie globale, survie sans progression taux de réponse partielle ou complète)	Les durées et taux de survie globale, de survie sans progression, de taux de réponse et les risques de décès sont similaires	n = 6338 participants (5 études, dont 4 de modélisation)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 5 études Plan d'étude : 4 études de modélisation mathématique, 1 étude de cohortes rétrospective Risque de biais : Élevé : - Modèles mathématiques : Résultats simulés en utilisant seulement certaines variables (possibilité que d'autres caractéristiques des participants aient pu influencer les résultats); Comparaison entre les groupes selon les doses non présentée; Auteurs de l'étude employés de la compagnie pharmaceutique commercialisant le nivolumab - Précision : Faible - Taille d'échantillon adéquate (mais participants simulés) - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses. - Étude de cohortes : faibles tailles d'échantillon, puissance probablement insuffisante pour détecter des différences, pas de calcul de puissance.	Faible
			Cohérence	Moyen	Les études montrent généralement une similarité entre l'efficacité des différentes doses, sauf pour l'étude de cohortes rétrospective qui montre une différence à l'avantage de l'intervalle prolongé pour la SSP et la SG.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact sur les durées et taux de survie globale, de survie sans progression, de taux de réponse et les risques de décès est positif.	
			Généralisabilité	Faible	Les études primaires sur lesquelles se basent les modèles n'incluent vraisemblablement pas les patients avec maladies auto-immunes ou avec prise d'immunosuppresseurs. Le modèle pharmacocinétique sur lequel se basent les modèles mathématiques ne semble pas avoir fait l'objet d'une validation externe. Étude de cohortes : faible généralisabilité à la population générale car étude dans 1 site aux Pays-Bas.	
Effets indésirables	Les taux d'effets indésirables sont similaires (4 études) Différence SS à l'avantage de l'intervalle prolongé (1 étude)	n = 7792 participants (5 études, dont 4 de modélisation)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 5 études Plan d'étude : 4 études de modélisation mathématique, 1 étude de cohortes rétrospective Risque de biais : Élevé : - Modèles mathématiques : Résultats simulés en utilisant seulement certaines variables (possibilité que d'autres caractéristiques des participants aient pu influencer les résultats) (1 étude);	

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité du nivolumab administré toutes les 4 semaines comparativement à toutes les 2 semaines ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus atteintes d'une des indications retenues traitées avec le nivolumab						
Intervention : Traitement par le nivolumab administré toutes les 4 semaines (intervalle prolongé)						
Comparaison : Traitement par le nivolumab administré toutes les 2 semaines (intervalle standard)						
Paramètres de résultat	Intervalle prolongé VS intervalle standard	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
					- Courte période d'exposition à la dose de 480 mg (1 étude) - Comparaison entre les groupes selon les doses non présentée (2 études); - Auteurs des études employés de la compagnie pharmaceutique commercialisant le nivolumab Précision : Faible - Taille d'échantillon faible (1 étude) - Étude de cohortes : faibles tailles d'échantillon, puissance probablement insuffisante pour détecter des différences, pas de calcul de puissance.	Faible
			Cohérence	Élevée	Les 5 études montrent des taux d'effets indésirables similaires, bien qu'une étude de modélisation montre un taux d'effets indésirables sérieux prédits plus faible avec l'intervalle prolongé comparativement à l'intervalle standard.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique semble important, avec un taux d'effets indésirables variant de faible à élevé selon le type d'effets indésirables rapportés	
			Généralisabilité	Faible	Les études primaires sur lesquelles se basent les modèles n'incluent vraisemblablement pas les patients avec maladies auto-immunes ou avec prise d'immunosuppresseurs. Le modèle pharmacocinétique sur lequel se basent les modèles mathématiques ne semble pas avoir fait l'objet d'une validation externe. Étude de cohortes : faible généralisabilité à la population générale car étude dans 1 site aux Pays-Bas.	

Tableau H-7a Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du pembrolizumab en monothérapie en fonction de l'intensité de la dose (2 mg/kg à 10 mg/kg) à toutes les 3 semaines

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab pour des doses élevées comparativement aux doses standard ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus atteintes d'une des indications retenues traitées avec le pembrolizumab						
Intervention : Traitement par le pembrolizumab à haute dose (10 mg/kg)						
Comparaison : Traitement par le pembrolizumab à dose standard (2 mg/kg)						
Paramètres de résultat	Dose élevée (10 mg/kg) VS dose standard (2 mg/kg)	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Taux de réponse objective	Aucune différence SS (2 ECRA et 1 étude à devis ouvert comportant 6 publications)	n = 1169 (3 études) ¹	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 3 études Plan d'étude : ECRA et étude à devis ouvert (répartition en partie aléatoire et en partie non aléatoire) Risque de biais : Élevé : - Absence d'un groupe non-traité (ou avec autre traitement actif) (2 ECRA et 1 étude à devis ouvert); - Études sans insu (2 ECRA, 1 étude à devis ouvert); - Comparaison entre les groupes selon les doses non présentée (3 publications de l'étude à devis ouvert); - Commanditaire de l'étude impliqué dans plusieurs étapes pour (toutes les études) Précision : Moyenne - Taille d'échantillon faible pour 4 publications de l'étude à devis ouvert et 1 ECRA avec puissance statistique potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences; adéquate pour les autres études; - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses pour 2 ECRA et 5 publications de l'étude à devis ouvert (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS)	Modéré
			Cohérence	Élevée	L'amplitude et la direction de l'effet sont similaires entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique semble positif avec une amplitude modérée.	
			Généralisabilité	Modérée	Les études ont toutes été réalisées dans plusieurs centres répartis dans plusieurs pays d'Amérique du Nord, d'Europe et d'Asie. 1 ECRA et certaines cohortes de l'étude à devis ouvert incluait des patients avec mélanome et 2 ECRA et certaines cohortes de l'étude à devis ouvert incluait des patients avec CPNPC. Les patients avec maladies auto-immunes ou avec prise d'immunosuppresseurs ont été exclus.	
Taux de survie	Taux de survie globale : Similaires entre les doses à 12 mois (1 étude à devis ouvert) et à 2 ans (1 ECRA) en mélanome Taux de survie sans progression : Similaires entre les doses à 24 semaines (1 étude à devis ouvert), à	n=863 (3 études) ²	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 3 études Plan d'étude : ECRA, étude à devis ouvert (répartition en partie aléatoire et en partie non aléatoire) Risque de biais : Élevé - Absence d'un groupe non-traité (ou avec autre traitement actif) (1 étude à devis ouvert); - Études sans insu (1 ECRA, 1 étude à devis ouvert); - Comparaison entre les groupes selon les doses non présentée (1 publication de l'étude à devis ouvert); - Commanditaire de l'étude impliqué dans plusieurs étapes pour toutes les études. Précision : Moyenne	Modérée

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab pour des doses élevées comparativement aux doses standard ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus atteintes d'une des indications retenues traitées avec le pembrolizumab						
Intervention : Traitement par le pembrolizumab à haute dose (10 mg/kg)						
Comparaison : Traitement par le pembrolizumab à dose standard (2 mg/kg)						
Paramètres de résultat	Dose élevée (10 mg/kg) VS dose standard (2 mg/kg)	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
	12 mois (1 étude à devis ouvert) et à 2 ans (1 ECRA) en mélanome Aucune différence SS à 9 mois (1 ECRA)				- Taille d'échantillon adéquate pour toutes les études sauf 1 ECRA avec puissance potentiellement insuffisance pour détecter faibles différences entre les groupes - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses pour une publication de 2 ECRA et 1 étude à devis ouvert (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS)	
			Cohérence	Modérée	L'amplitude de l'effet varie selon les études de modérée à élevée, mais les taux de survie sont mesurés à différents moments (entre 24 semaines et 2 ans). La direction de l'effet est la même entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique semble positif avec une amplitude moyenne à élevée.	
			Généralisabilité	Modérée	Les études ont toutes été réalisées dans plusieurs centres répartis dans plusieurs pays d'Amérique du Nord et d'Europe et d'Asie. Toutes les études ont été faites chez des patients avec mélanome, sauf un ECRA chez des patients avec CPNPC. Les patients avec maladies auto-immunes ou avec prise d'immunosuppresseurs ont été exclus.	
Durée de survie ou de réponse	Survie globale (SG): Aucune différence SS (2 ECRA) SG similaires entre les doses (1 étude à devis ouvert) Survie sans progression (SSP): SSP similaires entre les doses (1 étude à devis ouvert et 2 ECRA) Durée de la réponse similaire entre les doses (1 étude à devis ouvert et 1 ECRA)	n = 1543 (4 études) ²	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 4 études Plan d'étude : ECRA, étude à devis ouvert (répartition en partie aléatoire et en partie non aléatoire) Risque de biais : Élevé Absence d'un groupe non-traité (ou avec autre traitement actif) (1 étude à devis ouvert); - Études sans insu (1 ECRA, 1 étude à devis ouvert); - Comparaison entre les groupes selon les doses non présentée pour 1 des publications de l'étude à devis ouvert; - Commanditaire de l'étude impliqué dans plusieurs étapes pour toutes les études. Précision : Moyenne - Taille d'échantillon adéquate pour toutes les études sauf 1 publication de l'étude à devis ouvert et 1 ECRA; avec seulement 13 à 22 patients dans le groupe de doses standard. - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses pour l'étude à devis ouvert, une publication d'1 ECRA et un ECRA (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS)	Modéré
			Cohérence	Élevée	L'amplitude et la direction de l'effet sont similaires entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique semble positif avec une amplitude moyenne (pour la SSP) à élevée (pour la SG).	
			Généralisabilité	Modérée	Les études ont toutes été réalisées dans plusieurs centres répartis dans plusieurs pays d'Amérique du Nord et d'Europe et d'Asie. 2 ECRA effectué chez patients avec CPNPC et 1 ECRA et 1 étude à devis ouvert effectués chez patients avec mélanome.	

