

Choix de la posologie du nivolumab et du pembrolizumab

Rapport en soutien à l'outil d'aide à la
décision

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



Choix de la posologie du nivolumab et du pembrolizumab

Rapport en soutien à l'outil d'aide à la décision

Rédaction

Catherine Awad

Collaboration

Julien Baril

Maude Généreux

Éric Tremblay

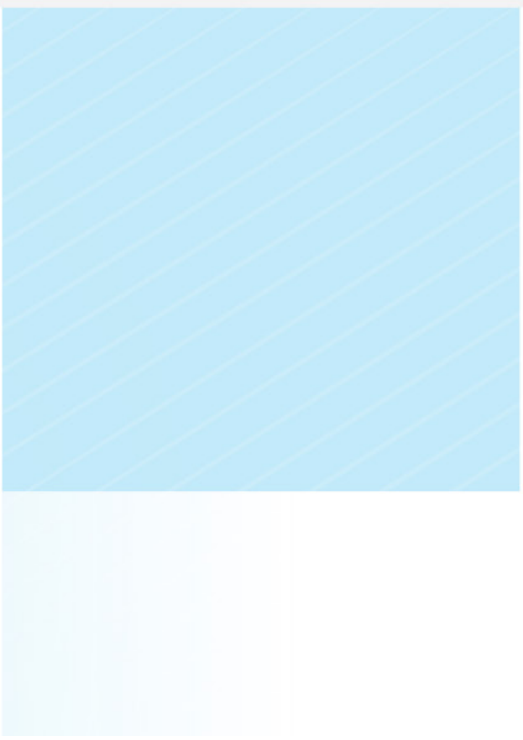
Émilie Viel

Coordination scientifique

Frédéric St-Pierre

Direction

Sylvie Bouchard



Le plan de réalisation du présent produit de connaissances a été présenté au Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament, protocoles médicaux nationaux et ordonnances associées de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 3 février 2020.

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

Membres de l'équipe projet

Auteure principale

Catherine Awad, B. Pharm., M. Sc.

Collaborateurs internes

Julien Baril, M. A.

Maude Généreux (stagiaire)

Éric Tremblay, B. Pharm., M. Sc.

Émilie Viel, Ph. D.

Coordonnateur scientifique

Frédéric St-Pierre, Ph. D.

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

Repérage d'information scientifique

Mathieu Plamondon, M.S.I.

Soutien administratif

Ginette Petit

Jean Talbot

Équipe de l'édition

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M. A.

Avec la collaboration de

Madeleine Fex, B. A., révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN 978-2-550-87381-5 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Choix de la posologie du nivolumab et du pembrolizumab – Rapport en soutien à l'outil d'aide à la décision. Rapport rédigé par Catherine Awad. Québec, Qc : INESSS; 2020. 66 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

M. Ghislain Bérard, pharmacien en oncologie, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

M. Olivier Besner Morin, pharmacien en oncologie, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^r Normand Gervais, chirurgien oncologue, chef du service de chirurgie du Centre hospitalier régional du Grand-Portage (Rivière-du-Loup), CISSS du Bas-Saint-Laurent

D^{re} Sara Soldera, oncologue médicale, CISSS de la Montérégie-Centre – Hôpital Charles-Le Moyne

D^{re} Lise Tremblay, M.D., FRCPC, pneumologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ)

Lecteurs externes

D^{re} Arielle Elkrief, M.D. FRCPC, résidente, oncologie médicale, Département d'oncologie Gerald Bronfman, Université McGill

M^{me} Marie-Claude Fortin, B. Sc. inf., CSIO (C), infirmière pivot, Clinique du mélanome et des cancers cutanés, CHU de Québec, L'Hôtel-Dieu de Québec-CRCEO

M. Marc-Alexandre Vincent, B. Pharm., M. Sc., BCOP, pharmacien en oncologie, CISSS de Laval

Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament (incluant les protocoles médicaux nationaux et les ordonnances associées)

D^r Pierre Ernst, pneumologue, Université McGill (président)

M^{me} Sylvie Desgagné, pharmacienne, CIUSSS de la Capitale-Nationale (vice-présidente)

D^{re} Maryse Cayouette, microbiologiste-infectiologue, Direction de santé publique du CISSS de Lanaudière

M. Benoît Cossette, professeur, Université de Sherbrooke

D^{re} Lucie Deshaies, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^r Mathieu Forster, médecin de famille, CISSS de la Côte-Nord

M. Jean-Simon Fortin, conseiller en éthique, Centre d'éthique du CISSS de Laval

M^{me} Karina Gauthier, pharmacienne, CISSS de Laval

M^{me} Nancy Lavoie, infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne (IP SPL), CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal et Clinique de médecine privée ExcellenceMD

M. Simon Lessard, pharmacien propriétaire, Pharmacie Simon Lessard

M^{me} Marie-Josée Gibeault, membre citoyen

M. Jean-François Proteau, membre citoyen

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes, qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

D^r Guilhem Cros, M.D., immunologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM)

M^{me} Chantale Simard, B. Pharm., M. Sc., Ph. D., professeure titulaire, Faculté de pharmacie, Université Laval

Déclaration d'intérêts

L'auteur de ce rapport déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce rapport. Les membres du comité consultatif et les lecteurs externes qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

M. Ghislain Bérard : auteur de deux rapports d'évaluation en lien avec la stratégie posologique à adopter concernant le nivolumab et le pembrolizumab.

M. Olivier Besner Morin : honoraires versés par Seattle Genetics pour une présentation destinée à des pharmaciens en oncologie dont le sujet n'était pas en lien avec le présent projet.

D^{re} Arielle Elkrief : subvention reçue par son groupe de recherche pour tenir un registre clinique de recherche sur le cancer du poumon, financé en partie par AstraZeneca.

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document; les conclusions et les recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY	IV
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	VII
GLOSSAIRE	VIII
INTRODUCTION	1
1. MÉTHODOLOGIE	3
1.1. Questions de recherche	3
1.2. Stratégie de repérage d'information scientifique	6
1.2.1. Repérage d'information scientifique	6
1.3. Sélection des publications	6
1.4. Évaluation de la qualité méthodologique.....	8
1.5. Extraction de l'information	8
1.6. Analyse et synthèse des données.....	8
1.6.1. Appréciation de la qualité de la preuve scientifique	8
1.7. Recherche et méthode de synthèse de l'information contextuelle et du savoir expérientiel.....	9
1.7.1. Consultation des parties prenantes	9
1.7.2. Méthode d'analyse et de synthèse de l'information contextuelle et du savoir expérientiel	10
1.7.3. Confidentialité et considérations éthiques.....	10
1.7.4. Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles	11
1.7.5. Approche d'intégration de l'ensemble de la preuve	11
1.8. Méthode délibérative et de formulation des recommandations.....	11
1.9. Validation	12
1.10. Mise à jour	12
2. RÉSULTATS	13
2.1. Description des publications retenues.....	13
2.2. Aspects physiopathologiques	13
2.3. Études primaires – Nivolumab.....	15
2.3.1. Comparaison de l'effet du nivolumab à des doses allant de 1 mg/kg à 10 mg/kg.....	16
2.3.2. Effet d'une dose fixe (240 mg) comparé à l'effet d'une dose calculée selon le poids (3 mg/kg).....	18
2.3.3. Effet de l'intervalle d'administration (toutes les 4 semaines, comparativement à toutes les 2 semaines).....	20
2.3.4. Nivolumab en combinaison avec l'ipilimumab	22
2.4. Études primaires – Pembrolizumab.....	22
2.4.1. Comparaison de l'effet du pembrolizumab à des doses de 2 mg/kg et de 10 mg/kg	23

2.4.2.	Effet d'une dose fixe (200 mg) comparé à l'effet d'une dose calculée selon le poids (2 mg/kg).....	26
2.4.3.	Effet de l'intervalle d'administration (toutes les 3 semaines, comparativement à toutes les 6 semaines).....	27
2.5.	Paramètres pharmacocinétiques.....	27
2.5.1.	Nivolumab.....	27
2.5.2.	Nivolumab combiné à l'ipilimumab.....	29
2.5.3.	Pembrolizumab.....	29
2.5.4.	Influence du poids.....	31
2.6.	Aspects pharmacoéconomiques.....	32
2.7.	Modalités d'usage.....	32
2.7.1.	Posologies.....	33
2.7.2.	Précautions et contre-indications.....	36
2.8.	Administration des médicaments.....	37
2.8.1.	Comparaison de la dose calculée selon le poids avec la dose fixe.....	37
2.8.2.	Intervalle standard comparé à un intervalle prolongé.....	38
2.9.	Stabilités physicochimique et microbiologique des médicaments.....	39
2.9.1.	Nivolumab.....	39
2.9.2.	Pembrolizumab.....	39
3.	DISCUSSION.....	41
3.1.	Bilan des principaux constats.....	41
3.1.1.	Posologie à dose fixe ou calculée selon le poids.....	41
3.1.2.	Posologie à intervalles standards ou à intervalles prolongés.....	43
3.1.3.	Populations particulières.....	44
3.2.	Forces et limites de l'évaluation.....	45
3.3.	Impacts cliniques.....	46
4.	RECOMMANDATIONS.....	47
	CONCLUSION.....	60
	RÉFÉRENCES.....	61

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature.....	7
Tableau 2	Appréciation globale du niveau de preuve scientifique	9
Tableau 3	Paramètres pharmacocinétiques du nivolumab extraits des publications incluses.....	28
Tableau 4	Paramètres pharmacocinétiques du pembrolizumab extraits des publications incluses	31
Tableau 5	Synthèse des recommandations concernant le choix de la posologie de nivolumab et de pembrolizumab	47

RÉSUMÉ

Introduction

Le nivolumab et le pembrolizumab sont deux anticorps monoclonaux indiqués dans le traitement de plusieurs cancers. Ils agissent en empêchant l'interaction du récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1, sigle de l'anglais *programmed cell death 1*) des lymphocytes T avec ses ligands, levant ainsi le frein sur la réponse immunitaire contre la tumeur. Plusieurs schémas posologiques sont proposés dans les monographies canadiennes de ces médicaments, soit un choix entre des doses calculées selon le poids et des doses fixes. Récemment, dans les monographies du nivolumab et du pembrolizumab, on propose également des doses plus élevées administrées à des intervalles moins fréquents. Or, le récepteur PD-1 remplit un rôle physiologique important pour limiter l'auto-immunité, et le nivolumab et le pembrolizumab sont déjà utilisés, selon les schémas posologiques initiaux, à des doses saturant pratiquement ces récepteurs. L'usage de ces doses plus fortes soulève donc un questionnement quant aux risques potentiels que cela pourrait occasionner chez certaines populations particulières, par exemple les patients atteints d'une maladie auto-immune.

La Direction nationale du Programme québécois de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a donc mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour élaborer un outil d'aide à la décision afin de guider les cliniciens dans le choix de la posologie du nivolumab et du pembrolizumab. Le présent rapport expose l'ensemble de l'information recueillie dans le cadre de ces travaux et sur laquelle reposent les recommandations présentées dans l'outil.

Méthodologie

Pour réaliser cet outil, les données scientifiques d'efficacité, d'innocuité et de pharmacocinétique provenant de revues systématiques (RS) d'études primaires, les données pharmacoéconomiques et les recommandations provenant de guides de pratique clinique (GPC) ont été considérées. Ces données ont été bonifiées par des éléments propres au contexte québécois et par le savoir expérientiel de plusieurs experts dans le domaine. La recherche de l'information scientifique a été effectuée dans plusieurs bases de données, de la date de leur création jusqu'en décembre 2019, en se limitant aux documents publiés en français ou en anglais, alors que la recherche des GPC et de lignes directrices a été limitée aux documents publiés de janvier 2014 à décembre 2019. La littérature grise a aussi été consultée ainsi que les bibliographies des publications retenues. Les monographies officielles canadiennes du nivolumab et du pembrolizumab ont également été consultées pour compléter la recherche sur les modalités d'usage de ces médicaments.

Les résultats de cette revue systématique ont été présentés sous forme de synthèse narrative. Pour chaque paramètre d'efficacité et d'innocuité, un énoncé de preuve scientifique résumé a été formulé, auquel un niveau de preuve scientifique global a été attribué. L'élaboration des recommandations a été effectuée en collaboration avec le

comité consultatif. L'information sur les données contextuelles et expérientielles a été présentée de façon narrative et sous forme de synthèse dans des tableaux.

Résultats

La recherche de l'information scientifique a permis de repérer 5 668 publications, parmi lesquelles 25 articles scientifiques et 7 documents contenant des recommandations respectant les critères de sélection ont été retenus. Précisons toutefois que les données présentées dans plusieurs des articles scientifiques repérés sont issues de modèles mathématiques et qu'aucune donnée n'était disponible sur plusieurs types de cancers pour le traitement desquels le nivolumab et le pembrolizumab sont indiqués au Canada.

Les résultats de la revue systématique indiquent, avec un niveau de preuve jugé faible à modéré, qu'il n'existe aucune différence statistiquement significative, sur le plan de l'efficacité ou de l'innocuité, entre les différentes doses de nivolumab ou de pembrolizumab calculées selon le poids et testées dans les études, de même qu'entre les doses fixes et celles calculées selon le poids. Par ailleurs, les paramètres pharmacocinétiques prédits aux doses fixes par rapport à ceux prédits à des doses calculées selon le poids sont généralement similaires, alors que les analyses pharmacoéconomiques relatives au pembrolizumab indiquent une augmentation probable des ratios pharmacoéconomiques avec l'utilisation de doses fixes. Étant donné que le nivolumab et le pembrolizumab ciblent l'ensemble des lymphocytes T et non directement le site tumoral, il a été décidé de proposer, dans l'outil d'aide à la décision, l'usage d'une dose calculée selon le poids jusqu'à une dose maximale correspondant à la dose fixe, et ce, dans toutes les indications du nivolumab (en monothérapie) et du pembrolizumab, de même que du nivolumab combiné à l'ipilimumab (en traitement d'association) dans le traitement de l'adénocarcinome rénal. Les doses proposées dans la phase d'association pour le traitement du mélanome non résecable ou métastatique demeurent celles qui sont recommandées dans la monographie, parce que dans cette indication, le nivolumab est administré à une dose de 1 mg/kg.

Quant au choix de l'intervalle d'administration, les résultats des revues systématiques indiquent avec un niveau de preuve jugé faible, qu'il n'y a aucune différence statistiquement significative, sur le plan de l'efficacité ou de l'innocuité, entre les doses de nivolumab ou de pembrolizumab administrées à intervalles prolongés et celles administrées à intervalles standards. Toutefois, concernant le pembrolizumab, seules des données d'exposition simulée permettent de comparer les deux modes de traitement. Sur le plan pharmacocinétique, l'usage de doses plus fortes administrées à intervalles prolongés entraînerait des concentrations maximales prédites plus élevées et des concentrations minimales prédites plus faibles que les doses régulières administrées à intervalles standards. Précisons toutefois que la concentration maximale prédite obtenue aux doses fortes administrées à intervalles prolongés demeure sous les niveaux observés lorsque la dose est de 10 mg/kg administrée toutes les 2 semaines, une dose qui n'est pas utilisée en pratique, mais évaluée dans les études cliniques et bien tolérée par les participants. De plus, la baisse des concentrations minimales prédites est transitoire (de l'ordre de 3 jours dans le cas du pembrolizumab) et semble peu susceptible d'avoir un effet important sur l'efficacité de ces médicaments. De plus, les

intervalles prolongés, en limitant la fréquence d'administration, pourraient procurer certains avantages au système de santé ainsi qu'aux personnes traitées, en diminuant notamment les coûts liés aux analyses de laboratoires ainsi que les frais de stationnement et les désagréments liés à des déplacements plus fréquents. Ainsi, les présents travaux soutiennent un intervalle posologique au choix, concernant le nivolumab, entre un intervalle prolongé de 4 semaines et un intervalle standard de 2 semaines, alors qu'en ce qui concerne le pembrolizumab, seul l'intervalle standard est recommandé, tant que l'intervalle prolongé ne sera pas indiqué dans la monographie canadienne de ce produit. Enfin, un suivi plus fréquent des personnes qui reçoivent une forte dose à intervalles prolongés, pour surveiller les effets indésirables, la réponse thérapeutique et l'hyperprogression, devrait être assuré pour être en mesure de détecter rapidement un problème et d'ajuster la thérapie, au besoin, dans les meilleurs délais.

Enfin, il a été souligné que certaines populations sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables à la suite de l'administration de nivolumab ou de pembrolizumab, notamment les personnes atteintes d'une maladie auto-immune préexistante, qui ont subi une greffe d'organe solide ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). Par contre, ces risques seraient indépendants de la dose de nivolumab ou de pembrolizumab administrée, parce que les récepteurs PD-1 sont déjà pratiquement saturés à des doses inférieures aux doses utilisées et cette occupation pratiquement complète des récepteurs semble nécessaire pour obtenir l'effet recherché sur la réponse immunitaire. Ces personnes pourraient toutefois bénéficier d'un suivi plus serré et de commencer le traitement à intervalles standards pendant quelques mois avant de considérer de changer pour une administration à intervalles prolongés. Ces précautions sont aussi soulignées pour traiter les personnes ayant déjà cessé antérieurement un traitement en raison d'effets indésirables liés à l'immunothérapie ou les personnes ayant une plus faible tolérance aux effets indésirables.

Conclusion

L'élaboration de l'outil d'aide à la décision pour le choix de la posologie du nivolumab et du pembrolizumab a nécessité une approche collaborative, mettant en commun le savoir scientifique, contextuel et expérientiel. Cet outil pourra faciliter la prescription de ces médicaments en limitant la confusion découlant de la multitude de régimes posologiques offerts dans les monographies. Les quelques points intégrés à l'outil concernant certaines populations particulières constituent des éléments importants à considérer dans la prise en charge et le suivi de ces patients.

SUMMARY

Choosing nivolumab and pembrolizumab dosages

Introduction

Nivolumab and pembrolizumab are two monoclonal antibodies indicated for the treatment of several cancers. They act by preventing the interaction of the T-cell programmed cell death 1 (PD-1) receptor and its ligands, thereby removing the inhibition of the antitumour immune response. Several dosing regimens are proposed in the Canadian product monographs for these drugs, specifically, a choice between weight-based doses and fixed doses. Recently, the nivolumab and pembrolizumab product monographs also proposed higher doses administered at less frequent intervals. The PD-1 receptor plays an important physiological role in limiting autoimmunity, and nivolumab and pembrolizumab are already being used, in the initial dosing regimens, at doses that virtually saturate these receptors. The use of these higher doses therefore raises questions about the potential risks that this could pose in certain specific populations, such as patients with an autoimmune disease.

The Direction nationale du Programme québécois de cancérologie of the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) therefore asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to develop a decision support tool for guiding clinicians in choosing nivolumab and pembrolizumab dosages. This report presents all of the information gathered for the purpose of this task and on which the recommendations presented in the tool are based.

Methodology

To develop this tool, we examined scientific efficacy, safety and pharmacokinetic data from systematic reviews of primary studies, pharmacoeconomic data, and recommendations from clinical practice guidelines (CPGs). These data were enriched with information specific to the Québec context and with experiential knowledge provided by a number of experts in the field. The search for scientific information was conducted in several databases from the date of their inception to December 2019 and was limited to items published in French or English, while the search for CPGs and guidance documents was limited to items published from January 2014 to December 2019. The grey literature was searched as well, as were the bibliographies in the selected publications. The official Canadian product monographs for nivolumab and pembrolizumab were consulted to supplement the search for the conditions of use of these drugs.

The results of this systematic review are presented in the form of a narrative synthesis. For each efficacy and safety endpoint, a summary statement of scientific evidence is provided, to which an overall level of scientific evidence was assigned. The recommendations were developed in collaboration with the advisory committee. The

information on contextual and experiential data is presented in narrative form and is summarized in tables.

Results

The search for scientific information yielded 5,668 publications, from which 25 scientific articles and 7 items containing recommendations that met the selection criteria were retained. It should be noted, however, that the data presented in several of these scientific articles were derived from mathematical models and that no data were available for several types of cancers for which nivolumab and pembrolizumab are indicated for treatment in Canada.

The results of the systematic review indicate, with a level of evidence deemed low to moderate, that there is no statistically significant difference in efficacy or safety between the different weight-based doses of nivolumab or pembrolizumab tested in the studies, or between fixed doses and weight-based doses. In addition, the predicted pharmacokinetic endpoints for fixed doses versus weight-based doses are generally similar, whereas the pharmacoeconomic analyses for pembrolizumab indicate a likely increase in the pharmacoeconomic ratios with the use of fixed doses. Given that nivolumab and pembrolizumab target the entire T-cell pool, not the tumour site directly, it was decided to propose, in the decision support tool, the use of a weight-based dose up to a maximum dose equal to the fixed dose, this in all the indications for nivolumab (as monotherapy) and pembrolizumab, and for nivolumab in combination with ipilimumab in the treatment of renal adenocarcinoma. The doses proposed for the combination phase in the treatment of unresectable or metastatic melanoma remain those recommended in the product monograph, because in this indication, nivolumab is administered at a dose of 1 mg/kg.

As regards the choice of dosing interval, the results of the systematic reviews indicate, with a level of evidence deemed low, that there is no statistically significant difference in efficacy or safety between nivolumab or pembrolizumab doses administered at extended intervals and those administered at standard intervals. However, for pembrolizumab, only simulated exposure data were used to compare the two modes of treatment. Pharmacokinetically, the use of higher doses administered at extended intervals appears to result in higher predicted peak concentrations and lower predicted trough concentrations than regular doses administered at standard intervals. It should be noted, however, that the predicted peak concentration achieved with high doses administered at extended intervals remains below the levels observed when the dose is 10 mg/kg administered every 2 weeks, a dose that is not used in practice but that has been evaluated in clinical studies, in which it was well tolerated by the participants. In addition, the decrease in the predicted trough concentrations is transient (about 3 days for pembrolizumab) and appears unlikely to have a significant effect on these drugs' efficacy. Also, since they lower the frequency of administration, extended intervals could provide certain benefits to both the health-care system and patients, by reducing, among other things, the costs associated with laboratory tests, parking costs and the inconveniences associated with more frequent trips. Thus, our findings support a choice of nivolumab dosing interval between an extended interval of 4 weeks and a standard interval of 2 weeks, whereas for pembrolizumab, only the standard interval is recommended, as long

as the extended interval is not indicated in the Canadian product monograph for this drug. Lastly, a more frequent follow-up of patients who receive a high dose at extended intervals, to monitor the adverse effects, therapeutic response and hyperprogression, should be provided so as to be able to detect a problem early and adjust the therapy, if necessary, as soon as possible.

Lastly, it is pointed out that certain populations are more likely to experience adverse effects following the administration of nivolumab or pembrolizumab, such as patients with a pre-existing autoimmune disease and those who have undergone a solid-organ transplant or a hematopoietic stem cell transplant (HSCT). However, these risks appear to be independent of the nivolumab or pembrolizumab dose administered because the PD-1 receptors are already virtually saturated at doses lower than those used, and this nearly complete receptor occupancy seems to be necessary to achieve the desired effect on the immune response. However, these patients could benefit from a closer follow-up and from starting the treatment at standard intervals for a few months before considering switching to extended-interval administration. These precautions are also mentioned with regard to treating patients who previously discontinued treatment because of adverse effects due to immunotherapy and patients with a lower tolerance for adverse effects.

Conclusion

The development of the nivolumab and pembrolizumab dosing decision support tool required a collaborative approach that brought together scientific, contextual and experiential knowledge. This tool will serve to facilitate the prescribing of these drugs by reducing the confusion due to the multitude of dosage regimens proposed in the product monographs. The few points included in the tool for certain specific populations are important considerations when managing and following these patients.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
ACSH	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
AEM	Agence européenne des médicaments
AGREE II	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II</i>
AHS	Alberta Health Services
ASC	Aire sous la courbe
BDPP	Base de données sur les produits pharmaceutiques
CHC	Carcinome hépatocellulaire
CPNPC	Cancer du poumon non à petites cellules
e-CPS	<i>Electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties</i>
EBM	<i>Evidence-based Medicine</i>
ECRA	Essai clinique à répartition aléatoire
EMFI	Évaluation des médicaments aux fins d'inscription
ETS	Évaluation des technologies de la santé
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GCSH	Greffe de cellules souches hématopoïétiques
GPC	Guide de pratique clinique
IC	Intervalle de confiance
IMS	Instabilité microsatellitaire
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IPC	Inhibiteur du point de contrôle
LH	Lymphome hodgkinien
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux (Québec)
OPQ	Ordre des pharmaciens du Québec
PD-1	<i>Programmed cell death 1</i>
PD-L1	<i>Programmed death ligand 1</i>
PD-L2	<i>Programmed death ligand 2</i>
PGTM	Programme de gestion thérapeutique des médicaments
QALY	Année de vie gagnée pondérée par la qualité
R-AMSTAR	<i>Revised – A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>
RRI	Risque relatif instantané
RS	Revue systématique
SG	Survie globale
SRM	Système de réparation des mésappariements
SSP	Survie sans progression

GLOSSAIRE

ASC _{0-t}

Aire sous la courbe couvrant la période de 0 à un temps fixe (t). Elle représente l'exposition corporelle au médicament [Bauer, 2020].

C_{moy1}, **C**_{moyéq}

Concentration sérique ou plasmatique moyenne après l'administration de la première dose du médicament (**C**_{moy1}) ou lorsque l'état d'équilibre du médicament est atteint dans le liquide biologique (**C**_{moyéq}).

C_{max1}, **C**_{maxéq}

Concentration sérique ou plasmatique maximale (ou pic de concentration) observée après l'administration de la première dose du médicament (**C**_{max1}) ou lorsque l'état d'équilibre du médicament est atteint dans le liquide biologique (**C**_{maxéq}).

C_{min1}, **C**_{minéq}

Concentration sérique ou plasmatique minimale (ou creux, ou concentration seuil) observée après l'administration de la première dose (**C**_{min1}) ou lorsque l'état d'équilibre du médicament est atteint dans le liquide biologique (**C**_{minéq}). Elle est mesurée juste avant l'administration de la dose suivante.

T_{1/2}

Temps de demi-vie, correspondant au temps nécessaire pour que les concentrations sériques ou plasmatiques diminuent de moitié après l'absorption et la distribution du médicament [Bauer, 2020].