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab pour des doses élevées comparativement aux doses standard ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus atteintes d'une des indications retenues traitées avec le pembrolizumab						
Intervention : Traitement par le pembrolizumab à haute dose (10 mg/kg)						
Comparaison : Traitement par le pembrolizumab à dose standard (2 mg/kg)						
Paramètres de résultat	Dose élevée (10 mg/kg) VS dose standard (2 mg/kg)	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
					Les patients avec maladies auto-immunes ou avec prise d'immunosuppresseurs ont été exclus.	
Taux d'effets indésirables	Aucune différence SS (4 ECRA dont 1 comportant 2 publications, 1 étude à devis ouvert comportant 4 publications, 1 ECRNA et 1 étude de cohortes rétrospectives)	n = 1776 (7 études) ²	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 7 études Plan d'étude : ECRA, ECRNA. étude de cohortes rétrospectives, étude à devis ouvert (répartition en partie aléatoire et en partie non aléatoire) Risque de biais : Élevé Absence d'un groupe non-traité (ou avec autre traitement actif) (1 étude à devis ouvert); - Études sans insu (3 ECRA, 1 étude à devis ouvert); - Comparaison entre les groupes selon les doses non présentée pour 1 des publications de l'étude à devis ouvert; - Commanditaire de l'étude impliqué dans plusieurs étapes pour toutes les études. Précision : Moyenne - Taille d'échantillon adéquate pour toutes les études sauf 1 publication de l'étude à devis ouvert, 1 étude de cohortes rétrospectives, 1 ECRNA; avec seulement 3 patients dans chaque groupe et 1 ECRA avec 13 et 14 patients dans chaque groupe. Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses pour l'étude à devis ouvert, une publication d'1 ECRA et un ECRA (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS)	Modéré
			Cohérence	Élevée	Le taux d'effets indésirables de tous grades est similaire entre les groupes et entre les différentes études, tout comme le taux d'effets indésirables de grade 3 ou plus, à l'exception d'un ECRA pour lequel le pembrolizumab était combiné à la chimiothérapie.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	Le taux d'effets indésirables de tout grade est élevé (60 % à 100 % selon les études), mais le taux d'effets indésirables de grade 3 ou plus est faible (0 % à 18 % selon les études).	
			Généralisabilité	Modérée	Les études ont toutes été réalisées dans plusieurs centres répartis dans plusieurs pays d'Amérique du Nord et d'Europe et d'Asie. 3 ECRA effectués chez patients avec CPNPC et 1 ECRA effectué chez patient avec mélanome, 1 étude à devis ouvert effectués chez patients avec mélanome ou CPNPC. Dans toute la population, seuls 18 patients représentent des cancers autres que le mélanome ou le CPNPC. Les patients avec maladies auto-immunes ou avec prise d'immunosuppresseurs ont été exclus.	

1 Les patients de l'étude de Garon incluent ceux de Hui; ceux de Ribas 2016 incluent ceux de Robert et de Hamid 2013.

2 Les patients de l'étude de Hamid 2017 incluent ceux de Ribas 2015 ; ceux de Ribas 2016 incluent ceux de l'étude de Robert.

Tableau H-7b Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité et l'innocuité d'une dose fixe de pembrolizumab comparativement à une dose calculée selon le poids à toutes les 3 semaines

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab pour une dose fixe comparativement à une dose calculée selon le poids ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus atteintes d'une des indications retenues traitées avec le pembrolizumab						
Intervention : Traitement par le pembrolizumab à dose fixe (200 mg)						
Comparaison : Traitement par le pembrolizumab à dose calculée selon le poids (2 mg/kg)						
Paramètres de résultat	Dose fixe (200 mg) VS dose selon le poids (2 mg/kg)	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Efficacité	La SSP est similaire entre le pembrolizumab donné à dose fixe ou à une dose calculée selon le poids. Les taux de SSP à 6 mois, de SG à 12 mois et de réponse objective globale semblent plus élevés avec le pembrolizumab à dose fixe qu'avec le pembrolizumab à dose calculée selon le poids.	n = 29 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : ECRA Risque de biais : Modéré - Étude sans insu - Peu de détails sur les tests statistiques utilisés Précision : Moyenne - Taille d'échantillon faible avec puissance statistique potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences. - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses pour certains résultats d'efficacité et d'innocuité (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS)	Insuffisant
			Cohérence	s.o.	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	La SSP est de 2,1 mois (IC 95 % : 1,3 – 6,4) pour la dose de 200 mg et de 2,1 mois (IC 95 % : 2,0 – 4,2) pour la dose de 2 mg/kg. Le taux de SSP à 6 mois et de SG à 12 mois semblait plus élevé chez les personnes qui ont reçu la dose fixe (34,3 % versus 14,3 % et 57,1 % versus 71,4 %, respectivement), tout comme le taux de réponse objective globale (20 % (IC 95 % : 4,3 – 48,1) et 0 % (IC 95 % : 0 – 23,2), respectivement). Toutefois, pour tous les résultats d'efficacité de l'étude, aucune statistique n'a pu être calculée	
			Généralisabilité	Faible	Une étude réalisée sur une population chinoise et effectuée chez des patients avec CPNPC. Les patients avec prise d'immunosuppresseurs ont été exclus.	
Taux d'effets indésirables liés au traitement	Aucune différence SS entre le pembrolizumab à dose fixe et à dose calculée selon le poids.	n = 29 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : ECRA Risque de biais : Modéré - Étude sans insu - Peu de détails sur les tests statistiques utilisés Précision : Moyenne - Taille d'échantillon faible avec puissance statistique potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences. - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses pour certains résultats d'efficacité et d'innocuité (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS)	Faible
			Cohérence	s.o.	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	La fréquence des effets indésirables liés au traitement de tous grade variait entre 53 et 79 %, alors que ceux de grade 3 ou plus étaient observés dans une moindre mesure chez 0 à 20 % des participants.	

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab pour une dose fixe comparativement à une dose calculée selon le poids ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus atteintes d'une des indications retenues traitées avec le pembrolizumab						
Intervention : Traitement par le pembrolizumab à dose fixe (200 mg)						
Comparaison : Traitement par le pembrolizumab à dose calculée selon le poids (2 mg/kg)						
Paramètres de résultat	Dose fixe (200 mg) VS dose selon le poids (2 mg/kg)	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
			Généralisabilité	Faible	Une étude réalisée sur une population chinoise et effectuée chez des patients avec CPNPC. Les patients avec prise d'immunosuppresseurs ont été exclus.	

Tableau H-7c Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab administré à intervalle standard comparativement à intervalle prolongé

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab administré à intervalle standard comparativement à intervalle prolongé?						
Population : Personnes de 18 ans et plus atteintes d'une des indications retenues traitées avec le pembrolizumab						
Intervention : Traitement par le pembrolizumab à intervalle prolongé (toutes les 6 semaines)						
Comparaison : Traitement par le pembrolizumab à intervalle standard (toutes les 3 semaines)						
Paramètres de résultat	Intervalle prolongé VS intervalle standard	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Efficacité	Aucune conclusion possible quant à l'efficacité du pembrolizumab administré à intervalle prolongé comparativement au pembrolizumab administrée à intervalle standard.	n = 70 (1 étude)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : étude de cohortes rétrospective Risque de biais : Élevé - Pas de présentation des caractéristiques de base des participants selon la modalité posologique utilisée pour le pembrolizumab. - les participants ont tous reçu le pembrolizumab à intervalle standard avant de passer à un intervalle prolongé, ce qui a pu introduire un biais de sélection. - es effets indésirables ont été identifiés selon les mentions présentes dans les dossiers, ce qui peut causer un biais dans les résultats. Précision : Moyenne - Intervalles de confiance très larges sur les valeurs rapportées - Taille d'échantillon faible avec puissance statistique potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences. - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses pour les résultats d'efficacité.	Insuffisant
			Cohérence	s.o.	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	La survie sans progression médiane était de 118 semaines (IC 95 % : 50 à l'infini) pour les groupe traité par un intervalle standard, comparativement à 152 semaines (IC 95 % : 102 à l'infini) pour le groupe traité par un intervalle prolongé. La survie globale médiane n'a pas été atteinte pour le groupe traité toutes les 6 semaines et était	