T_{max}

Temps nécessaire pour atteindre la concentration sérique ou plasmatique maximale observée, soit le temps qui s'écoule entre l'administration du médicament et l'observation de la **C**_{max}.

INTRODUCTION

Problématique

Le nivolumab (Opdivo^{MD}) et le pembrolizumab (Keytruda^{MD}) sont des anticorps monoclonaux bloquant l'interaction entre le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1, sigle de l'anglais *programmed cell death 1*) et ses ligands, soit PD-L1 (sigle de l'anglais *programmed death ligand 1*) et PD-L2 (sigle de l'anglais *programmed death ligand 2*), contrecarrant ainsi l'inhibition de la réponse antitumorale [Bristol-Myers Squibb Canada, 2020; Merck Canada, 2020]. Ces deux molécules sont utilisées dans le traitement de plusieurs cancers, dont le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), le mélanome et le lymphome hodgkinien (LH) classique.

Concernant les premières indications officielles du nivolumab approuvées par Santé Canada (mélanome métastatique, cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), cancer rénal métastatique, cancer de la tête et du cou), la dose de 3 mg/kg administrée toutes les 2 semaines a été approuvée, conformément à la dose utilisée dans les essais cliniques. En se basant sur un modèle mathématique [Zhao *et al.*, 2017], la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a modifié sa monographie du nivolumab et recommandé des doses fixes dans la plupart des indications. Après 2018, la plupart des études sur le nivolumab ont été réalisées en utilisant des doses de 240 mg toutes les 2 semaines ou de 480 mg toutes les 4 semaines. L'Agence européenne des médicaments (AEM) a fait de même concernant la plupart des indications. Dans la monographie canadienne du nivolumab, on recommande soit une dose fixe (240 mg toutes les 2 semaines ou 480 mg toutes les 4 semaines), soit une dose calculée en fonction du poids (3 mg/kg, toutes les 2 semaines), dans toutes les indications en monothérapie. En ce qui concerne la pratique clinique au Québec, on favoriserait une administration du nivolumab à une dose calculée en fonction du poids du patient, administrée toutes les 2 ou 4 semaines, et des doses maximales de 240 mg et 480 mg, respectivement [INESSS, 2018].

Les doses de pembrolizumab utilisées ont elles aussi évolué au fil du temps. Les premiers essais cliniques évaluant le pembrolizumab dans le traitement du mélanome métastatique et le traitement de deuxième ligne du CPNPC métastatique ont été réalisés en utilisant une dose de 2 mg/kg toutes les 3 semaines. Depuis l'étude KEYNOTE-024 [Reck *et al.*, 2016], les nouvelles études sur le pembrolizumab ont presque toutes été effectuées en utilisant une dose fixe de 200 mg, suivant un modèle pharmacocinétique de population selon lequel elle permettrait d'obtenir une exposition similaire à celle obtenue à une dose de 2 mg/kg [Freshwater *et al.*, 2017]. La FDA, l'AEM et, plus récemment (en 2020), Santé Canada ont par la suite modifié leur monographie du pembrolizumab en recommandant une dose fixe dans toutes les indications. Enfin, certaines agences provinciales, dont British Columbia (BC) Cancer et Cancer Care Alberta, proposent d'utiliser une dose de 2 mg/kg jusqu'à un maximum de 200 mg dans la plupart des indications.

S'ajoute à la problématique liée au choix du mode de calcul de la dose, celle liée à la fréquence d'administration (intervalle) optimale de ces deux médicaments. En effet, l'administration de plus fortes doses à des intervalles plus longs semble de plus en plus courante. Comme il a été mentionné précédemment, l'administration d'une dose de 480 mg de nivolumab toutes les 4 semaines est aussi indiquée. De plus, l'AEM, les agences réglementaires de l'Australie, de la Nouvelle-Zélande et, plus récemment, la FDA aux États-Unis a nouvellement autorisé la dose de 400 mg de pembrolizumab administrée toutes les 6 semaines lorsqu'il est utilisé en monothérapie [Merck Sharp & Dohme (Australia), 2020; Merck Sharp & Dohme (New Zealand), 2020; EMA, 2020; FDA, 2020]. Cette possibilité représente certainement un avantage pour les patients et les équipes cliniques en oncologie, puisqu'elle réduirait la fréquence des visites pour l'administration du médicament, sans en augmenter les effets indésirables.

Par ailleurs, la variété de régimes posologiques pouvant être utilisés fait ressortir certaines préoccupations sur le plan pharmacoéconomique, notamment lorsque les doses fixes sont comparées aux doses administrées en fonction du poids de la personne traitée, en raison du coût annuel important d'un traitement par le nivolumab ou par le pembrolizumab. Si l'efficacité et l'innocuité d'un traitement à une dose fixe sont les mêmes que celles d'un traitement où la dose est calculée en fonction du poids, l'utilisation d'une dose fixe serait plus économique chez les personnes dont le poids est plus élevé alors que l'utilisation d'une dose calculée en fonction du poids serait plus économique chez les personnes dont le poids est plus faible (moins de 80 kg concernant le nivolumab et moins de 100 kg concernant le pembrolizumab). Il est d'autant plus important de tenir compte de ce dernier point, considérant que le poids moyen des personnes traitées en oncologie dans les centres hospitaliers universitaires du Québec est d'environ 72 kg [PGTM, 2018a; PGTM, 2018b].

Contexte de la demande

En décembre 2018, l'INESSS a proposé de modifier les indications reconnues du nivolumab sur la Liste des médicaments – Établissements relatives au CPNPC, à l'adénocarcinome rénal, au mélanome et au cancer tête et cou afin, entre autres, d'en retirer les doses pour permettre aux cliniciens de choisir le régime posologique à utiliser [INESSS, 2018], une modification qui a aussi été apportée aux indications reconnues du pembrolizumab [INESSS, 2019c]. Dans la foulée de ces modifications, une demande a été formulée par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) afin que l'INESSS effectue des recommandations d'usage sur les doses de nivolumab et de pembrolizumab à utiliser. Bien que les critères d'utilisation des médicaments recommandés par l'INESSS ne constituent pas des guides de pratique, le fait d'y inscrire des doses maximales encadrerait d'une certaine façon la pratique. En outre, le mandat de l'INESSS, lors de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (EMFI), n'est pas de statuer sur les doses, puisque ses recommandations doivent se conformer à celles mentionnées dans les monographies canadiennes.

Le présent rapport fait état des données scientifiques, expérientielles et contextuelles ayant servi à l'élaboration des recommandations relatives au choix de la posologie du nivolumab (en monothérapie ou en traitement d'association avec l'ipilimumab) et du pembrolizumab à utiliser. Ces recommandations sont contenues dans un outil clinique d'aide à la décision.

1. MÉTHODOLOGIE

Les revues de la littérature scientifique ont été menées en respectant les normes de l'INESSS sur la méthode des revues systématiques [INESSS, 2013]. Un plan de réalisation a préalablement été élaboré et validé par le comité consultatif du projet. Le comité consultatif a aussi validé la version finale du présent document.

1.1. Questions de recherche

Les questions de recherche 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.

Afin d'alléger les questions, le terme « indications retenues » est utilisé pour décrire l'ensemble des indications approuvées par Santé Canada concernant le nivolumab et le pembrolizumab, soit :

- concernant le nivolumab :
 - mélanome;
 - mélanome (traitement adjuvant);
 - CPNPC;
 - LH classique;
 - carcinome hépatocellulaire (CHC);
 - adénocarcinome rénal;
 - épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou.
- concernant le pembrolizumab :
 - mélanome;
 - mélanome (traitement adjuvant);
 - CPNPC;
 - LH classique;
 - lymphome médiastinal primitif à cellules B (LMPCB);
 - carcinome urothélial;
 - cancer colorectal accompagné d'une forte instabilité microsatellitaire (IMS) ou d'une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM);
 - cancer de l'endomètre accompagné d'une forte IMS ou d'une déficience du SRM (en traitement d'association avec le lenvatinib ou non);
 - adénocarcinome rénal.

Le terme « administration à intervalles standards » concerne les doses de nivolumab administrées toutes les 2 semaines et les doses de pembrolizumab administrées toutes les 3 semaines. Le terme « administration à intervalles prolongés » concerne les doses de nivolumab administrées toutes les 4 semaines et les doses de pembrolizumab administrées toutes les 6 semaines.

PICO
<p>Population : Personnes de 18 ans et plus atteintes d'une des indications retenues.</p> <p>Intervention : Traitement par le nivolumab (en monothérapie ou en traitement d'association avec l'ipilimumab) ou le pembrolizumab.</p> <p>Compareurs :</p> <ol style="list-style-type: none">dose calculée en fonction du poids (mg/kg) comparée à une dose fixe ou à une dose calculée en fonction du poids jusqu'à une dose maximale;administration à intervalles standards comparativement à une administration à intervalles prolongés. <p>Résultats d'intérêt : Efficacité (taux de réponse, survie globale, survie sans progression), innocuité, paramètres pharmacocinétiques, coûts.</p>

Question 1 – Efficacité
<p>Dans les indications retenues, quelle est l'efficacité (taux de réponse, survie globale, survie sans progression) du nivolumab (en monothérapie ou en traitement d'association avec l'ipilimumab) et du pembrolizumab :</p> <ol style="list-style-type: none">à des doses calculées en fonction du poids comparativement à des doses fixes ou à des doses calculées en fonction du poids jusqu'à une dose maximale?lorsqu'ils sont administrés à intervalles standards comparativement à leur administration à intervalles prolongés?

Question 2 – Innocuité
<p>Dans les indications retenues, quels sont les effets indésirables du nivolumab et du pembrolizumab :</p> <ol style="list-style-type: none">liés à des doses calculées en fonction du poids comparativement à des doses fixes ou à des doses calculées en fonction du poids jusqu'à une dose maximale?liés à l'administration à intervalles standards comparativement à leur administration à intervalles prolongés?

Question 3 – Pharmacocinétique
<p>Quels sont les paramètres pharmacocinétiques, tels que la concentration plasmatique à l'équilibre, la $T_{1/2}$, l'ASC (équilibre), du nivolumab et du pembrolizumab?</p> <ol style="list-style-type: none">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)?

Question 4 – Aspects économiques
<p>Dans les indications retenues, quels sont les coûts du nivolumab et du pembrolizumab :</p> <ol style="list-style-type: none">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?associés à l'administration à intervalles standards comparativement à leur administration à intervalles prolongés?

La question de recherche 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*).

PIPOH

Population : Personnes de 18 ans et plus atteintes d'une des indications retenues et traitées par le nivolumab (en monothérapie ou en traitement d'association avec l'ipilimumab) ou le pembrolizumab.

Intervention : Traitement par le nivolumab (en monothérapie ou en traitement d'association avec l'ipilimumab) ou le pembrolizumab.

Professionnels : Hémato-oncologues ou médecins pouvant prescrire le nivolumab ou le pembrolizumab, pharmaciens en oncologie.

Objectifs : Modalités d'usage.

Contexte et lieu de l'intervention : Centre hospitalier, clinique externe d'oncologie.

Question 5 – Modalités d'usage

Quelles sont les modalités d'usage du nivolumab (en monothérapie ou en traitement d'association avec l'ipilimumab) et du pembrolizumab dans les indications retenues en ce qui concerne les aspects suivants :

- a. Quelles sont les posologies recommandées?
- b. Quelles sont les populations et les atteintes particulières pour lesquelles le nivolumab et le pembrolizumab ne sont pas recommandés ou doivent être utilisés avec précaution?

Question 6 – Physiopathologie

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 de nivolumab ou de pembrolizumab?

Aspects complémentaires à documenter en cours de projet

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).

1.2. Stratégie de repérage d'information scientifique

Pour répondre aux questions de recherche 1 à 5 sur l'efficacité, l'innocuité, la pharmacocinétique, les aspects économiques et les modalités d'usage, une revue systématique de la littérature a été effectuée. Pour répondre à la question de recherche 6, une revue narrative de la littérature a été réalisée.

1.2.1. Repérage d'information scientifique

La stratégie de recherche de l'information a été élaborée en collaboration avec un spécialiste 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 (National Library of Medicine), Embase (Ovid), Evidence-Based Medicine Reviews (EBM Reviews; Ovid) et Cochrane Database of Systematic Reviews. La recherche documentaire a été effectuée à partir de la date de création de chacune des bases de données jusqu'à décembre 2019. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues. Une recherche spécifique a également été effectuée afin de repérer 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 des agences et des organismes d'évaluation des technologies de la santé (ETS) ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations ou d'ordre professionnels en lien avec le sujet des travaux.

Des documents provenant des agences réglementaires nord-américaines, dont la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et Santé Canada ont été consultés. Les monographies officielles du nivolumab et du pembrolizumab ont également été consultées en passant par la Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) de Santé Canada.

Des sites contenant des informations sur les études scientifiques actuellement en cours ont été consultés. Les documents publiés par les différentes directions de l'INESSS, dont les avis d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, ont également été consultés. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées afin de repérer d'autres documents pertinents.

Les détails de la stratégie de recherche sont présentés dans l'annexe A.

1.3. Sélection des publications

La sélection des documents repérés lors de la recherche systématique de l'information scientifique a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs selon les critères de sélection présentés dans le tableau 1 ci-dessous. Les divergences d'opinions ont été réglées en considérant l'avis d'un troisième examinateur. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour réaliser

l'analyse. Les raisons d'une inclusion ou d'une exclusion ont été inscrites dans un fichier, de même que la qualification des références.

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature

Critères d'inclusion	
Population	Adulte de 18 ans ou plus atteint d'une des indications retenues
Intervention	Traitement par le nivolumab (en monothérapie ou en traitement d'association avec l'ipilimumab) ou par le pembrolizumab
Comparateurs	a. Dose calculée en fonction du poids (mg/kg) comparée à la dose fixe ou à une dose calculée en fonction du poids jusqu'à une dose maximale b. Administration à intervalles réguliers standards comparée à une administration à intervalles prolongés
Résultats d'intérêt	Q1 – Efficacité : taux de réponse, survie sans progression (SSP), survie globale (SG) Q2 – Innocuité : effets indésirables Q3 – Pharmacocinétique : concentration plasmatique à l'équilibre, T _{1/2} , ASC (équilibre) Q4 – Aspects économiques : coûts, rapport coûts-bénéfices Q5 – Modalités d'usage : régimes posologiques, populations particulières, etc.
Type de publication	Étude scientifique, guide de pratique clinique (GPC), rapports d'évaluation de technologie en santé (ETS), modèles mathématiques
Type de plan (devis) d'étude / type de document	Q1 et Q2 : revue systématique comportant ou non une méta-analyse, essai clinique à répartition aléatoire (ECRA) ou non aléatoire (ECRNA), étude quasi-expérimentale comparative avant-après, étude observationnelle (étude de cohorte, étude cas témoins) Q3 : étude pharmacocinétique, étude réalisée à l'aide d'un modèle mathématique Q4 : étude économique Q5 : GPC, revue narrative
Années de publication	Q1 à Q4 : de la date de création de chacune des bases de données à décembre 2019 Q5 : de janvier 2014 à décembre 2019
Critères d'exclusion	
Population	Sujets non humains
Type de publication	Éditorial, résumé de congrès, affiche, point de vue, nouvelle, commentaire
Langue	Autre langue que le français ou l'anglais
Qualité méthodologique	Q5 : publication dont la qualité méthodologique est jugée inadéquate selon la grille d'évaluation appliquée

1.4. Évaluation de la qualité méthodologique

L'évaluation de la qualité méthodologique des documents sélectionnés pour réaliser les revues systématiques a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. En présence d'une divergence d'opinions importante relative à l'évaluation, un consensus a été recherché. Les grilles ou outils d'évaluation de la qualité méthodologique qui ont été utilisés sont les suivants :

- AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II) pour évaluer la qualité des documents comportant des lignes directrices [Brouwers *et al.*, 2012];
- R-AMSTAR (Revised – A Measurement Tool to Assess systematic Reviews) pour évaluer la qualité des revues systématiques [Kung *et al.*, 2010]; et
- l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) pour évaluer les ECRA, les ECRNA, les études quasi-expérimentales et les études observationnelles (cohortes) [ASPC, 2014].

1.5. Extraction de l'information

L'extraction des données a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide de formulaires d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents afin d'en assurer la validité. Les données ont été validées par un deuxième examinateur. L'information extraite des documents retenus est présentée dans les annexes E et G.

1.6. Analyse et synthèse des données

Les données scientifiques, les recommandations de bonne pratique clinique et les informations cliniques ont été extraites puis synthétisées sous forme de tableaux. L'ensemble des données a été analysé sous la forme d'une synthèse narrative analytique, qui a été présentée en fonction des 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}, disponible à : 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, disponible à : <https://www.scistat.com/statisticaltests/fisher.php>.

1.6.1. Appréciation de la qualité de la preuve scientifique

L'appréciation de la preuve scientifique des énoncés répondant aux questions de recherche 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 B-1 de l'annexe B. 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 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 de recherche.

Tableau 2 Appréciation globale du niveau de preuve scientifique

Niveau de preuve	Définitions
Élevé	<p>Tous les critères ont obtenu une appréciation positive.</p> <p>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.</p>
Modéré	<p>La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive.</p> <p>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.</p>
Faible	<p>Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative.</p> <p>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.</p>
Insuffisant	<p>Aucune donnée scientifique n'est disponible ou les données disponibles sont insuffisantes.</p> <p>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.</p>

1.7. Recherche et méthode de synthèse de l'information contextuelle et du savoir expérientiel

L'outil d'aide à la décision élaboré par l'INESSS est le fruit de la triangulation des données issues de la littérature scientifique à l'aide du savoir expérientiel d'experts ou de cliniciens québécois ainsi que d'éléments contextuels propres au Québec.

1.7.1. Consultation des parties prenantes

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 du projet est composé de professionnels travaillant quotidiennement en oncologie. Les membres ont été réunis à deux 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.

De plus, 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 de recherche 6.

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. Ce comité a 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.

1.7.2. Méthode d'analyse et de synthèse de l'information contextuelle et du savoir expérientiel

Pour répondre aux questions de recherche 3, 4, 5 et 6 ainsi que pour traiter les aspects complémentaires à documenter, une synthèse narrative de l'information contextuelle et du savoir expérientiel a été effectuée.

Les consultations et les rencontres avec le comité consultatif ont permis, notamment, de recueillir des données expérientielles et de contextualiser les données scientifiques analysées au regard de la pratique clinique québécoise. Leur contribution a été consignée de manière qualitative en utilisant des comptes rendus de réunion. Ces documents 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.

1.7.3. 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.

1.7.4. 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.

1.7.5. 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 H-1 de l'annexe H de ce rapport. 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.

1.8. Méthode délibérative et de formulation des recommandations

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. 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.

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 requiert également 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.

1.9. Validation

Le présent rapport a été soumis à trois lecteurs externes 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.

1.10. Mise à jour

L'évaluation de la pertinence de mettre à jour l'outil clinique d'aide à la décision se fera dans 4 ans à partir de la date de publication de la présente version.

2. RÉSULTATS

2.1. Description des publications retenues

La recherche systématique d'information scientifique (voir l'annexe A) a permis de repérer 5 668 publications, parmi lesquelles 25 articles scientifiques et 7 documents contenant des recommandations ont été retenus.

Parmi les 32 publications retenues, se trouvent :

- 1 étude à devis ouvert, qui inclut plusieurs cohortes différentes rapportées dans 6 publications, certaines de ces cohortes ayant été réparties de façon aléatoire [Hui *et al.*, 2017; Patnaik *et al.*, 2015; Robert *et al.*, 2014] et d'autres non [Ribas *et al.*, 2016; Garon *et al.*, 2015; Hamid *et al.*, 2013];
- 2 ECRA, soit l'étude KEYNOTE-010 [Herbst *et al.*, 2016] et l'étude KEYNOTE-006 [Hamid *et al.*, 2017; Ribas *et al.*, 2015];
- 3 ECRNA dont les résultats sont rapportés dans 7 publications [Topalian *et al.*, 2019; Gettinger *et al.*, 2018; El-Khoueiry *et al.*, 2017; Yamamoto *et al.*, 2017; Gettinger *et al.*, 2015; McDermott *et al.*, 2015; Topalian *et al.*, 2012];
- 1 étude de cohortes rétrospectives [Sanlorenzo *et al.*, 2015];
- 6 modèles mathématiques [Lala *et al.*, 2020; Zhao *et al.*, 2020; Long *et al.*, 2018; Ogungbenro *et al.*, 2018; Freshwater *et al.*, 2017; Zhao *et al.*, 2017];
- 2 RS (revues systématiques) [Xu *et al.*, 2018; Abdel-Rahman, 2016]; et
- 7 GPC (guides de pratique clinique) [AHS, 2020; NCCN, 2020; Walker *et al.*, 2019; Brahmer *et al.*, 2018; PGTM, 2018a; PGTM, 2018b; AHS, 2015].

Le processus de sélection des études, présenté sous forme de diagramme de flux, la liste des publications incluses et exclues de même que les raisons de leur exclusion (voir l'annexe C) ainsi que les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des différents documents retenus (voir l'annexe D) et de la preuve scientifique (voir les annexes B et F) sont présentés dans les annexes de ce rapport.

2.2. Aspects physiopathologiques

Le nivolumab et le pembrolizumab sont deux anticorps monoclonaux qui se lient au récepteur PD-1, dont la voie de signalisation représente un des points de contrôle immunitaires utilisés par les cellules tumorales pour supprimer l'immunité antitumorale [Patnaik *et al.*, 2015]. Le nivolumab et le pembrolizumab font donc partie de la famille des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (IPC).

Le récepteur PD-1 est exprimé surtout à la surface des lymphocytes T. Il régule principalement l'activation des cellules T, surtout dans les tissus périphériques, par la liaison de ses ligands, PD-L1 et PD-L2 [Buchbinder et Desai, 2016]. Les ligands PD-L1

et PD-L2 sont exprimés par plusieurs types de cellules : PD-L1 est exprimé par les leucocytes, les cellules non hématopoïétiques, les tissus non lymphoïdes de même que plusieurs cellules tumorales; quant au PD-L2, il est surtout exprimé sur les cellules dendritiques et les monocytes [Buchbinder et Desai, 2016].

L'interaction de PD-1 avec ses ligands atténue la signalisation du récepteur du lymphocyte T, menant à la régulation à la baisse de l'activation, de la prolifération ainsi que de la réponse immunitaire médiée par la cellule T [Patnaik *et al.*, 2015]. Dans un contexte physiologique normal, la voie de signalisation dépendante de PD-1 intervient à différents stades de la réponse immunitaire, soit pour prévenir l'activation aberrante de lymphocytes T reconnaissant des molécules du soi (auto-immunité) ou pour inhiber la réponse immunitaire lorsqu'aucune menace n'est présente, un processus appelé la tolérance périphérique [Buchbinder et Desai, 2016]. Certaines tumeurs vont toutefois exploiter cette voie de signalisation pour inactiver les lymphocytes T qui les infiltrent et ainsi échapper au système immunitaire. Le nivolumab et le pembrolizumab se lient au récepteur PD-1 et bloquent son interaction avec les ligands, ce qui empêche donc une inactivation inappropriée de la réponse immunitaire par les cellules cancéreuses et rétablit l'activation des lymphocytes T intratumoraux. Ces traitements ciblent toutefois toutes les cellules exprimant le récepteur PD-1 à leur surface et non les lymphocytes T intratumoraux uniquement. Tout lymphocyte activé qui était maintenu dans un état anergique dépendant de la voie de signalisation de PD-1 pourrait donc être réactivé, ce qui pourrait causer des réactions auto-immunes si ces lymphocytes étaient dirigés contre des molécules du soi [Senant *et al.*, 2016]. Des effets indésirables liés à l'immunité, généralement réversibles, seraient d'ailleurs observés chez jusqu'à 70 % des personnes traitées par un anticorps anti-PD-1, ces effets étant toutefois jugés graves chez environ 15 % des personnes traitées [Senant *et al.*, 2016]. 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. 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, particulièrement celles atteintes de la colite ulcéreuse, de la maladie de Crohn, d'arthrite rhumatoïde ou d'une atteinte cutanée. À l'inverse, 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. Les personnes ayant subi une greffe d'organe solide présentent également un risque plus élevé de rejet du greffon suivant l'utilisation des IPC, et ce, peu importe le temps écoulé depuis la greffe. En revanche, l'utilisation des IPC soit avant ou après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) peut entraîner une augmentation des complications immunologiques post-greffe, qui peut aussi être accompagnée d'une augmentation de la réponse immunitaire contre le cancer.

Par ailleurs, il semble qu'à la fois le nivolumab et le pembrolizumab soient utilisés en clinique à des doses qui saturent pratiquement le récepteur anti-PD-1. En ce qui concerne le nivolumab, une dose unique allant de 0,3 mg/kg à 10 mg/kg a produit une occupation des récepteurs de 70 % à 97 % (en moyenne 85 %) dans une étude de phase I [Brahmer *et al.*, 2010], alors qu'une autre étude ayant analysé l'occupation des récepteurs anti-PD-1 sur les lymphocytes T en contexte de mélanome a montré une occupation de ces récepteurs qui atteint un plateau à des doses de 0,3 mg/kg administrées toutes les 2 semaines [Agrawal *et al.*, 2016]. Quant au pembrolizumab, la saturation des récepteurs PD-1 aurait lieu à partir de doses de 1 mg/kg administrées toutes les 3 semaines [Patnaik *et al.*, 2015]. Selon l'expert en immunologie consulté dans le cadre de ces travaux, cette occupation pratiquement complète des récepteurs PD-1, et ce, même à une dose standard, serait nécessaire pour obtenir l'effet recherché sur la levée de l'inhibition de la réponse immunitaire. Comme tous les récepteurs PD-1 sont déjà près de la saturation aux doses standards de nivolumab et de pembrolizumab, le fait d'en augmenter les doses ne devrait pas avoir d'effet sur le risque d'exacerbation de la maladie auto-immune ou d'effets secondaires immunitaires. Toutefois, si une complication auto-immune survient à la suite de l'administration d'une dose plus élevée, cela pourrait être un peu plus problématique, vu qu'une forte dose devrait prendre davantage de temps à être éliminée qu'une dose standard, mais cela est indépendant de la pathologie sous-jacente ou de l'état auto-immun. Cet expert précise d'ailleurs que, quelle que soit la dose de nivolumab ou de pembrolizumab utilisée, les patients atteints d'une maladie auto-immune sous-jacente ou dont le contexte immunitaire est particulier devraient recevoir un suivi plus rapproché.