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab administré à intervalle standard comparativement à intervalle prolongé?						
Population : Personnes de 18 ans et plus atteintes d'une des indications retenues traitées avec le pembrolizumab						
Intervention : Traitement par le pembrolizumab à intervalle prolongé (toutes les 6 semaines)						
Comparaison : Traitement par le pembrolizumab à intervalle standard (toutes les 3 semaines)						
Paramètres de résultat	Intervalle prolongé VS intervalle standard	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
					de 189 semaines (IC 95% 121 à l'infini) pour le groupe traité toutes les 3 semaines. Toutefois, aucune statistique n'a pu être calculée et rend la comparaison entre les groupes difficiles.	
			Généralisabilité	Faible	Une étude réalisée sur un site aux Pays-Bas chez des patients avec CPNPC.	
Taux d'effets indésirables liés au traitement	Aucune différence statistiquement significative entre le pembrolizumab administré à intervalle prolongé comparativement au pembrolizumab administrée à intervalle standard.	n = 264 (2 études)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 2 études Plan d'étude : étude de cohortes rétrospective Risque de biais : Élevé - Pas de présentation des caractéristiques de base des participants selon la modalité posologique utilisée pour le pembrolizumab dans 1 étude - les participants ont tous reçu le pembrolizumab à intervalle standard avant de passer à un intervalle prolongé, ce qui a pu introduire un biais de sélection. - es effets indésirables ont été identifiés selon les mentions présentes dans les dossiers, ce qui peut causer un biais dans les résultats. Précision : Moyenne - Intervalles de confiance très larges sur les valeurs rapportées - Taille d'échantillon faible avec puissance statistique potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences. - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses pour les résultats d'innocuité dans 1 étude (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS)	Faible
			Cohérence	Modérée	Les 2 études ne montrent pas de différence SS concernant l'innocuité du pembrolizumab à intervalle prolongé VS à intervalle standard.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	Dans une étude, l'incidence d'effets indésirables liés à l'immunité était de 3,32 à 4,09 et de 0,68 à 0,77 par 100 patients-mois, respectivement pour les effets tous grades et ceux de grades 3 à 5. Dans une autre étude, le traitement a été interrompu à cause d'effets indésirables chez 20 à 28 % des participants.	
			Généralisabilité	Modérée	Une étude réalisée sur un site aux Pays-Bas et une autre au Royaume-Uni. Les deux études incluaient des patients avec CPNPC, mais une a de plus inclus des personnes avec mélanome ou carcinome urothélial.	

ANNEXE I

Appréciation de l'ensemble de la preuve

Tableau I-1 Critères décisionnels pour l'appréciation de la valeur de l'ensemble de la preuve

Critères décisionnels	Définitions
Énoncé et niveau de preuve scientifique	▪ Constats issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que la qualité globale
Aspects cliniques, épidémiologiques et organisationnels	▪ Aspects jugés importants dans le processus décisionnel menant aux recommandations : histoire naturelle de la maladie ou de la condition, gravité de la maladie ou de la condition, prévalence, traitements alternatifs disponibles et jugés efficaces, etc.
Applicabilité de l'intervention	▪ Appréciation de la pertinence des constats issus de la preuve scientifique pour le système de santé ou le contexte clinique dans lequel les recommandations seront implantées. ▪ Appréciation de la possibilité d'application de l'intervention proposée (barrières et facteurs facilitants). ▪ Appréciation de la capacité d'application de l'intervention proposée (ressources disponibles). ▪ Conformité aux valeurs et normes sociétales et aux lois et réglementations.
Acceptabilité	▪ Accessibilité de l'intervention proposée (géographique, organisationnelle, économique, socioculturel) ▪ Commodités d'administration de l'intervention proposée. ▪ Attentes, préférences et valeurs des patients, des usagers ou des proches d'usagers pour les effets, les risques et les coûts de l'intervention. ▪ Préférences et valeurs des intervenants du système de la santé et des services sociaux pour les modalités cliniques et de pratique pour l'administration de l'intervention.
Impacts potentiels de la mise en oeuvre	▪ Impacts de l'application des interventions sur la population cible; les pratiques; l'organisation des soins et de services et les ressources.

Tableau I-2 Critères décisionnels pour l'appréciation de la valeur de l'ensemble de la preuve concernant la posologie du nivolumab (combiné ou non à l'ipilimumab) (2020)

Critères décisionnels	Définitions
Énoncé et niveau de preuve scientifique	▪ Comparaison de l'effet du nivolumab à des doses de 1 à 10 mg/kg - Le taux de réponse objective est similaire entre les doses faibles (1 mg/kg) et les doses plus élevées (3 à 10 mg/kg) de nivolumab chez les personnes atteintes d'un mélanome, d'un CPNPC ou d'un cancer rénal (<i>Niveau de preuve faible</i>); - Le taux d'effets indésirables est similaire entre les doses de nivolumab chez les personnes atteintes d'un mélanome, d'un CPNPC ou d'un cancer rénal ou d'un CHC (<i>Niveau de preuve modéré</i>); - Les données ne permettent pas de comparer l'effet des différentes doses de nivolumab en ce qui concerne les taux et durée de survie sans progression ainsi que les taux et durée de survie globale (<i>Niveau de preuve insuffisant</i>); - Les données ne permettent pas de comparer l'efficacité et l'innocuité des différentes doses de nivolumab chez les personnes atteintes d'un cancer de la tête et du cou, ou d'un lymphome hodgkinien classique (<i>Niveau de preuve insuffisant</i>). ▪ Effet d'une dose fixe (240 mg) comparée à une dose selon le poids (3 mg/kg) - Le taux de survie globale semble similaire entre les doses de nivolumab de 240 mg et de 3 mg/kg administrées toutes les 2 semaines chez les personnes atteintes d'un mélanome, d'un CPNPC ou d'un cancer rénal (<i>Niveau de preuve faible</i>); - Le taux d'effets indésirables menant à l'arrêt du médicament ou au décès est similaire entre les doses de nivolumab de 240 mg et de 3 mg/kg administrées toutes les 2 semaines chez les personnes atteintes d'un mélanome, d'un CPNPC ou d'un cancer rénal. (<i>Niveau de preuve faible</i>); - Les données ne permettent pas de déterminer l'efficacité et l'innocuité des doses de nivolumab de 240 mg toutes les 2 semaines comparativement à celle 3 mg/kg toutes les 2 semaines chez les personnes atteintes d'un cancer de la tête et du cou, d'un carcinome hépatocellulaire ou d'un lymphome hodgkinien classique (<i>Niveau de preuve insuffisant</i>). ▪ Effet de l'intervalle d'administration (toutes les 4 semaines comparativement à toutes les 2 semaines) - Les taux d'effets indésirables sont similaires entre le nivolumab donné à 480 mg toutes les 4 semaines et le nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines (<i>Niveau de preuve faible</i>); - La survie globale semble similaire entre les patients recevant le nivolumab à 480 mg toutes les 4 semaines et ceux recevant le nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines chez les personnes atteintes de mélanome, de CPNPC ou de cancer rénal (<i>Niveau de preuve faible</i>); - Les données ne permettent pas de déterminer l'efficacité du nivolumab à 480 mg toutes les 4 semaines comparativement au nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines chez les personnes atteintes de cancer de la tête et du cou, de carcinome hépatocellulaire ou de lymphome hodgkinien classique (<i>Niveau de preuve insuffisant</i>). ▪ La recherche de la littérature n'a pas permis de recenser de publications qui ont évalué l'effet de différentes posologies de nivolumab en combinaison avec l'ipilimumab.
Aspects cliniques, épidémiologiques et organisationnels	▪ Aspects pharmacocinétiques - Dans l'étude de Yamamoto et ses collaborateurs, le paramètre de concentration maximale après la première dose (C_{max}1) augmente de façon presque proportionnelle à la dose pour des doses comprises entre 1, 3 et 10 mg/kg de nivolumab administré aux 2 semaines. Le temps pour observer une concentration maximale de nivolumab (t_{max}) semble similaire entre les doses de 1, 3 et 10 mg/kg, mais il est plus élevé à une dose de 20 mg/kg. La demi-vie d'élimination (t_{1/2}) était aussi similaire pour les doses de 1 et 3 mg/kg mais plus élevée pour des doses atteignant 10 et 20 mg/kg. - Les aires sous la courbe (ASC) semblent augmenter de façon pratiquement proportionnelle à la dose [Ogunbenro <i>et al.</i>, 2018; Yamamoto <i>et al.</i>, 2017].

Critères décisionnels	Définitions
	- Selon les études de modélisation mathématiques retenues, les valeurs de concentrations minimales après la première dose et à l'équilibre (Cmin1, Cminss, respectivement) et de concentration moyenne et maximale à l'équilibre (Cavgss et Cmaxss, respectivement) devraient être similaires entre les doses de 3 mg/kg et de 240 mg de nivolumab administrées toutes les 2 semaines (Zhao, Long, Ogungbenro, Zhao 2020). - Les valeurs de concentrations maximales après la première dose et à l'équilibre (Cmax1, Cmaxss, respectivement) sont plus élevées avec une dose de 480 mg aux 4 semaines qu'avec une dose de 240 mg aux 2 semaines. - Les valeurs de concentration moyenne à l'équilibre (Cavgss) semblent similaires entre les doses de 240 mg aux 2 semaines et de 480 mg aux 4 semaines. ▪ Aspects épidémiologiques - Le poids moyen des patients traités en oncologie dans les CHU du Québec est de 72,5 kg [PGTM, 2018a]. ▪ Aspects cliniques - Les guides de l'ACMTS et du PGTM sont en faveur d'une approche qui utilise une dose calculée selon le poids avec la dose fixe comme dose maximale pour le nivolumab. Le PGTM a aussi conclu que la dose de nivolumab de 6 mg/kg jusqu'à un maximum de 480 mg toutes les 4 semaines constituait une extrapolation raisonnable, en se basant sur les données pharmacologiques disponibles pour la dose de 3 mg/kg. - Les doses de nivolumab proposées dans le guide du PGTM sont déjà fréquemment utilisées en clinique au Québec [données expérientielles du comité consultatif]. - Bien que les comparaisons entre posologies aient été effectuées pour certaines indications seulement, il est fort probable que de nouvelles études comparant les doses dans les autres cancers ne seront pas faites. De plus, le mécanisme d'action du médicament n'est pas au niveau tumoral, mais plutôt au niveau des récepteurs PD-1 des lymphocytes [données expérientielles du comité consultatif]. - La plupart des membres auraient moins tendance à donner une dose aux 4 semaines aux patients avec contexte immun particulier (maladie autoimmune préexistante, greffés d'organes solides ou greffés de moëlle osseuse). En effet, une fois que la dose est donnée, l'effet du médicament peut prendre longtemps à s'estomper puisque la demi-vie est longue. Il est avantageux de voir ces patients plus souvent au centre de traitement, surtout en début de traitement, le temps de s'assurer de la tolérabilité du médicament. Il a été mentionné par un membre qu'il peut être alors adéquat de tenter 2 ou 3 mois de traitement à dose standard avant de passer à doses plus espacées, mais ceci pourrait être au choix du médecin [données expérientielles du comité consultatif]. - Les patients ayant cessé un traitement antérieur à cause d'effets indésirables puis devant reprendre le traitement sont une catégorie de patients potentiellement plus à risque d'effets indésirables et devraient débuter avec une dose standard. Il en va de même pour les patients qui auraient moins de capacité à endurer les effets indésirables [données expérientielles du comité consultatif]. - Les patients obèses auraient une exposition similaire au nivolumab. Ce médicament ne serait pas beaucoup distribué dans les graisses [données expérientielles du comité consultatif]. ▪ Aspects organisationnels - Plusieurs cliniques d'oncologie regroupent les patients recevant du nivolumab lors d'une journée dédiée à l'immunothérapie. Les traitements sont préparés par exemple le dimanche pour le lundi. Ceci permet de préparer les traitements en série, ce qui mène à une plus grande économie puisque les pertes de médicaments sont limitées. [données expérientielles du comité consultatif]. - Le GPC du PGTM sur le nivolumab mentionne que l'intervalle posologique aux quatre semaines est avantageux par rapport au régime standard administré aux deux semaines puisqu'il pourrait permettre de désengorger les cliniques d'oncologie en plus d'être moins exigeant pour les patients