2.3. Études primaires – Nivolumab

La recherche systématique de la littérature n'a permis de repérer aucune étude primaire ayant évalué l'effet clinique d'une dose fixe (240 mg) de nivolumab comparé à l'effet clinique d'une dose calculée selon le poids (3 mg/kg), ou l'effet clinique d'une dose de 480 mg de nivolumab administrée toutes les 4 semaines (intervalle prolongé) comparé à l'effet clinique d'une dose de 240 mg de nivolumab administrée toutes les 2 semaines (intervalle standard). Pour pallier cette absence de données comparatives directes, deux analyses différentes ont été effectuées.

Dans un premier temps, parce que la dose fixe peut correspondre chez certains patients à une dose plus élevée que si elle avait été calculée selon le poids (chez les patients dont le poids est faible) ou, à l'inverse, à une dose plus faible que si elle avait été calculée selon le poids (chez des patients dont le poids est élevé), les publications permettant de comparer l'efficacité et l'innocuité des différentes doses de nivolumab calculées selon le poids ont été analysées. Dans un deuxième temps, les études qui reposent sur une modélisation mathématique pour prédire l'efficacité d'une dose fixe (240 mg) de nivolumab comparée à celle d'une dose calculée selon le poids (3 mg/kg), ainsi que pour prédire l'efficacité d'une administration à intervalles prolongés (toutes les 4 semaines) comparée à celle d'une administration à intervalles standards (toutes les 2 semaines), ont été analysées.

2.3.1. Comparaison de l'effet du nivolumab à des doses allant de 1 mg/kg à 10 mg/kg

La recherche systématique de la littérature a permis de retenir 3 ECRNA qui portent sur la détermination de la dose optimale du nivolumab à utiliser en clinique, à savoir : 1 ECRNA (CA209-003) dont les données ont fait l'objet de 5 publications différentes [Topalian *et al.*, 2019; Gettinger *et al.*, 2018; Gettinger *et al.*, 2015; McDermott *et al.*, 2015; Topalian *et al.*, 2012], ainsi que 2 autres ECRNA [El-Khoueiry *et al.*, 2017; Yamamoto *et al.*, 2017]. Ces études sont de phase I ou II et ont toutes été réalisées sans insu. L'étude de Yamamoto et ses collaborateurs a été réalisée exclusivement au Japon. Concernant les 3 ECRNA, les participants atteints d'une maladie auto-immune active ou ayant un antécédent de ce type de maladie étaient exclus, alors que l'étude CA209-003 et celle de Yamamoto ont aussi exclu les participants dont la maladie ou l'état requiert la prise d'immunosuppresseurs ou de stéroïdes systémiques. De plus, l'étude CA209-003 et celle de El-Khoueiry excluaient les patients ayant déjà reçu un anti-PD-1. Précisons qu'aucune analyse statistique n'a été rapportée dans ces études pour comparer les résultats obtenus selon les différentes doses; ces statistiques ont été calculées par l'INESSS, lorsqu'il était possible de le faire, à l'aide des données disponibles.

Dans ces études, les participants étaient divisés en plusieurs groupes recevant différentes doses de nivolumab toutes les 2 semaines. Les doses utilisées varient de 0,1 mg/kg à 20 mg/kg, une dose de 1 mg/kg à 10 mg/kg ayant été administrée dans la plupart des études. Les études sont quelque peu différentes en ce qui concerne les types de cancer chez les participants inclus. En effet, l'article de Topalian et ses collaborateurs [2012] rapporte des données d'efficacité et d'innocuité obtenues chez les participants atteints d'un mélanome, d'un CPNPC ou d'un cancer rénal, mais l'analyse des effets indésirables porte aussi sur des participants atteints d'un cancer de la prostate ou d'un cancer colorectal. L'étude d'El-Khoueiry inclut uniquement des participants atteints d'un CHC avancé alors que l'étude de Yamamoto inclut des participants atteints de l'un des cancers suivants : l'adénocarcinome du poumon, le mélanome ou un cancer rectal, thymique, œsophagien, du côlon ou de la thyroïde.

Aucune différence statistiquement significative concernant le taux de réponse objective n'a été observée entre les doses de nivolumab de 1 mg/kg, 3 mg/kg et 10 mg/kg dans 2 ECRNA [Yamamoto *et al.*, 2017; Topalian *et al.*, 2012].

Les données sur les taux de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) sont rapportées dans deux publications [Gettinger *et al.*, 2018; Topalian *et al.*, 2012] se rapportant à l'étude CA209-003. Dans l'étude de Topalian [2012], les taux de SSP à 24 semaines varient selon la dose et le type de cancer, soit de 30 % à 55 % concernant le mélanome, de 16 % à 24 % concernant le CPNPC et de 47 % à 67 % concernant le cancer rénal. Quant aux taux de SG à 5 ans, ils varient de 11 % à 26 % dans l'étude de Gettinger effectuée chez des personnes atteintes de CPNPC; les durées de SG et de SSP sont rapportées dans deux publications [Topalian *et al.*, 2019; McDermott *et al.*, 2015] se rapportant à l'étude CA209-003. Dans l'étude de Topalian [2019], les SG médianes variaient de 9,2 mois à 48,4 mois, selon la dose et le type de cancer; dans l'étude de McDermott, les SSP varient de 4,7 mois à la dose de 1 mg/kg à 8 mois à la

dose de 10 mg/kg. Ainsi, les résultats de ces deux publications ne montrent aucune relation claire entre la dose de nivolumab d'une part et les taux et les durées de survie d'autre part. Précisons également que les intervalles de confiance (IC) rapportés concernant tous les taux et les durées de survie étaient étendus et qu'aucune analyse statistique n'a été effectuée par les investigateurs pour permettre de comparer entre eux ces taux ou ces durées de survie.

Enfin, aucune différence statistiquement significative concernant les taux d'effets indésirables globaux et les taux d'effets indésirables de grade 3 ou 4 n'est observée entre les différentes doses de nivolumab dans les 3 ECRNA retenus [El-Khoueiry *et al.*, 2017; Yamamoto *et al.*, 2017; Gettinger *et al.*, 2015; McDermott *et al.*, 2015; Topalian *et al.*, 2012].

Ces études comportent toutefois certaines limites. D'abord, les études retenues étaient toutes de type « à devis ouvert » et ne comportaient pas de groupe témoin. De plus, aucune des études retenues n'a présenté de comparaison des caractéristiques des participants selon les doses; la présence d'un biais de confusion à cet égard n'a donc pas pu être vérifiée. Le fabricant du nivolumab était impliqué dans plusieurs étapes de la plupart des études, ce qui pourrait avoir introduit des biais dans les conclusions.

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité et de l'innocuité des différentes doses de nivolumab est jugé faible relativement aux taux de réponse objective, et jugé modéré relativement au taux d'effets indésirables chez les personnes atteintes de mélanome, de CPNPC ou d'un cancer rénal. Le niveau de preuve est cependant jugé insuffisant relativement aux taux et aux durées de SG et de SSP chez ces mêmes personnes, et relativement à l'efficacité et à l'innocuité des différentes doses de nivolumab chez les personnes atteintes d'un cancer de la tête et du cou, d'un CHC ou d'un lymphome hodgkinien (LH) classique (voir les tableaux F-1 et F-2 de l'annexe F).

En résumé

- Selon les documents retenus concernant l'effet de l'intensité de la dose du nivolumab :
 - Le taux de réponse objective est similaire entre les doses faibles (1 mg/kg) et les doses plus élevées (3 mg/kg à 10 mg/kg) de nivolumab chez les personnes atteintes d'un mélanome, d'un CPNPC ou d'un cancer rénal (**niveau de preuve faible**);
 - 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 (**niveau de preuve modéré**);

- Les données ne permettent pas de comparer l'effet des différentes doses de nivolumab en ce qui concerne les taux et les durées de survie sans progression ainsi que les taux et les durées de survie globale (**niveau de preuve insuffisant**);
- 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, d'un carcinome hépatocellulaire ou d'un lymphome hodgkinien classique (**niveau de preuve insuffisant**).

2.3.2. Effet d'une dose fixe (240 mg) comparé à l'effet d'une dose calculée selon le poids (3 mg/kg)

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir une étude de modélisation mathématique comparant l'efficacité et l'innocuité du nivolumab à dose fixe et à dose calculée selon le poids du participant [Zhao *et al.*, 2017].

Cette étude simule l'exposition au nivolumab administré à dose fixe en utilisant un modèle pharmacocinétique préalablement élaboré par Bajaj et ses collaborateurs [2017]. L'étude de Zhao et ses collaborateurs utilise les données de 3 458 participants de 18 études cliniques qui étaient atteints de l'un des types de cancer suivants : mélanome, cancer du poumon, cancer rénal, lymphome de Hodgkin, cancer de la tête et du cou, cancer urothélial et cancer gastrique. Les données sur ces patients, telles que le poids, la fonction rénale, le statut de performance (score permettant d'estimer la capacité des patients à effectuer certaines activités quotidiennes), le sexe, le groupe ethnique et le type de tumeur, ont été utilisées dans le modèle pharmacocinétique pour simuler l'exposition au nivolumab. Dans un premier temps, pour déterminer la dose fixe à utiliser, la distribution de poids corporels de ces participants a été observée. La dose fixe de 240 mg, administrée toutes les 2 semaines a été sélectionnée en appliquant la dose de 3 mg/kg au poids médian (77 kg, arrondi à 80 kg) des participants inclus dans cette analyse. En se basant sur les expositions ainsi prédites aux doses de 240 mg et de 3 mg/kg, qui étaient similaires concernant l'étendue des poids corporels des participants analysés, soit de 34 kg à 180 kg, les auteurs ont conclu que les deux doses devraient produire des expositions semblables.

Dans un deuxième temps, des analyses ont été effectuées pour comparer l'efficacité et l'innocuité de la dose de 240 mg à celles de la dose de 3 mg/kg administrée toutes les 2 semaines aux participants atteints de mélanome, de CPNPC ou de cancer rénal. Le risque relatif instantané (RRI) de décès a été prédit en utilisant un deuxième modèle exposition-réponse déjà établi. En prédisant le RRI des 5^e et 95^e percentiles d'exposition comparés à celui obtenu pour l'exposition médiane, les auteurs ont conclu que le fait de faire varier l'exposition au nivolumab ne modifiait pas les paramètres d'efficacité. Cela était mis en évidence par l'inclusion de la valeur 1 dans les intervalles de confiance à 95 % (IC à 95 %) des RRI, et ce, relativement à chacun des régimes posologiques analysés.

Le même type d'analyse a été appliqué à l'innocuité, en prédisant, à l'aide d'un troisième modèle d'exposition-réponse, les RRI d'effets indésirables menant à l'arrêt du médicament ou au décès relativement au 5^e et au 95^e percentiles d'exposition comparés à celui obtenu pour l'exposition médiane. Les IC à 95 % de chaque RRI incluant la valeur 1 permettent de conclure que l'intervalle d'exposition au nivolumab, que ce soit à une dose de 240 mg ou à une dose de 3 mg/kg, n'affecte pas l'innocuité du médicament. De plus, les données cliniques d'un sous-groupe de participants atteints de l'un de ces types de cancer (dont 1 781 exposés à la dose de 3 mg/kg et 130 exposés à la dose de 10 mg/kg) ont été analysées en relation avec les poids corporels et l'exposition au médicament. Bien qu'un plus grand nombre d'effets indésirables sérieux ou de grade 5 (décès liés à un effet indésirable) ait été observé dans le groupe de participants dont le poids est faible (inférieur à 50 kg), aucune relation n'a pu être établie entre le poids ou l'exposition et le taux d'effets indésirables, selon les auteurs.

Cette étude comporte toutefois certaines limites. D'abord, soulignons qu'aucune comparaison directe entre les deux régimes posologiques n'a été effectuée relativement aux effets indésirables et à l'efficacité. De plus, les résultats sont simulés à l'aide d'un modèle pharmacocinétique utilisant seulement certaines variables; il est possible que d'autres caractéristiques des participants aient pu faire varier les résultats. Parce que le modèle repose sur des données d'études primaires, les limites associées à ces études s'appliquent également ici, particulièrement en ce qui a trait à l'exclusion des participants atteints d'une maladie auto-immune sous-jacente ou qui prennent des immunosuppresseurs. Cela pourrait limiter la possibilité de généraliser les conclusions de cette étude pour les appliquer à la population générale. Bien qu'une validation interne du modèle utilisé pour calculer les données pharmacocinétiques semble avoir été faite, il n'est pas clairement mentionné s'il a fait ou non l'objet d'une validation externe. Par ailleurs, les autres modèles utilisés par les auteurs de l'étude pour prédire l'efficacité et l'innocuité selon l'exposition ne sont décrits que brièvement et les détails concernant l'élaboration de ces modèles ne sont pas fournis. Enfin, les auteurs de l'étude de Zhao ainsi que du modèle de Bajaj étaient tous des employés de la compagnie pharmaceutique qui commercialise le nivolumab, ce qui aurait pu introduire un biais dans les conclusions.