Critères décisionnels	Définitions
Applicabilité (mise en œuvre)	Applicable ▪ Pertinence des constats issus de la preuve scientifique pour le système de santé ou le contexte clinique: pertinent. ▪ Possibilité d'application de l'intervention proposée <u>Barrières potentielles :</u> - La préparation de doses selon le poids, afin de limiter le gaspillage de fioles entamées, devra considérer les stabilités des vials après unidoses. Pour le nivolumab, la monographie mentionne de jeter toute quantité restante dans le vial. - La compagnie pharmaceutique avait mentionné qu'une dose fixe permettrait de réduire le nombre d'erreurs de calcul, diminuerait le temps de préparation et le risque d'infections. Toutefois, le temps de préparation n'est pas différent selon la dose et ne justifierait certainement pas le coût plus élevé de donner une dose fixe pour la plupart des patients [données expérientielles du comité consultatif]. Concernant le risque d'erreur, les membres du comité ont mentionné que dans certains hôpitaux, la dose est calculée automatiquement selon le poids du patient. De plus, il ne s'agit pas d'un calcul complexe et les doses sont toujours contre-vérifiées par le pharmacien. Certains logiciels limitent la dose pouvant être donnée à la dose fixe, ce qui constitue en quelque sorte un filet de sécurité. Concernant le risque moindre d'infection ou de contamination lié aux doses fixes, certains membres ont mentionné à cet effet qu'avec l'utilisation de doses selon le poids, le septum d'une fiole est piqué au maximum deux fois. Ainsi, le risque de ces préparations faites sous hotte stérile n'est pas significativement plus important pour une dose selon le poids comparativement à une dose fixe. <u>Facteurs facilitants :</u> - Les différentes modalités posologiques requièrent le même temps d'administration au patient. - Les membres du comité consultatif soulignent que pour certaines populations (p.ex. : patients avec maladies autoimmunes préexistantes, greffés d'organes solides ou patients avec greffe de moëlle osseuse, personnes ayant déjà cessé le traitement pour cause d'effets indésirables ou ayant une capacité moindre à supporter les effets indésirables), il pourrait être prudent de débiter le traitement à intervalle régulier avant de passer à un intervalle prolongé, et ce pendant quelques mois. Il a aussi été souligné qu'en début de traitement, surtout lors d'administration à intervalle prolongé, le suivi devrait être plus fréquent pour les effets indésirables, la non-réponse et l'hyperprogression. ▪ Conformité aux valeurs et normes sociétales et aux lois et réglementations : conforme
Acceptabilité	Acceptable ▪ Accessibilité : les différentes modalités posologiques sont aussi accessibles l'une que l'autre. ▪ Commodités d'administration de l'intervention proposée : l'administration des différentes modalités posologiques n'est pas différente (30 minutes de temps de perfusion peu importe la dose) ▪ Attentes, préférences et valeurs des patients ou du personnel soignant : - Plusieurs avantages sont liés à l'administration de doses à intervalles prolongés. En plus de se rendre moins fréquemment en clinique, les patients ont moins de frais de stationnement à payer, ce qui est très apprécié. De plus, les doses à intervalles prolongés permettent de faire moins de prises de sang. Les prises de sang sont habituellement effectuées jusqu'à une semaine avant la date du prochain traitement [données expérientielles du comité consultatif].
Impacts potentiels de la mise en œuvre	Si la posologie du nivolumab en monothérapie est une dose selon le poids avec dose fixe comme dose maximale : ▪ Diminution probable de la quantité de nivolumab utilisée Si le nivolumab en monothérapie est donné à intervalle prolongé : ▪ Diminution probable du nombre de test effectués avant l'administration du médicament.

Critères décisionnels	Définitions
Décision consensuelle	La posologie du nivolumab en monothérapie (pour toutes les indications) est : 3 mg/kg (jusqu'à un maximum de 240 mg) IV toutes les 2 semaines OU 6 mg/kg (jusqu'à un maximum de 480 mg) IV toutes les 4 semaines (La première dose donnée toutes les 4 semaines doit être administrée 2 semaines après la dernière dose donnée toutes les 2 semaines. Si retour vers une dose donnée toutes les 2 semaines, attendre 4 semaines avant d'administrer la prochaine dose). La posologie du nivolumab en combinaison avec l'ipilimumab (adénocarcinome rénal métastatique) : Nivolumab en association (pour les 4 premières doses) : nivolumab 3 mg/kg (jusqu'à un maximum de 240 mg) IV puis ipilimumab 1 mg/kg IV (le même jour) toutes les 3 semaines PUIS nivolumab en monothérapie (La dose administrée toutes les 2 semaines est donnée 3 semaines après la dernière dose de l'association nivolumab et ipilimumab. La dose administrée toutes les 4 semaines est donnée 6 semaines après la dernière dose de l'association nivolumab et ipilimumab) La posologie du nivolumab en combinaison avec l'ipilimumab (mélanome non résecable ou métastatique) : Nivolumab en association (pour les 4 premières doses) : nivolumab 1 mg/kg IV puis ipilimumab 3 mg/kg IV (le même jour) toutes les 3 semaines PUIS nivolumab en monothérapie (La dose administrée toutes les 2 semaines est donnée 3 semaines après la dernière dose de l'association nivolumab et ipilimumab. La dose administrée toutes les 4 semaines est donnée 6 semaines après la dernière dose de l'association nivolumab et ipilimumab)

Tableau I-3 Critères décisionnels pour l'appréciation de la valeur de l'ensemble de la preuve concernant la posologie du pembrolizumab (2020)