À la lumière de ces informations, le niveau de preuve scientifique de l'efficacité et de l'innocuité d'une dose fixe (240 mg) de nivolumab comparée à celles d'une dose calculée selon le poids (3 mg/kg) chez les personnes atteintes de mélanome, de CPNPC ou d'un cancer rénal est jugé faible. Vu l'absence de données, ce niveau de preuve est toutefois jugé insuffisant chez les personnes atteintes d'un cancer de la tête et du cou, d'un CHC ou d'un LH classique (voir le tableau F-3 de l'annexe F).

En résumé

- Selon le document retenu sur la dose fixe (240 mg) de nivolumab :
 - 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 (**niveau de preuve faible**);
 - 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 (**niveau de preuve faible**);
 - Les données ne permettent pas de comparer l'efficacité et l'innocuité du nivolumab à la dose de 240 mg administrée toutes les 2 semaines avec celles du nivolumab à la dose de 3 mg/kg administrée 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 (**niveau de preuve insuffisant**).

2.3.3. Effet de l'intervalle d'administration (toutes les 4 semaines, comparativement à toutes les 2 semaines)

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir deux études de modélisation mathématique comparant l'efficacité et l'innocuité du nivolumab administré à une dose de 480 mg toutes les 4 semaines (intervalle prolongé) et celles du nivolumab administré à une dose de 240 mg toutes les 2 semaines (intervalle standard) [Zhao *et al.*, 2020; Long *et al.*, 2018].

Ces deux études ont utilisé les données de participants provenant d'études cliniques (3 817 participants dans l'étude de Long et 3 203 participants dans celle de Zhao) pour simuler l'exposition au médicament selon un modèle pharmacocinétique préétabli [Bajaj *et al.*, 2017]. L'étude de Zhao a de plus effectué des prédictions de l'efficacité et de l'innocuité des deux schémas posologiques en fonction de l'exposition au médicament.

Les participants présentaient l'un ou l'autre des cancers suivants : mélanome, CPNPC, cancer rénal, lymphome hodgkinien (LH), cancer de la tête et du cou, CHC et cancer urothélial. L'analyse de Long et ses collaborateurs a aussi inclus des personnes atteintes d'un cancer du poumon à petites cellules ou d'un cancer gastrique.

L'effet de l'intervalle d'administration sur l'efficacité du traitement a été évalué par simulation dans un des modèles mathématiques [Zhao *et al.*, 2020]. En utilisant les paramètres d'exposition simulés relativement à chacune des posologies et un modèle semi-paramétrique de Cox, des durées de survie ont été simulées relativement aux indications du mélanome, du cancer du poumon et du cancer rénal. Ces durées de SG simulées pour la dose de 480 mg et celle de 3 mg/kg ont été jugées similaires, et les RRI de décès prédits par simulation pour chacun des groupes étaient également similaires.

L'innocuité comparative selon l'intervalle d'administration est évaluée dans les deux études. Dans l'étude de Zhao et ses collaborateurs [2020], bien qu'aucune statistique n'ait pu être calculée pour comparer les taux d'effets indésirables simulés entre les deux groupes, ceux-ci semblaient similaires mais montraient une tendance légèrement plus élevée dans le groupe où une dose de 480 mg de nivolumab était administrée toutes les 4 semaines. Dans l'étude de Long et ses collaborateurs, ce sont plutôt les données cliniques d'innocuité de 61 patients provenant de 4 études de phase III en cours qui ont été analysées. Dans ces dernières, les patients ayant reçu le nivolumab à une dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, sans progression de la maladie ou n'ayant plus de bénéfices à cette dose, pouvaient recevoir la dose de 480 mg toutes les 4 semaines. Seulement 19,7 % des patients de ces études ont été traités par le nivolumab pendant plus de 3 mois et la durée moyenne d'exposition à la dose de 480 mg a été de 2,06 mois. En considérant tous les effets indésirables liés au traitement, les taux étaient statistiquement plus élevés avec la dose de 3 mg/kg administrée toutes les 2 semaines qu'avec la dose de 480 mg, administrée toutes les 4 semaines. Aucune différence statistiquement significative n'a toutefois été observée entre les groupes relativement aux taux d'effets indésirables sérieux ou ayant mené à l'arrêt du traitement.

Ces études comportent plusieurs limites importantes. D'abord, dans l'étude de Long, seulement 15 participants provenant des études cliniques en cours pour l'analyse de l'innocuité avaient un poids inférieur à 70 kg. De plus, un biais de sélection est possible parce que les patients qui commençaient le traitement à la dose de 480 mg recevaient et toléraient déjà la dose de 3 mg/kg [Long *et al.*, 2018]. Puisque le modèle que Bajaj et ses collaborateurs ont utilisé pour calculer les données pharmacocinétiques repose sur des données d'études primaires, les limites associées à ces études s'appliquent également ici, particulièrement en ce qui a trait à l'exclusion des participants atteints d'une maladie auto-immune sous-jacente ou qui prennent des immunosuppresseurs. Cela pourrait limiter la possibilité de généraliser les conclusions de cette étude pour les appliquer à la population générale. De plus, bien qu'une validation interne du modèle de Bajaj semble avoir été faite, il n'est pas clairement mentionné si ce modèle a fait ou non l'objet d'une validation externe [Bajaj *et al.*, 2017]. Enfin, la plupart des auteurs de ces deux études étaient des employés de la compagnie pharmaceutique commercialisant le nivolumab, ce qui aurait pu introduire un biais dans les conclusions.

À la lumière de ces informations, le niveau de preuve scientifique est jugé faible relativement à l'innocuité d'une dose de 480 mg de nivolumab administrée toutes les 4 semaines, comparée à une dose calculée selon le poids (3 mg/kg) administrée toutes les 2 semaines pour traiter tous les types de cancer pour le traitement desquels le

nivolumab est indiqué. Le niveau de preuve scientifique est également jugé faible relativement à la SG obtenue par les deux régimes posologiques à l'étude chez les personnes atteintes de mélanome, de CPNPC ou de cancer rénal, mais il est jugé insuffisant relativement à l'efficacité et à l'innocuité chez les personnes atteintes de cancer de la tête et du cou, de CHC ou de lymphome hodgkinien classique (voir le tableau F-4 de l'annexe F).

En résumé

- Selon les documents retenus sur une dose de 480 mg de nivolumab administrée toutes les 4 semaines :
 - Les taux d'effets indésirables sont similaires entre le nivolumab administré à une dose de 480 mg toutes les 4 semaines et le nivolumab administré à une dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines (**niveau de preuve faible**);
 - La survie globale (SG) semble similaire entre le nivolumab administré à une dose de 480 mg toutes les 4 semaines et le nivolumab administré à une dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, chez les personnes atteintes de mélanome, de CPNPC ou de cancer rénal (**niveau de preuve faible**);
 - Les données ne permettent pas de comparer l'efficacité du nivolumab à une dose de 480 mg administrée toutes les 4 semaines à celle du nivolumab à une dose de 3 mg/kg administrée toutes les 2 semaines, chez les personnes atteintes de cancer de la tête et du cou, de carcinome hépatocellulaire ou de lymphome hodgkinien classique (**niveau de preuve insuffisant**).

2.3.4. Nivolumab en combinaison avec l'ipilimumab

La recherche de la littérature n'a permis de repérer aucune publication ayant évalué l'effet de différentes posologies de nivolumab en combinaison avec l'ipilimumab.

2.4. Études primaires – Pembrolizumab

La recherche de la littérature n'a permis de repérer aucune étude primaire ayant comparé l'effet clinique d'une dose fixe (200 mg) de pembrolizumab à celui d'une dose calculée selon le poids (2 mg/kg). Pour pallier cette absence de données comparatives directes, deux analyses différentes ont été effectuées.

Dans un premier temps, parce que la dose fixe peut correspondre, chez certains patients, à une dose plus forte que si elle avait été calculée selon le poids (chez les patients dont le poids est faible) ou, à l'inverse, à une dose plus faible que si elle avait

été calculée selon le poids (chez des patients dont le poids est élevé), les publications permettant de comparer l'efficacité et l'innocuité des différentes doses de pembrolizumab, calculées selon le poids, ont été analysées. Dans un deuxième temps, une étude reposant sur une modélisation mathématique pour prédire les paramètres pharmacocinétiques d'une dose fixe (200 mg) de pembrolizumab comparés à ceux prédits pour une dose calculée selon le poids (2 mg/kg) a été analysée.

2.4.1. Comparaison de l'effet du pembrolizumab à des doses de 2 mg/kg et de 10 mg/kg

La recherche systématique de la littérature a permis de retenir 4 études qui portent sur la détermination de la dose optimale du pembrolizumab à utiliser en clinique, à savoir : 1 étude à devis ouvert, soit KEYNOTE-001, qui inclut plusieurs cohortes différentes rapportées dans plusieurs publications, certaines de ces cohortes ayant été réparties de façon aléatoire [Hui *et al.*, 2017; Patnaik *et al.*, 2015; Robert *et al.*, 2014] et d'autres non [Ribas *et al.*, 2016; Garon *et al.*, 2015; Hamid *et al.*, 2013], 1 ECRA se référant à l'étude KEYNOTE-002 dont 2 publications rapportent différentes données [Hamid *et al.*, 2017; Ribas *et al.*, 2015] ainsi que 1 ECRA rapportant les résultats de l'étude clinique KEYNOTE-010 [Herbst *et al.*, 2016] et 1 étude de cohorte rétrospective [Sanlorenzo *et al.*, 2015]. Ces études sont de phase I ou II et ont toutes été réalisées sans insu, à l'exception de l'étude KEYNOTE-002 [Hamid *et al.*, 2017; Ribas *et al.*, 2015] dans laquelle les différentes doses de pembrolizumab étaient administrées à double insu. Les patients atteints d'une maladie auto-immune active ou ayant un antécédent de ce type de maladie étaient exclus des études repérées ainsi que ceux recevant un traitement immunosuppresseur. De plus, les patients ayant déjà reçu un anti-PD-1 étaient exclus. Précisons également qu'en ce qui concerne la plupart des résultats de ces études, aucune analyse statistique n'a été rapportée pour comparer les résultats obtenus aux différentes doses; ces statistiques ont donc été calculées par l'INESSS, lorsqu'il était possible de le faire, à l'aide des données disponibles.

Dans ces études, les doses de pembrolizumab reçues par les participants varient de 2 mg/kg toutes les 3 semaines à 10 mg/kg toutes les 2 semaines, la plupart des études ayant administré des doses de 2 mg/kg ou de 10 mg/kg toutes les 3 semaines. De plus, 2 ECRA rapportés dans 3 publications ont utilisé une chimiothérapie comme comparateur aux différentes doses de pembrolizumab [Hamid *et al.*, 2017; Herbst *et al.*, 2016; Ribas *et al.*, 2015]. En ce qui concerne les types de cancer chez les participants inclus, on observe quelques différences entre les études. En effet, 4 publications relatives à l'étude KEYNOTE-001 [Ribas *et al.*, 2016; Patnaik *et al.*, 2015; Robert *et al.*, 2014; Hamid *et al.*, 2013] et à l'étude KEYNOTE-002 [Hamid *et al.*, 2017; Ribas *et al.*, 2015] rapportent des données sur des participants atteints d'un mélanome, alors que 3 publications de l'étude KEYNOTE-001 [Hui *et al.*, 2017; Garon *et al.*, 2015; Patnaik *et al.*, 2015] et de l'étude KEYNOTE-010 [Herbst *et al.*, 2016] incluent des participants atteints d'un CPNPC.

Aucune différence statistiquement significative relativement au taux de réponse objective entre les doses de 2 mg/kg et de 10 mg/kg n'a été observée dans les études retenues [Hamid *et al.*, 2017; Hui *et al.*, 2017; Herbst *et al.*, 2016; Ribas *et al.*, 2016; Garon *et al.*, 2015; Patnaik *et al.*, 2015; Ribas *et al.*, 2015; Robert *et al.*, 2014; Hamid *et al.*, 2013]. De plus, ce constat est le même chez les patients qui présentent un niveau d'expression de PD-L1 d'au moins 50 % [Herbst *et al.*, 2016] ou chez les personnes n'ayant pas reçu de traitement préalable à l'ipilimumab [Ribas *et al.*, 2016; Hamid *et al.*, 2013].

Les résultats des études retenues montrent également des taux de survie similaires entre les doses de pembrolizumab de 2 mg/kg et de 10 mg/kg. Ainsi, 3 publications rapportent des taux de SSP qui sont similaires entre ces doses après un suivi de 24 semaines, 12 mois ou 2 ans [Hamid *et al.*, 2017; Ribas *et al.*, 2016; Robert *et al.*, 2014], alors qu'une des publications de l'étude KEYNOTE-001 ne rapporte aucune différence statistiquement significative relativement au taux de SSP à 9 mois, entre les doses de 2 mg/kg et de 10 mg/kg [Ribas *et al.*, 2015]. Les taux de SG observés entre ces doses sont également similaires après 12 mois et 2 ans de suivi [Hamid *et al.*, 2017; Ribas *et al.*, 2016]. Il faut toutefois préciser que toutes les études retenues qui rapportent des taux de SG ou de SSG ont été effectuées chez des participants atteints d'un mélanome de stade avancé.