Critères décisionnels	Définitions
Énoncé et niveau de preuve scientifique	▪ Comparaison de l'effet du pembrolizumab à des doses de 2 à 10 mg/kg - Le taux de réponse objective est similaire entre les doses de pembrolizumab de 2 mg/kg et de 10 mg/kg administrées toutes les 3 semaines chez les personnes atteintes de mélanome ou de CPNPC (Niveau de preuve modéré); - Les taux de survie sans progression et de survie globale sont similaires entre les doses de pembrolizumab de 2 mg/kg et de 10 mg/kg administrées toutes les 3 semaines chez les personnes atteintes de mélanome (Niveau de preuve modéré); - Les données ne permettent pas de déterminer l'effet de doses plus faibles ou plus élevées de pembrolizumab comparativement à la dose de 2 mg/kg administrée toutes les 3 semaines en ce qui concerne les taux de survie globale et sans progression chez les personnes atteintes de CPNPC (Niveau de preuve insuffisant); - Les durées de survie globale et sans progression sont similaires entre les doses de pembrolizumab de 2 mg/kg et de 10 mg/kg administrées toutes les 3 semaines chez les personnes atteintes de mélanome ou de CPNPC (Niveau de preuve modéré); - Les taux d'effets indésirables sont similaires entre les doses de pembrolizumab de 2 mg/kg et de 10 mg/kg administrées toutes les 3 semaines chez les personnes atteintes de mélanome ou de CPNPC (Niveau de preuve modéré); - Les données ne permettent pas de déterminer l'efficacité et l'innocuité de doses plus faibles ou plus élevées de pembrolizumab comparativement à la dose de 2 mg/kg administrée toutes les 3 semaines chez les personnes atteintes de carcinome urothélial, de cancer colorectal, de cancer de l'endomètre, de lymphome médiastinal primitif à cellules B (LMPCB) ou de lymphome hodgkinien classique (Niveau de preuve insuffisant). ▪ Effet d'une dose fixe (200 mg) comparée à une dose selon le poids (2 mg/kg) - La recherche systématique de l'information scientifique n'a pas permis de recenser d'études comparant l'efficacité du pembrolizumab à dose fixe (200 mg) et à dose calculée selon le poids du participant (2 mg/kg). - Les auteurs d'une revue systématique évaluant l'innocuité comparative entre différentes doses de médicaments de la classe du pembrolizumab concluent que le profil d'innocuité du pembrolizumab est le même peu importe la dose [Xu et al., 2018] ▪ Effet de l'intervalle d'administration (toutes les 3 semaines comparativement à toutes les 6 semaines) - La recherche systématique de l'information scientifique n'a pas permis de recenser d'études comparant l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab administré à une dose de 400 mg toutes les 6 semaines (intervalle prolongé) avec le pembrolizumab administré à une dose de 200 mg toutes les 3 semaines (intervalle standard).
Aspects cliniques, pharmacocinétiques, épidémiologiques et organisationnels	▪ Aspects cliniques - En pratique, la posologie de pembrolizumab 2 mg/kg IV (jusqu'à un maximum de 200 mg) toutes les 3 semaines est utilisée au Québec [données expérientielles du comité consultatif]. - Bien que les comparaisons entre posologies aient été effectuées pour certaines indications seulement, il est fort probable que de nouvelles études comparant les doses dans les autres cancers ne seront pas faites. De plus, le mécanisme d'action du médicament n'est pas au niveau tumoral, mais plutôt au niveau des récepteurs PD-1 des lymphocytes [données expérientielles du comité consultatif]. - La dose de pembrolizumab toutes les 6 semaines (4 mg/kg jusqu'à un maximum de 400 mg) est utilisée en pratique même si elle n'apparaît pas encore dans la monographie canadienne. Cette posologie est utilisée dans le contexte actuel de crise sanitaire à la COVID-19 afin de limiter les visites des patients et le risque de transmission du virus. [données expérientielles du comité consultatif]. - L'EMA, l'Australie, la Nouvelle-Zélande et plus récemment les États-Unis ont nouvellement autorisé la dose de 400 mg toutes les 6 semaines pour le pembrolizumab, lorsqu'utilisé en monothérapie [Merck Sharp & Dohme (Australia), 2020; Merck Sharp & Dohme (New Zealand), 2020; US Food and Drug Administration, 2020; EMA, 2019] [données expérientielles du comité consultatif].

Critères décisionnels	Définitions
	- Les patients obèses auraient une exposition similaire au pembrolizumab. Ce médicament ne serait pas beaucoup distribué dans les graisses [données expérientielles du comité consultatif]. ▪ Aspects pharmacocinétiques - Les C_{max1}, C_{maxss} et C_{minss}, ASC semblent environ 5 fois plus élevées avec la dose de 10 mg/kg qu'avec la dose de 2 mg/kg [Yamamoto et al., 2017]. - Pour le pembrolizumab, les paramètres pharmacocinétiques prédits par simulation pour la dose de 200 mg sont environ 35% plus élevés que ceux prédits pour la dose de 2 mg/kg [Ogunbenro et al., 2018; Freshwater et al., 2017]. - L'exposition prédite pour la posologie de 400 mg toutes les 6 semaines était similaire à celle de 200 mg toutes les 3 semaines, mais plus élevée (d'environ 35%) que celle de 2 mg/kg toutes les 3 semaines. - La C_{minss} prédite avec la dose de 400 mg toutes les 4 semaines, elle est en moyenne 12% et 34% plus faible que celles prédites pour les doses de 2 mg/kg et 200 mg toutes les 3 semaines, respectivement. - Seulement 0,5% des patients avaient des valeurs de C_{minss} inférieures aux valeurs seuils obtenues pour la doses de 2 mg/kg toutes les 3 semaines, et ce pour une durée moyenne de 3 jours à la fin de l'intervalle de 6 semaines. - Les C_{max} prédites pour 400 mg administré toutes les 6 semaines étaient bien en dessous de celles obtenues dans d'autres études cliniques avec la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines. - L'exposition obtenue pour les personnes effectuant la transition à l'état d'équilibre de 200 mg toutes les 3 semaines à 400 mg toutes les 6 semaines est similaire à celle obtenue pour les personnes ayant reçu le traitement à intervalle prolongé dès l'initiation du traitement. - Il est logique que l'ASC calculée soit supérieure d'environ 30% avec la dose fixe puisque les auteurs de l'étude de modélisation ont utilisé un poids de 100 kg pour déterminer la dose fixe. Ce poids est environ 30% plus grand que le poids moyen des patients habituellement traités [données expérientielles du comité consultatif]. ▪ Aspects épidémiologiques - Le poids moyen des patients traités en oncologie dans les CHU du Québec est de 72,5 kg [PGTM, 2018b]. ▪ Aspects organisationnels - Plusieurs cliniques d'oncologie regroupent les patients recevant du pembrolizumab lors d'une journée dédiée à l'immunothérapie. Les traitements sont préparés par exemple le dimanche pour le lundi. Ceci permet de préparer les traitements en série, ce qui mène à une plus grande économie puisque les pertes de médicaments sont limitées. [données expérientielles du comité consultatif].
Applicabilité (mise en oeuvre)	Applicable ▪ Pertinence des constats issus de la preuve scientifique pour le système de santé ou le contexte clinique: pertinent. ▪ Possibilité d'application de l'intervention proposée <u>Barrières potentielles</u> : - La préparation de doses selon le poids, afin de limiter le gaspillage de fioles entamées, devra considérer les stabilités des fioles unidoses après la première ponction du septum. Pour le pembrolizumab, la monographie mentionne que la fiole diluée peut être conservée jusqu'à 96 heures. - La compagnie pharmaceutique avait mentionné qu'une dose fixe permettrait de réduire le nombre d'erreurs de calcul, diminuerait le temps de préparation et le risque d'infections. Toutefois, le temps de préparation n'est pas différent selon la dose et ne justifierait certainement pas le

Critères décisionnels	Définitions
	coût plus élevé de donner une dose fixe pour la plupart des patients [données expérientielles du comité consultatif]. Concernant le risque d'erreur, les membres du comité ont mentionné que dans certains hôpitaux, la dose est calculée automatiquement selon le poids du patient. De plus, il ne s'agit pas d'un calcul complexe et les doses sont toujours contre-vérifiées par le pharmacien. Certains logiciels limitent la dose pouvant être donnée à la dose fixe, ce qui constitue en quelque sorte un filet de sécurité. Concernant le risque moindre d'infection ou de contamination lié aux doses fixes, certains membres ont mentionné à cet effet qu'avec l'utilisation de doses selon le poids, le septum d'une fiole est piqué au maximum deux fois. Ainsi, le risque de ces préparations faites sous hotte stérile n'est pas significativement plus important pour une dose selon le poids comparativement à une dose fixe. <u>facteurs facilitants</u> : - Les différentes modalités posologiques requièrent le même temps d'administration au patient. - Les membres du comité consultatif soulignent que pour certaines populations (p.ex. : patients avec maladies autoimmunes préexistantes, greffés d'organes solides ou patients avec greffe de moëlle osseuse, personnes ayant déjà cessé le traitement pour cause d'effets indésirables ou ayant une capacité moindre à supporter les effets indésirables), il pourrait être prudent de débiter le traitement à intervalle régulier avant de passer à un intervalle prolongé, et ce pendant quelques mois. Il a aussi été souligné qu'en début de traitement, surtout lors d'administration à intervalle prolongé, le suivi devrait être plus fréquent pour les effets indésirables, la non-réponse et l'hyperprogression. ▪ Conformité aux valeurs et normes sociétales et aux lois et réglementations : conforme
Acceptabilité	Acceptable ▪ Accessibilité : les différentes modalités posologiques sont aussi accessibles l'une que l'autre. ▪ Commodités d'administration de l'intervention proposée : l'administration des différentes modalités posologiques n'est pas différente (30 minutes de temps de perfusion peu importe la dose) ▪ Attentes, préférences et valeurs des patients ou du personnel soignant : ▪ Plusieurs avantages sont liés à l'administration de doses à intervalles prolongés. En plus de se rendre moins fréquemment en clinique, les patients ont moins de frais de stationnement à payer, ce qui est très apprécié. De plus, les doses à intervalles prolongés permettent de faire moins de prises de sang. Les prises de sang sont habituellement effectuées jusqu'à une semaine avant la date du prochain traitement [données expérientielles du comité consultatif].
Impacts potentiels de la mise en oeuvre	Si la posologie du pembrolizumab est une dose selon le poids avec dose fixe comme dose maximale : ▪ Diminution probable de la quantité de pembrolizumab utilisée Si le pembrolizumab est donné à intervalle prolongé : ▪ Diminution probable du nombre de test effectués avant l'administration du médicament.
Décision consensuelle	La posologie du pembrolizumab (pour toutes les indications) est : 2 mg/kg (jusqu'à un maximum de 200 mg) IV toutes les 3 semaines

ANNEXE J

Commentaires des lecteurs externes

Tableau J-1 Commentaires des lecteurs externes et réponses de l'équipe projet (2020)