En ce qui concerne les durées de survie, les résultats des différentes études sont cohérents. Un ECRA effectué chez des participants atteints de CPNPC ne rapporte aucune différence statistiquement significative entre les doses de 2 mg/kg et de 10 mg/kg de pembrolizumab relativement à la SG ou à la SSP, et ce, même chez les patients qui présentent un degré d'expression de PD-L1 d'au moins 50 % [Herbst *et al.*, 2016]. Les autres études rapportant des données sur les durées de survie ont été effectuées chez des personnes atteintes de mélanome de stade avancé. Aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée relativement à la SG entre les différentes doses dans un autre ECRA [Hamid *et al.*, 2017]. Des durées similaires de SG [Ribas *et al.*, 2016] et de SSP [Ribas *et al.*, 2016; Ribas *et al.*, 2015; Robert *et al.*, 2014] entre les doses sont aussi rapportées dans 1 ECRA [Ribas *et al.*, 2015; Robert *et al.*, 2014] et 2 publications de l'étude KEYNOTE-001 [Ribas *et al.*, 2016; Robert *et al.*, 2014]. Quant aux durées de réponse aux différentes doses, soit le temps à partir de la première réponse jusqu'à la progression, elles sont similaires dans 1 ECRA [Hamid *et al.*, 2017] et dans 1 publication de l'étude KEYNOTE-001 [Hamid *et al.*, 2013].

Enfin, en ce qui concerne l'innocuité des différentes doses de pembrolizumab, aucune différence statistiquement significative relativement aux taux d'effets indésirables n'a été observée entre les doses de 2 mg/kg et de 10 mg/kg dans les 9 publications se rapportant aux 4 études dans lesquelles ce paramètre d'intérêt était évalué [Hamid *et al.*, 2017; Hui *et al.*, 2017; Herbst *et al.*, 2016; Garon *et al.*, 2015; Patnaik *et al.*, 2015; Ribas *et al.*, 2015; Sanlorenzo *et al.*, 2015; Robert *et al.*, 2014; Hamid *et al.*, 2013]. Les taux d'effets indésirables de tous grades sont rapportés à des fréquences variant de 56 % à 100 %. Concernant les effets indésirables de grade 3 ou 4, ils sont quant à eux rapportés à une fréquence moindre, variant de 0 % à 18 %. Quelques études ont présenté des données concernant les effets indésirables à médiation immunitaire [Hamid *et al.*, 2017;

Hui *et al.*, 2017; Herbst *et al.*, 2016; Robert *et al.*, 2014]. Concernant ce type d'effets indésirables, les taux obtenus aux différentes doses de pembrolizumab étaient similaires.

À la suite de la recherche systématique, 2 RS ayant pour objectif de comparer l'efficacité ou l'innocuité des différentes doses de médicaments de la classe des IPC ont été retenues [Xu *et al.*, 2018; Abdel-Rahman, 2016]. La revue systématique de Xu et ses collaborateurs inclut des études sur le pembrolizumab administré à une dose de 2 mg/kg ou de 10 mg/kg toutes les 3 semaines. Les auteurs concluent que le profil d'innocuité du pembrolizumab est le même, peu importe la dose [Xu *et al.*, 2018]. De plus, Abdel-Rahman indique, dans sa RS, qu'il n'y a pas de différence d'efficacité entre les doses de 2 mg/kg et de 10 mg/kg de pembrolizumab administrées toutes les 3 semaines chez les personnes atteintes de mélanome ou de CPNPC. L'auteur conclut aussi que, relativement aux effets indésirables médiés par l'immunité ciblés dans la RS (soit les éruptions cutanées, le vitiligo, la diarrhée, l'hypothyroïdie, l'hépatite ou l'élévation des transaminases, la néphrite et la pneumonite), rien n'indique une augmentation des toxicités à une dose plus élevée de pembrolizumab chez les personnes atteintes de mélanome ou de CPNPC [Abdel-Rahman, 2016].

Ces études comportent plusieurs limites importantes. Seule l'étude KEYNOTE-002 a été réalisée à l'aveugle. Plusieurs études n'ont pas présenté de comparaison des caractéristiques des participants selon les doses; cela aurait pu introduire un biais de confusion [Hui *et al.*, 2017; Ribas *et al.*, 2016; Patnaik *et al.*, 2015; Sanlorenzo *et al.*, 2015]. Les cohortes d'expansion de l'étude KEYNOTE-001 chez les personnes atteintes de CPNPC [Hui *et al.*, 2017; Garon *et al.*, 2015] ainsi que l'étude de Sanlorenzo et ses collaborateurs incluait très peu de patients (6 et 16 patients, respectivement) recevant la dose standard, soit 2 mg/kg, ce qui pourrait limiter les chances d'observer les effets recherchés à cette dose. Enfin, dans la plupart de ces études, plusieurs auteurs étaient des employés de la compagnie pharmaceutique commercialisant le pembrolizumab, ce qui aurait pu introduire un biais dans les conclusions.

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité et de l'innocuité du pembrolizumab aux différentes doses à l'étude est jugé modéré relativement à tous les résultats rapportés. Le niveau de preuve scientifique est toutefois jugé insuffisant relativement à tous les résultats rapportés 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, de même que relativement aux données sur le taux de SG et de SSP chez les personnes atteintes de CPNPC (voir les tableaux F-5 et F-6 de l'annexe F).

En résumé

- Selon les documents retenus concernant l'effet de l'intensité de la dose du pembrolizumab :
 - Le taux de réponse objective, les durées de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) ainsi que 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 taux de SSP et de SG 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 comparer les taux de SG et de SSP d'une dose de 2 mg/kg de pembrolizumab à ceux de doses plus faibles ou plus fortes, administrées toutes les 3 semaines, chez les personnes atteintes de CPNPC (**niveau de preuve insuffisant**);
 - Les données ne permettent pas de comparer l'efficacité et l'innocuité d'une dose de 2 mg/kg de pembrolizumab à celles de doses plus faibles ou plus fortes, administrées 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**).

2.4.2. Effet d'une dose fixe (200 mg) comparé à l'effet d'une dose calculée selon le poids (2 mg/kg)

La recherche systématique de l'information scientifique n'a permis de repérer aucune étude comparant l'efficacité du pembrolizumab à une dose fixe (200 mg) et à une dose calculée selon le poids du participant (2 mg/kg).

Par ailleurs, une RS ayant pour objectif de comparer l'innocuité de médicaments de la classe des IPC à différentes doses a été retenue. La RS de Xu et ses collaborateurs inclut des études sur le pembrolizumab administré à une dose de 2 mg/kg ou de 200 mg toutes les 3 semaines. Les auteurs concluent que le profil d'innocuité du pembrolizumab est le même, peu importe la dose [Xu *et al.*, 2018].

2.4.3. 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 permis de repérer aucune étude comparant l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab administré à une dose de 400 mg toutes les 6 semaines (intervalle prolongé) à celles du pembrolizumab administré à une dose de 200 mg toutes les 3 semaines (intervalle standard).

2.5. Paramètres pharmacocinétiques

2.5.1. Nivolumab

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de repérer et de retenir 5 études qui présentent des paramètres pharmacocinétiques du nivolumab administré à différentes doses, soit 1 ECRNA [Yamamoto *et al.*, 2017] et 4 études de modélisation à partir de données d'études cliniques effectuées chez des personnes atteintes de mélanome, de cancer du poumon, de carcinome urothélial, de cancer de la tête et du cou, de LH classique, de carcinome rénal, de cancer colorectal ou de cancer hépatocellulaire (CHC) [Zhao *et al.*, 2020; Long *et al.*, 2018; Ogungbenro *et al.*, 2018; Zhao *et al.*, 2017]. Des données pharmacocinétiques ont aussi été repérées dans la monographie canadienne du nivolumab [Bristol-Myers Squibb Canada, 2020].

Une seule étude parmi celles retenues présente des données pharmacocinétiques sur des participants selon différentes doses [Yamamoto *et al.*, 2017]. Dans cette étude, la concentration maximale après la première dose (C_{max1}) augmente de façon presque proportionnelle à la dose lorsque les doses sont de 1 mg/kg, 3 mg/kg et 10 mg/kg de nivolumab administré toutes les 2 semaines. Dans cette même étude, le temps nécessaire pour observer une concentration maximale (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 lorsque les doses étaient de 1 mg/kg et 3 mg/kg, mais plus élevée lorsque les doses atteignaient 10 mg/kg et 20 mg/kg. Ces valeurs de demi-vie sont similaires à la valeur de 26,7 jours, mentionnée dans la monographie. Aucune tendance ne peut cependant être clairement établie concernant les valeurs de clairance observées. Ces valeurs, bien qu'elles soient exprimées selon le poids dans l'étude de Yamamoto, sont toutefois du même ordre de grandeur que la valeur de 9,5 ml/h, mentionnée dans la monographie, chez une personne de 70 kg.

L'aire sous la courbe (ASC) est rapportée dans un ECRNA [Yamamoto *et al.*, 2017] et prédite dans une étude de modélisation [Ogungbenro *et al.*, 2018]. Bien que les ASC relatives à une même dose soient très variables entre les études, elles semblent aussi augmenter de façon pratiquement proportionnelle à la dose dans une même étude.

Aucune comparaison de la dose de 3 mg/kg et de la dose fixe de 240 mg, administrée toutes les 2 semaines, n'a été rapportée dans les études cliniques retenues relativement aux paramètres pharmacocinétiques. Par contre, selon les études de modélisation mathématique retenues, les valeurs de concentrations minimales après la première dose et à l'équilibre (C_{min1} , $C_{minéq}$, respectivement) et de concentration moyenne et maximale à

l'équilibre ($C_{moy\acute{e}q}$ et $C_{max\acute{e}q}$, respectivement) de la dose de 3 mg/kg et celles de la dose de 240 mg de nivolumab, administrées toutes les 2 semaines, devraient être similaires [Zhao *et al.*, 2020; Long *et al.*, 2018; Ogungbenro *et al.*, 2018; Zhao *et al.*, 2017]. De plus, les concentrations prédites après une dose (C_{min1} , C_{moy1} , C_{max1}) sont plus faibles que celles prédites à l'état d'équilibre ($C_{min\acute{e}q}$, $C_{moy\acute{e}q}$ et $C_{max\acute{e}q}$, respectivement) (voir le tableau 3). Concernant la comparaison des paramètres pharmacocinétiques entre l'administration à intervalles standards et celle à intervalles prolongés, les valeurs de C_{max1} et de $C_{max\acute{e}q}$ sont plus élevées suivant l'administration d'une dose plus forte (480 mg) à intervalles prolongés (toutes les 4 semaines), bien qu'elles demeurent inférieures à celles prédites à la dose tolérée de 10 mg/kg administrée toutes les 2 semaines. Concernant les valeurs de $C_{min\acute{e}q}$, elles sont plus faibles suivant l'administration de la dose à intervalles prolongés, alors que les valeurs de $C_{moy\acute{e}q}$ sont similaires pour les deux intervalles d'administration (voir le tableau 3). Selon Zhao et ses collaborateurs, les plus faibles concentrations seuils à l'équilibre ($C_{min\acute{e}q}$) à la suite de l'administration à intervalles prolongés seraient transitoires et, vu le mécanisme d'action du nivolumab sur les récepteurs anti-PD-1, cela ne devrait avoir aucun effet significatif sur l'efficacité [Zhao *et al.*, 2020].

Tableau 3 Paramètres pharmacocinétiques du nivolumab extraits des publications incluses

Dose	Auteur principal, année	Nombre de patients	C_{min1}^* (mcg/ml)	C_{moy1}^* (mcg/ml)	C_{max1}^* (mcg/ml)	$C_{min\acute{e}q}^*$ (mcg/ml)	$C_{moy\acute{e}q}^*$ (mcg/ml)	$C_{max\acute{e}q}^*$ (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, 2018 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
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, 2018 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 %)	
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 %)	

Dose	Auteur principal, année	Nombre de patients	C _{min1} * (mcg/ml)	C _{mov1} * (mcg/ml)	C _{max 1} * (mcg/ml)	C _{minéq} * (mcg/ml)	C _{movéq} * (mcg/ml)	C _{maxéq} * (mcg/ml)	ASC 0-dernière concentration (mcg.h/ml) *
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 %)	

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

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

ASC 0-dernière concentration : Aire sous la courbe du temps 0 jusqu'à la dernière concentration; C_{min1}, C_{mov1}, C_{max1} : concentration minimale, en moyenne selon le temps et maximale (respectivement) après une dose de nivolumab;

C_{minéq}, C_{movéq}, C_{maxéq} : concentration minimale, moyenne et maximale (respectivement) à l'état d'équilibre.

2.5.2. Nivolumab combiné à l'ipilimumab

Aucun des documents retenus ne présentait de données pharmacocinétiques du nivolumab administré à différentes doses lorsqu'il est combiné à l'ipilimumab.