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES		RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Lecteur externe #1		
Qualité scientifique du rapport : 10/10		
1. Contenu général:		
1.1.	Le rapport est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ? <i>Oui. Les sections 2.3 et 2.4 sont assez arides à lire mais les encadrés résumés (en jaune) améliorent la lecture et la synthèse de l'information.</i>	1.1. Concernant les sections 2.3 et 2.4 du rapport, celles-ci contiennent les résultats des études primaires pour le nivolumab et le pembrolizumab. Dans un souci d'uniformité avec les autres documents produits à l'INESSS, la façon de présenter les résultats respecte une certaine structure commune. 1.2. Quelques modifications ont été ajoutées au résumé à la page 9 du rapport. La phrase suivante : « Il faut toutefois noter que la dose maximale prédite avec l'intervalle d'administration prolongé demeure tout de même sous les niveaux observés avec la dose de 10 mg/kg administrée toutes les 2 semaines, une dose évaluée en clinique et bien tolérée par les participants » a été remplacée par : « Il est toutefois rassurant de noter que la concentration maximale prédite avec les doses élevées données à intervalle prolongé demeure inférieure aux niveaux observés avec la dose de 10 mg/kg administrée toutes les 2 semaines, une dose non utilisée en pratique mais évaluée dans les études cliniques et bien tolérée par les participants ».
1.2.	Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste ? <i>Le dernier paragraphe de la page 9 est difficile à comprendre pour un non spécialiste. La dose de 10 mg/kg ne correspond pas à une dose utilisée en clinique donc le lecteur non spécialiste pourrait avoir de la difficulté à comprendre d'où vient cette dose en l'absence du contexte.</i>	
1.3.	La méthodologie est-elle robuste ? <i>Oui, elle est appuyée par des méthodes validées (PICO)</i>	
1.4.	Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? <i>Je n'ai pas remarqué d'éléments manquants (l'INESSS ne peut pas compenser le manque d'études...).</i>	
1.5.	L'analyse des données est-elle concise et pertinente ?	
1.6.	Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ? <i>Réponse pour questions 1.5 + 1.6 : À première vue, j'ai trouvé que les informations étaient répétées à plusieurs reprises ce qui accentue la fatigue du lecteur. Par exemple l'introduction de la</i>	

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<i>section 3 et les sections 3.1, 3.1.1, 3.1.2 me semblent répéter les mêmes informations que celles lues à l'introduction du document et à la section 2. Cette répétition entraîne un manque de concision. Cependant il est possible que des lecteurs ne lisent que certaines sections donc il est possible que cette répétition soit nécessaire. Néanmoins la section 2 pourrait être plus concise en ne rapportant que les faits et laisser l'analyse de certains résultats à la section 3 seulement.</i> 1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ? <i>Oui très claires et concises. Pas d'ambiguïtés, la prise de position est ferme, courageuse et sans hésitation ce qui est essentiel dans un outil d'aide à la décision pour éviter de laisser le lecteur dans une impasse.</i> 1.8. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois ? <i>Oui, ces recommandations sont déjà largement utilisées en pratique dans les centres au Québec suite aux recommandations publiées par le PGTM.</i> 1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité ? <i>Rien à signaler concernant les références.</i>	1.5. Afin d'alléger le texte, l'introduction de la section 3 du rapport a été écourtée, de même que certaines phrases des sections 3.1, 3.1.1 et 3.1.2. Quant à la section 2, qui détaille les résultats, elle n'a pas été modifiée mais certains éléments qui étaient répétés à la section 3 ont néanmoins été retirés de cette partie.
2. Contenu spécifique :	
<i>Concernant le besoin de regrouper les traitements la même journée pour limiter les pertes, je constate que la multiplication des indications a aussi grandement contribué à réduire les pertes comparativement aux premières expériences avec ces agents, par exemple, quand le mélanome était la seule indication reconnue. La nécessité de regrouper les patients devient moins importante sauf peut-être pour les centres de faible volumétrie.</i>	Dans l'outil d'aide à la décision, il est mentionné que les stratégies de minimisation des pertes doivent être mises en place selon les possibilités des milieux. Une précision sera aussi apportée afin que ces stratégies soient mises en place selon les besoins des différents milieux.
3. Transfert des connaissances: Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances suite à la publication du PMN et de l'OC.	
3.1 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport ?	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES		RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<i>Oncologues, pharmaciens, chercheurs (des études sur le sujet sont manquantes).</i> 3.2 Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ? <i>Symposium thématique du GEOQ, conférences thématique de l'APES ou de l'AMHOQ.</i>		
Lecteur externe #2		
Qualité scientifique du rapport : 10/10		
1. Contenu général:		
1.1. Le rapport est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ? <i>Oui.</i> 1.2. Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste ? <i>Oui.</i> 1.3. La méthodologie est-elle robuste ? <i>Oui.</i> 1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? <i>Oui.</i> 1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente ? <i>Oui.</i> 1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ? <i>Oui.</i> 1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ? <i>Oui.</i>		Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
1.8. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois ? <i>Oui.</i> 1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité ? <i>Oui.</i>	
2. Contenu spécifique :	
<i>Résumé très clair et ciblé envers des médecin, infirmiers, pharmaciens, et résidents, approprié pour praticiens spécialistes et non-spécialistes. Méthodologie complète, ciblant tous les études pertinentes. Outil très utile en cancer du poumon, cancer du rein, et mélanome, ainsi que d'autre indications pour le nivolumab et le pembrolizumab. Recommandations applicable dans le contexte actuel Québécois, mais n'inclue pas le contexte actuel du COVID-19, où certains médecins choisissent le pembrolizumab q 6 semaines pour limiter le contact des patients vulnérables basé sur l'approbation récente du FDA pour le pembrolizumab q 6 semaines, données résumé dans cette publication https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.02.016. These data summarized in the above link may not be sufficient to recommend 6 weeks dosing, but perhaps you could consider adding in the footnote that these recommendations did not consider the reality of the COVID-19 pandemic due to insufficient data, or reference a separate INESSS guideline addressing COVID-19.</i>	La publication à laquelle vous faites référence est l'étude de Lala et ses collaborateurs (2020), qui a été incluse à la revue systématique et dont les aspects rapportés ont été discutés à la section pharmacocinétique du rapport. Par ailleurs, le contexte particulier de la crise sanitaire à la COVID-19 a aussi été décrit dans le rapport, où les cliniciens mentionnent effectivement favoriser l'administration à intervalles prolongés pour le pembrolizumab. Cet aspect a donc été discuté avec les membres du comité consultatif et il avait été décidé de ne pas inclure la posologie à intervalle prolongé dans l'outil tant que celle-ci ne serait pas approuvée par Santé Canada. L'outil développé par l'INESSS vise à clarifier des pratiques générales mais il ne se substitue pas au jugement du clinicien, qui peut favoriser une posologie plutôt qu'une autre selon la situation clinique. Ainsi, la note de bas de page concernant les pratiques liées à la pandémie à la COVID-19 n'a pas été ajoutée à l'outil.
3. Transfert des connaissances: Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances suite à la publication du PMN et de l'OC.	
3.1 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport ? <i>Médecins en hématologie-oncologie, médecins-résidents en hématologie-oncologie, pharmaciens, infirmier(e)s et infirmier(e)s praticien(nes), omnipraticiens pratiquant l'hématologie-oncologie en région.</i>	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES		RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
3.2	Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ? <i>Congrès annuel AMHOQ (Association des médecins hématologues et oncologues du Québec)</i>	
Lecteur externe #3		
Qualité scientifique du rapport : 10/10		
1. Contenu général:		
1.1.	Le rapport est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ? <i>Oui, le contenu de ce rapport est très bien détaillé, les informations sont clairement présentées et décrites autant sur les méthodes d'analyse, les pratiques actuelles ainsi que sur les recommandations proposées.</i>	1.2. Afin de clarifier la partie du rapport traitant de la pharmacocinétique, un glossaire a été ajouté au début du document, dans lequel plusieurs termes en lien avec la pharmacocinétique ont été définis (ASC, Cmax1, Cmin1,...).
1.2.	Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste ? <i>Oui, toutefois les connaissances en oncologie sont un atout considérable à la compréhension du contenu. En toute transparence j'ai trouvé plus complexe la partie traitant de la pharmacocinétique.</i>	
1.3.	La méthodologie est-elle robuste ? <i>Oui, absolument.</i>	
1.4.	Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? <i>Oui, les avantages et les inconvénients dans le choix de la posologie à administrer ainsi que les intervalles d'administration, standards ou prolongés, sont clairement énoncés et ce tout en tenant compte des différentes clientèles ciblées. Les répercussions éventuelles de leurs applications, leurs impacts ainsi que les coûts sur les pratiques organisationnelles pour les intervenants et la clientèle sont bien décrits.</i>	
1.5.	L'analyse des données est-elle concise et pertinente ? <i>Oui.</i>	

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ? <i>Oui.</i> 1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ? <i>Oui.</i> 1.8. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois ? <i>Oui et puisque le contexte du COVID-19 nous interpelle tous et que notre pratique doit s'adapter afin de demeurer sécuritaire et efficace, tout en tenant compte des impacts organisationnels, des ressources humaines et du coût de la mise en application de ces recommandations l'application de ces mesures permettra de traiter et d'accompagner de façon optimale les clientèles ciblées.</i> 1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité ? <i>Oui.</i>	
2. Contenu spécifique :	
<i>Comme infirmière pivot en oncologie cutanée, j'ai été à même de constater l'amélioration importante de l'arrivée de l'immunothérapie sur la survie pour les patients atteints d'un mélanome et pouvant bénéficier de ces traitements. J'accompagne ces patients tout au long de leur trajectoire de soins, tant pour un traitement d'immunothérapie adjuvant que métastatique. Mon rôle consiste à la transmission de l'information liée au traitement et à l'enseignement en ce qui concerne la surveillance et gestion des signes et symptômes des effets indésirables possibles de l'immunothérapie. Comme ces effets indésirables peuvent parfois être assez sévères, voire même invalidants, il est important que chaque patient ait accès à une ressource dédiée afin de faire connaître l'évolution de sa situation et obtenir une prise en charge rapide de ses effets secondaires, particulièrement en situation d'intervalle prolongé.</i> <i>Je pense en particulier à trois personnes qui au cours de la présente année ont vu l'administration de leur traitement être modifiée pour un intervalle prolongé. Chacun d'eux a reçu un Anti-PD1 dans un contexte adjuvant et l'âge moyen est de 62 ans. Chacun d'eux a décrit une diminution de son état général avec un niveau de fatigue très élevé affectant leur indice de performance.</i>	Vos commentaires permettent de saisir l'importance d'un contact rapproché avec les patients pour la prise en charge rapide des effets indésirables, d'autant plus avec la prise à intervalle prolongé. La première puce de l'outil mentionnait d'effectuer un suivi plus fréquent des effets indésirables en début de traitement, particulièrement lors d'administration à intervalle prolongé. Ceci pouvait effectivement laisser croire que ce suivi rapproché n'était pas nécessaire lors d'une transition d'un intervalle standard vers un intervalle prolongé. Une autre puce a donc été ajoutée et mentionne ceci : « Lors du passage d'un intervalle standard vers un intervalle prolongé : Assurer un suivi rapproché des effets indésirables auprès du patient. »

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<i>Le premier a reçu deux cycles de Nivolumab 6mg/Kg aux quatre semaines, il ne lui restait qu'un cycle avant d'avoir complété ses treize traitements. Monsieur a demandé de recevoir ses deux derniers traitements aux deux semaines tellement il était épuisé, il avait des frissons, de la congestion nasale et un œdème marqué des chevilles.</i> <i>Pour le deuxième patient cela s'est produit après un seul cycle de Pembrolizumab à 400mg, soit le cycle dix et onze, par la suite il y a eu reprise à 200 mg aux trois semaines. M a eu des troubles digestifs importants, des douleurs abdominales et de la xérostomie.</i> <i>Enfin pour le dernier patient, il n'a reçu un seul cycle de Pembrolizumab à intervalle prolongé, incluant le onzième et le douzième traitement, soit 400 mg aux six semaines et il a récidivé pour une cellulite au membre inférieur droit, pour laquelle deux mois auparavant il avait été hospitalisé. Il présentait aussi des myalgies importantes</i> <i>À la lecture de ce rapport, je me suis questionnée sur la place de l'expérience du patient vécue dans le cadre d'une modification de dosage ou d'intervalle de traitement. La sévérité des symptômes que le patient ressent et exprime n'est pas spécifiquement mentionnée, ce qui pourtant est un indice majeur pour modifier le plan d'intervention en cours.</i> <i>Les recommandations présentes dans l'outil d'aide à la décision démontrent bien l'importance du suivi, mais comme les effets indésirables sont imprévisibles je crois qu'il pourrait être intéressant de documenter la tolérance observée chez les patients qui ont vécu des modifications de dosage et d'intervalle prolongé.</i> <i>Cela m'apparaît comme un facteur non négligeable à considérer pour l'aide à la décision.</i>	
3. Transfert des connaissances: Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances suite à la publication du PMN et de l'OC.	
3.1 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport ? <i>Je crois que ces informations seront particulièrement bénéfiques aux intervenants de quatre secteurs.</i>	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<i>D'abord, cet outil étant dédié aux prescripteurs de ces traitements, il m'apparaît que l'équipe médicale en oncologie est au premier rang des professionnels qui doivent y avoir accès. Ente autre les hématologues et les équipes multi disciplinaires en oncologie.</i> <i>Les pharmaciens oncologiques, ceux des centres hospitaliers et ceux des pharmacies d'officines doivent eux aussi avoir accès à ces informations.</i> <i>Enfin les infirmières de pratique avancée, les infirmières pivots en oncologie et les infirmières cliniciennes qui sont en contact direct avec la clientèle recevant ces traitements bénéficieraient de ces connaissances afin d'améliorer l'enseignement et répondre adéquatement aux interrogations de cette clientèle.</i> <i>Les organismes transmettant de l'information auprès d'une clientèle spécifique en oncologie pourraient aussi bénéficier de ces informations. Ex. La Fondation Québécoise du Cancer (FQC) La Société Canadienne du Cancer (SCC), La Fondation Sauve ta peau.....</i> 3.2 Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ? <i>Congrès du Programme Québécois du Cancer (PQC), Congrès Canadien des infirmières en oncologie (CANO), Séminaire Québécois des Infirmières en oncologie, AQIO, Comité national de coordination en cancérologie (CNC), Comité de l'évolution de la pratique des soins infirmiers (CEPSI), Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques (CEPSP), Comité de pratique professionnelle, les CMDP des établissements de santé</i>	

Tableau J-2 Commentaires des lecteurs externes et réponses de l'équipe projet (2022)

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES		RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Lecteur externe #1		
Qualité scientifique du rapport : 10/10		
1. Contenu général:		
1.1. Le rapport est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ? <i>Le travail est d'excellente qualité.</i> 1.2. Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste ? - 1.3. La méthodologie est-elle robuste ?- 1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? - 1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente ? - 1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ? - 1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ? - 1.8. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois ? - 1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité ? -		Aucune action requise.
2. Contenu spécifique :		
<i>Aucun élément significatif à ajouter. Document très bien fait, présenter dans un ordre logique.</i> <i>De plus, je suis tout à fait d'accord avec l'analyse globale faite par les auteurs et également, je partage totalement l'opinion des auteurs sur le partage des fioles et la possibilité d'utiliser le reste d'une fiole pour compléter la dose d'un patient suivant. Pour un centre comme le CHU de Québec, l'économie d'échelle est ainsi très importante.</i> <i>J'ai fait quelques suggestions mineures à même le texte. Voir le document retourné.</i>		Aucune action requise. Aucune action requise. Les corrections linguistiques proposées dans le rapport ont été effectuées.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES		RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
3. Transfert des connaissances: Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances suite à la publication du PMN et de l'OC.		
3.1	Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport ? Il est important de diffuser ces infos pour les pharmaciens d'onco et les oncologues.	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.
3.2	Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ? Le document devrait être accessible sur le site du GEOQ et également présenté au congrès de l'AMHOQ et lors d'une journée de formation continue en oncologie pour les pharmaciens d'établissements de santé, organisée par l'APES.	
Lecteur externe #2		
Qualité scientifique du rapport : -		
1. Contenu général:		
	Le rapport est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ? Le document est de grande qualité scientifique et il est aussi très détaillé, avec les multiples possibles immunothérapies.	Aucune action requise.
1.2.	Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste ? -	
1.3.	La méthodologie est-elle robuste ?-	
1.4.	Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? -	
1.5.	L'analyse des données est-elle concise et pertinente ? -	
1.6.	Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ? -	
1.7.	Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ? -	
1.8.	S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois ? -	
1.9.	Les références sont-elles complètes et d'actualité ? -	

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
2. Contenu spécifique :	
<u>Rapport, Résumé:</u> Cependant, les personnes recevant une dose élevée à intervalle prolongé devraient avoir un suivi plus fréquent des effets indésirables, de la réponse thérapeutique et de l'hyperprogression pour être en mesure de détecter rapidement un problème et d'ajuster la thérapie au besoin dans les meilleurs délais <i>Irréaliste. En clinique, si un délai est allongé, le patient sera seulement évalué lors de la prescription de la médication. Cela dit, le patient pour toute immunothérapie a un enseignement pour identifier les toxicités.</i>	Une précision a été ajoutée dans le rapport selon laquelle les personnes traitées par immunothérapie reçoivent un enseignement pour les aider à identifier les toxicités de ces traitements et ce, quel que soit l'intervalle d'administration du médicament. De plus, la modification suivante a été effectuée dans l'outil : <i>En début de traitement (particulièrement lors d'administration à intervalle prolongé) :</i> • <i>Un suivi plus fréquent des effets indésirables, de la réponse thérapeutique et de l'hyperprogression pourrait être envisagé.</i>
<u>Rapport, Résumé:</u> Ces personnes pourraient bénéficier d'un suivi médical plus fréquent en début de traitement, qu'il ait été débuté à intervalle prolongé ou non. <i>Très vague? Premiers 3 mois?</i>	L'outil développé par l'INESSS vise à clarifier des pratiques générales mais il ne se substitue pas au jugement du clinicien. La période où un suivi médical plus fréquent pourrait être considéré peut varier selon la condition de la personne traitée et il est donc très difficile de statuer de façon aussi précise sur sa durée. Il a donc été décidé de laisser cette décision selon le jugement du clinicien.
<u>Rapport, section 2.1:</u> Un expert en immunologie a d'ailleurs mentionné qu'il semble logique que les personnes atteintes d'une maladie auto-immune présentent un risque plus élevé de subir une complication immunologique, parce qu'elles présentent déjà une prédisposition multifactorielle à l'auto-immunité. <i>Possiblement ajouter que peu de données existent, ces patients avec maladie auto-immune active ou sous immunomodulateurs étaient exclus de toutes les études cliniques avec immunothérapie.</i>	Une phrase a été ajoutée au rapport pour mentionner le peu de données cliniques pour cette population de patients.
<u>Rapport, section 2.1:</u> Selon cet expert, les personnes atteintes d'une maladie auto-immune active ou mal contrôlée pourraient ainsi présenter un risque plus élevé d'effets indésirables ou d'exacerbation de leur maladie [...] <i>Maladie autoimmune (vague ici)</i>	La précision « maladie auto-immune » a été ajoutée à la phrase.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<u>Rapport, section 2.1:</u> les endocrinopathies immunitaires, soit l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie, l'insuffisance surrénale, l'hypophysite, le diabète sucré et l'acidocétose diabétique, ne montrent généralement aucune recrudescence suivant l'utilisation d'IPC, parce que ces pathologies sont traitées en apportant à l'organisme des suppléments de l'hormone manquante plutôt qu'en inhibant la réaction auto-immune qui cause la pathologie. <i>Explication particulière... les patients avec immunothérapie peuvent développer des toxicité endocrinologiques et exacerber une condition déjà active - connue</i>	Une phrase a été ajoutée au rapport afin de mentionner que les personnes sous immunothérapie peuvent développer des toxicités endocrinologiques pouvant exacerber une condition déjà active et connue chez ces personnes.
<u>Rapport, section 2.1:</u> Cet expert précise d'ailleurs que, quelle que soit la dose de médicament de la classe des IPC utilisée, les patients atteints d'une maladie auto-immune sous-jacente ou dont le contexte immunitaire est particulier devraient recevoir un suivi plus rapproché. <i>précaution... et possiblement ne pas leur proposer des intervalles rapprochés vu le risque de détérioration de leur condition de base.</i>	Le choix de l'intervalle d'administration pour les personnes atteintes d'une maladie-autoimmune sous-jacente est discuté plus en détail à la section 2.9.4 du rapport. Selon les membres du comité consultatif, il pourrait être préférable de commencer le traitement à intervalles standards pendant quelques mois avant de faire la transition vers un traitement à intervalles prolongés chez des personnes atteintes de maladies auto-immunes actives. Par contre, ils ajoutent qu'il serait aussi adéquat de commencer le traitement à intervalles prolongés si un suivi médical est prévu entre les doses.
<i>Cémiplimab: Nouvelle indication en cancer du poumon PD-L1 sup. ou égal à 50%, cf recommandation scientifique INESSS.</i>	Cette précision a été ajoutée au rapport. Du même coup, afin d'être cohérent, une recherche de nouveaux avis de l'INESSS a été faite pour les autres molécules et les nouvelles recommandations ont été ajoutées au rapport, le cas échéant.
<u>Rapport, nivolumab, section 2.7.6:</u> Par ailleurs, certains membres du comité mentionnent ne pas utiliser la posologie aux 3 semaines dans le traitement du mésothéliome pleural, puisque l'étude pivot utilisait seulement le nivolumab aux 2 semaines et que la posologie aux 3 semaines semble avoir été proposée par extrapolation par la compagnie pharmaceutique. <i>Possiblement reformuler pour dire que posologie dans l'étude: nivo q 2 semaines.</i>	Puisque la phrase mentionne déjà que la posologie toutes les 2 semaines était celle utilisée dans l'étude, aucune reformulation n'a été effectuée.
Outil : En début de traitement (particulièrement lors d'administration à intervalle prolongé) : Effectuer un suivi plus fréquent des effets indésirables, de la réponse thérapeutique et de l'hyperprogression.	Afin de laisser plus de flexibilité au clinicien et laisser place à son jugement clinique, la modification suivante a été effectuée dans l'outil :

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<i>Difficile à appliquer en clinique. La majorité des patients sont évalués aux 2 cycles et si l'intervalle prolongé, on le fait aux cycles - donc durée entre évaluation identique.</i>	<i>En début de traitement (particulièrement lors d'administration à intervalle prolongé) :</i> <i>• Un suivi plus fréquent des effets indésirables, de la réponse thérapeutique et de l'hyperprogression pourrait être envisagé.</i>
3. Transfert des connaissances: Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances suite à la publication du PMN et de l'OC.	
3.3 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport ? Je pense que l'outil sera très utile pour les médecins et pharmaciens. 3.4 Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ?	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.

RÉFÉRENCES

- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des infections : trousse d'outils de l'évaluation clinique. Ottawa, ON : ASPC; 2014. Disponible à : http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-119-2014-fra.pdf (consulté le 10 juillet 2019).
- CASP. Critical Appraisal Skills Programme randomised controlled trial checklist. Oxford : CASP; 2018. Disponible à : <https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/01/CASP-Randomised-Controlled-Trial-Checklist-2018.pdf> (consulté le 10 juillet 2019).
- Creelan BC, Yeh TC, Kim SW, Nogami N, Kim DW, Chow LQM, et al. A Phase 1 study of gefitinib combined with durvalumab in EGFR TKI-naïve patients with EGFR mutation-positive locally advanced/metastatic non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2021;124(2):383-90.
- Denault MH, Kuang S, Shokoohi A, Leung B, Liu M, Berthelet E, et al. Comparison of 2-Weekly Versus 4-Weekly Durvalumab Consolidation for Locally Advanced NSCLC Treated With Chemoradiotherapy: A Brief Report. *JTO Clin Res Rep* 2022;3(5):100316.
- Doi T, Iwasa S, Muro K, Satoh T, Hironaka S, Esaki T, et al. Phase 1 trial of avelumab (anti-PD-L1) in Japanese patients with advanced solid tumors, including dose expansion in patients with gastric or gastroesophageal junction cancer: the JAVELIN Solid Tumor JPN trial. *Gastric Cancer* 2019;22(4):817-27.
- Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, Li CH, de Greef R, de Alwis D, Stone JA. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2017;5(1):43.
- Fujiwara Y, Iguchi H, Yamamoto N, Hayama M, Nii M, Ueda S, et al. Tolerability and efficacy of durvalumab in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Sci* 2019;110(5):1715-23.
- Heery CR, O'Sullivan-Coyne G, Madan RA, Cordes L, Rajan A, Rauckhorst M, et al. Avelumab for metastatic or locally advanced previously treated solid tumours (JAVELIN Solid Tumor): a phase 1a, multicohort, dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 2017;18(5):587-98.
- Hijmering-Kappelle LBM, Hiltermann TJN, Bensch F. Safety and Efficacy of Extended Interval Dosing for Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer During the COVID-19 Pandemic. *Clin Lung Cancer* 2022;23(2):143-50.
- Joshi K, Muhith A, Obeid M, Milner-Watts C, Yousaf N, Popat S, et al. Safety monitoring of two and four-weekly adjuvant durvalumab for patients with stage III NSCLC: implications for the COVID-19 pandemic and beyond. *Lung Cancer* 2021;156:147-50.

- Kato R, Ikarashi D, Matsuura T, Maekawa S, Kato Y, Kanehira M, et al. Analyses of Nivolumab Exposure and Clinical Safety Between 3-mg/kg Dosing and 240-mg Flat Dosing in Asian Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma in the Real-World Clinical Setting. *Transl Oncol* 2020;13(6):100771.
- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, Maida CA. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. *Open Dent J* 2010;4:84-91.
- Loi S, Giobbie-Hurder A, Gombos A, Bachelot T, Hui R, Curigliano G, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab in trastuzumab-resistant, advanced, HER2-positive breast cancer (PANACEA): a single-arm, multicentre, phase 1b-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(3):371-82.
- Ma Y, Fang W, Zhang Y, Yang Y, Hong S, Zhao Y, et al. A Phase I/II Open-Label Study of Nivolumab in Previously Treated Advanced or Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma and Other Solid Tumors. *Oncologist* 2019;24(7):891-e431.
- Ma Y, Fang W, Zhang Y, Yang Y, Hong S, Zhao Y, et al. KEYNOTE-032: A Randomized Phase I Study of Pembrolizumab in Chinese Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist* 2020;25(8):650-e1145.
- Mizugaki H, Yamamoto N, Murakami H, Kenmotsu H, Fujiwara Y, Ishida Y, et al. Phase I dose-finding study of monotherapy with atezolizumab, an engineered immunoglobulin monoclonal antibody targeting PD-L1, in Japanese patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* 2016;34(5):596-603.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000097.
- Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. *Journal of clinical oncology* 2015;33(13):1430.
- Ogungbenro K, Patel A, Duncombe R, Nuttall R, Clark J, Lorigan P. Dose Rationalization of Pembrolizumab and Nivolumab Using Pharmacokinetic Modeling and Simulation and Cost Analysis. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2018;103(4):582-90.
- Patnaik A, Weiss GJ, Rasco DW, Blaydorn L, Mirabella A, Beeram M, et al. Safety, antitumor activity, and pharmacokinetics of dostarlimab, an anti-PD-1, in patients with advanced solid tumors: a dose-escalation phase 1 trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2022;89(1):93-103.
- PGTM. Nivolumab (Opdivo^{MD}): 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; 2018a. Disponible à : http://www.pgtm.org/documentation/FSW/Nivolumab_Strat%C3%A9gie%20posologique.pdf.

- 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? Programme de gestion thérapeutique des médicaments; 2018b.
Disponible à :
http://www.pgtm.org/documentation/FSW/Pembrolizumab_Strat%C3%A9gie%20posologique.pdf.
- Rischin D, Migden MR, Lim AM, Schmults CD, Khushalani NI, Hughes BGM, et al. Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing. *J Immunother Cancer* 2020;8(1)
- Rowe M, Eastlake L, Norris T, Farley T, Talbot T. A Multicentre Retrospective Analysis of Toxicity in 6-weekly Versus 3-weekly Pembrolizumab. *J Immunother* 2021;44(4):175-8.
- Wu YL, Cheng Y, Chen H, Tu H, Xu C, Wang Z, et al. Phase I/Ib dose-escalation study of avelumab in Chinese patients with advanced solid tumors. *Future Oncol* 2022;18(17):2053-62.
- Yamamoto N, Nokihara H, Yamada Y, Shibata T, Tamura Y, Seki Y, et al. Phase I study of Nivolumab, an anti-PD-1 antibody, in patients with malignant solid tumors. *Investigational new drugs* 2017;35(2):207-16.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