2.5.3. Pembrolizumab

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de repérer et de retenir 4 études qui présentent les paramètres pharmacocinétiques du pembrolizumab administré à différentes doses, soit l'étude KEYNOTE-001, effectuée chez des participants atteints de mélanome et dont les résultats sont rapportés dans 2 publications [Robert *et al.*, 2014; Hamid *et al.*, 2013] ainsi que 3 études de modélisation réalisées à partir de données d'études cliniques publiées sur le mélanome, le CPNPC, le cancer urothélial, le cancer de la tête et du cou et le cancer colorectal accompagné d'une forte instabilité microsatellite (IMS) [Lala *et al.*, 2020; Ogungbenro *et al.*, 2018; Freshwater *et al.*, 2017]. Les différents paramètres pharmacocinétiques relevés dans ces études sont présentés dans le tableau 4. La monographie canadienne du pembrolizumab rapporte aussi des paramètres pharmacocinétiques sur ce médicament [Merck Canada, 2020].

Les C_{max1}, C_{maxéq} et C_{minéq} rapportées dans l'étude d'Hamid ainsi que l'ASC rapportée dans celle de Robert semblent environ 5 fois plus élevées à la dose de 10 mg/kg qu'à la dose de 2 mg/kg [Robert *et al.*, 2014; Hamid *et al.*, 2013]. Ce constat de proportionnalité a aussi été remarqué entre les valeurs de C_{maxéq}, C_{minéq} et ASC prédites à ces doses dans l'étude de Freshwater et ses collaborateurs [2017], bien que les valeurs d'ASC soient très variables entre les études.

De plus, les valeurs de C_{minéq} à la dose de 2 mg/kg sont similaires à la valeur médiane de 22,8 mcg/ml mentionnée dans la monographie. Les paramètres pharmacocinétiques observés et prédits concernant le pembrolizumab semblent donc aller de pair avec une pharmacocinétique linéaire, comme il est mentionné dans la monographie pour l'intervalle posologique entre 0,1 mg/kg et 20 mg/kg.

L'étude de Freshwater a simulé une cohorte de 2 800 patients pour chaque groupe de doses afin d'évaluer la variation des expositions en fonction du poids des participants. Pour assurer une exposition individuelle, particulièrement chez les participants dont le poids est plus élevé et chez qui l'exposition obtenue à la dose fixe serait plus faible, la

posologie de 200 mg a donc été sélectionnée parce qu'elle permettrait d'obtenir des paramètres pharmacocinétiques prédits à la dose de 200 mg légèrement plus élevés (de l'ordre d'environ 35 %) que ceux prédits à une dose de 2 mg/kg [Freshwater *et al.*, 2017].

L'étude d'Ogungbenro et ses collaborateurs [2018] a plutôt simulé une cohorte de 10 000 participants et a utilisé le même modèle populationnel que celui utilisé dans l'étude de Freshwater et ses collaborateurs [Ahamadi *et al.*, 2017] pour prédire des paramètres pharmacocinétiques du pembrolizumab à différentes doses. De la même façon que dans l'étude de Freshwater, les valeurs d'aire sous la courbe et de concentration seuil après 5 cycles de traitement étaient plus élevées à la dose de 200 mg, comparativement aux valeurs obtenues à la dose de 2 mg/kg.

L'étude de Lala et ses collaborateurs a utilisé un modèle pharmacocinétique pour simuler des données d'exposition chez 2 993 sujets provenant de 5 études cliniques sur le mélanome et le CPNPC. Bien que les auteurs ne présentent pas les valeurs des paramètres pharmacocinétiques simulés selon différentes posologies de pembrolizumab, les pourcentages d'écart entre ces paramètres sont calculés aux différentes doses. À l'état d'équilibre, la concentration moyenne (C_{moy}) prédite à la dose 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. Quant à la concentration minimale à l'équilibre ($C_{minéq}$) prédite à la dose de 400 mg toutes les 6 semaines, elle est en moyenne 12 % et 34 % plus faible que celles prédites aux doses de 2 mg/kg et de 200 mg toutes les 3 semaines, respectivement. Seulement 0,5 % des patients ont affiché des valeurs de $C_{minéq}$ inférieures aux valeurs seuils obtenues à la dose de 2 mg/kg toutes les 3 semaines, et ce, pendant une durée moyenne de 3 jours à la fin de l'intervalle de 6 semaines. De plus, la demi-vie de remplacement des récepteurs PD-1 est estimée à environ 1,4 jour par les auteurs de l'étude. Il faudrait donc environ 7 jours (soit 5 demi-vies) pour remplacer les niveaux à l'équilibre de ces récepteurs, ce qui est plus long que la diminution transitoire estimée des valeurs de $C_{minéq}$ prédites à la dose de 400 mg toutes les 6 semaines. Ainsi, le taux de saturation des récepteurs PD-1 à la dose de 400 mg toutes les 6 semaines, estimé par les auteurs à plus de 90 %, pourrait être maintenu malgré la baisse des concentrations de pembrolizumab à la fin de l'intervalle.

Les concentrations maximales (C_{max}) prédites à la dose de 400 mg toutes les 6 semaines étaient bien en dessous de celles obtenues dans d'autres études cliniques à la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines (soit la plus haute dose administrée dans les études cliniques et bien tolérée par les participants). Enfin, l'exposition prédite chez 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 prédite chez les personnes ayant reçu le traitement à intervalles prolongés dès l'amorce du traitement [Lala *et al.*, 2020].

Tableau 4 Paramètres pharmacocinétiques du pembrolizumab extraits des publications incluses

Dose	Auteur principal, année	Nombre de patients	C _{max1} * (mcg/ml)	C _{minéq} * (mcg/ml)	C _{maxéq} * (mcg/ml)	ASC à l'équilibre* (mcg-h/ml)
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, 2018 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 %)
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 %)
200 mg toutes les 3 semaines	Ogungbenro, 2018 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 %)

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

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

2.5.4. Influence du poids

Dans l'étude de Zhao, la dose fixe de 240 mg de nivolumab permettait d'obtenir des expositions au médicament simulées qui se superposaient en grande partie à celles prédites à la dose de 3 mg/kg, et ce, chez des personnes dont le poids varie de 34 kg à 180 kg [Zhao *et al.*, 2017]. Concernant le pembrolizumab, l'étude de Freshwater montre également que l'étendue des expositions individuelles semblait similaire à ces deux doses chez des personnes dont le poids varie de 37 kg à 210 kg [Freshwater *et al.*, 2017]. Enfin, à la dose calculée selon le poids, l'exposition au pembrolizumab augmentait avec le poids, alors que la tendance serait inversée à la dose fixe.

Les membres du comité consultatif se sont dit rassurés par ces résultats, selon lesquels les personnes obèses devraient avoir une exposition similaire au médicament. De plus, certains membres du comité consultatif ont souligné que le nivolumab et le pembrolizumab seraient peu distribués dans les graisses; ainsi, le poids n'expliquerait que partiellement les variations pharmacocinétiques.

2.6. Aspects pharmacoéconomiques

Les avis d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription de l'INESSS ont été consultés pour évaluer les aspects pharmacoéconomiques liés à l'usage des différentes posologies du nivolumab et du pembrolizumab.

Dans un avis transmis à la ministre de la Santé et des Services sociaux en décembre 2018 concernant la modification des indications reconnues du nivolumab, l'INESSS mentionne qu'en comparaison à une dose calculée selon le poids, «l'opportunité d'administrer le nivolumab à une dose fixe de 480 mg toutes les 4 semaines le rendrait moins efficace pour les patients dont le poids est inférieur à 80 kg, soit la majorité d'entre eux, mais plus efficace pour les patients dont le poids est de 80 kg ou plus » [INESSS, 2018]. De plus, dans certains de ses avis concernant l'ajout sur la Liste des médicaments – Établissements du pembrolizumab, l'INESSS a réalisé des analyses pharmacoéconomiques additionnelles afin d'évaluer sommairement l'impact budgétaire des différentes posologies. Dans l'avis sur le traitement du CPNPC, le ratio pharmacoéconomique calculé pour une dose selon le poids (soit 140 mg si l'on considère un poids moyen de 70 kg) était de 78 603 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY), comparativement à un ratio coût-utilité incrémental de 107 102 \$/QALY gagnée relativement à la dose fixe de 200 mg [INESSS, 2019c]. De plus, l'impact budgétaire net sur 3 ans pour les établissements était d'environ 138 M\$ pour une dose calculée selon le poids, comparativement à environ 198 M\$ pour la dose fixe de 200 mg. Dans un autre avis sur le traitement adjuvant du mélanome, le ratio pharmacoéconomique calculé relativement à une dose calculée selon le poids (2 mg/kg) était de 55 095 \$/QALY gagnée, comparativement à un ratio coût-utilité incrémental le plus vraisemblable de 96 555 \$/QALY gagnée relativement à la dose fixe de 200 mg [INESSS, 2019b]. L'impact budgétaire net sur 3 ans était d'environ 46 M\$ pour les établissements pour la dose calculée selon le poids, comparativement à environ 67 M\$ pour la dose fixe de 200 mg. Enfin, dans un avis sur le traitement du CPNPC épidermoïde, le ratio pharmacoéconomique était d'environ 107 000 \$/QALY gagnée et avec un impact budgétaire net sur 3 ans d'environ 12 M\$ relativement à la dose calculée selon le poids (2 mg/kg) [INESSS, 2019a]. Relativement à la dose fixe de 200 mg, un ratio coût-utilité incrémental le plus vraisemblable était supérieur à 182 327 \$/QALY gagnée et l'impact budgétaire net sur 3 ans était d'environ 38 M\$. En somme, il semble que la dose fixe de 200 mg de pembrolizumab fasse augmenter de façon importante les ratios pharmacoéconomiques ainsi que les coûts par rapport à une dose calculée en fonction du poids (2 mg/kg).

2.7. Modalités d'usage

L'information relative aux modalités d'usage du nivolumab et du pembrolizumab est issue de 7 GPC dont la qualité méthodologique est jugée bonne [AHS, 2020; NCCN, 2020; Walker *et al.*, 2019; Brahmer *et al.*, 2018; PGTM, 2018a; PGTM, 2018b; AHS, 2015] ainsi que des monographies canadiennes du nivolumab et du pembrolizumab [Bristol-Myers Squibb Canada, 2020; Merck Canada, 2020]. Les GPC retenus proviennent tous du

Canada, sauf ceux du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et de la Society for Immunotherapy of Cancer (SIC), qui proviennent des États-Unis. L'information extraite de ces documents est présentée dans l'annexe G.

2.7.1. Posologies

2.7.1.1 Nivolumab

Dans la version du 19 mars 2020 de la monographie canadienne du nivolumab, on recommande de choisir entre une dose de 3 mg/kg ou une dose de 240 mg administrée toutes les 2 semaines ou encore de 480 mg administrée toutes les 4 semaines dans toutes les indications du nivolumab en monothérapie, soit le mélanome non résecable ou métastatique, le CPNPC métastatique, l'adénocarcinome rénal métastatique au stade avancé ou métastatique chez les adultes qui ont reçu un traitement antiangiogénique antérieur, l'épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou, le lymphome hodgkinien classique, le CHC et le traitement adjuvant du mélanome. Dans les indications où le nivolumab est combiné à l'ipilimumab, soit pour traiter le mélanome non résecable ou métastatique et l'adénocarcinome rénal métastatique au stade avancé ou métastatique associé à un risque intermédiaire ou élevé, la dose de nivolumab est calculée selon le poids dans la phase de traitement d'association. Dans la phase de monothérapie, dans ces indications, les doses de nivolumab recommandées sont les mêmes que celles recommandées dans les indications en monothérapie seulement. Des indications sont aussi données par le fabricant pour traiter les personnes devant passer d'une dose administrée toutes les 2 semaines à une dose administrée toutes les 4 semaines ou l'inverse (voir le tableau G-2 de l'annexe G) [Bristol-Myers Squibb Canada, 2020].

Les auteurs de la plupart des guides consultés ne prennent pas position sur le choix de la posologie du nivolumab, soit à la dose fixe ou à une dose calculée selon le poids. Pour le traitement de l'adénocarcinome rénal localement avancé non résecable ou métastatique, le GPC de l'Alberta [AHS, 2020] recommande le nivolumab à une dose calculée selon le poids (3 mg/kg) administrée toutes les 2 semaines. Précisons qu'en 2017, les notions de doses fixes et de doses plus fortes à intervalles prolongés n'étaient pas encore intégrées à la monographie canadienne; elles ne l'ont été qu'en 2018 [PGTM, 2018a; PGTM, 2018b]. Il faut donc analyser cette recommandation dans le contexte dans lequel elle a été élaborée. Par conséquent, il n'est pas judicieux de s'y fier pour appuyer une recommandation de posologie par rapport à une autre. Le guide de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) et le guide du Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) sont les seuls à se prononcer sur le problème du choix de la dose entre celle calculée selon le poids et une dose fixe [Walker *et al.*, 2019; PGTM, 2018a; PGTM, 2018b]. Ces GPC privilégient une approche où la dose de nivolumab est calculée selon le poids, et où la dose fixe constitue la dose maximale. Le PGTM a aussi conclu que la dose de nivolumab de 6 mg/kg jusqu'à un maximum de 480 mg, administrée toutes les 4 semaines, constituait

une extrapolation raisonnable, fondée sur les données pharmacologiques disponibles sur la dose de 3 mg/kg.

Tout comme la monographie canadienne, les auteurs de la plupart des GPC consultés ne se prononcent pas sur l'intervalle d'administration à privilégier, à savoir l'administration à intervalles standards ou à intervalles prolongés. En revanche, dans le GPC du PGTM sur le nivolumab, on mentionne que l'intervalle de quatre semaines est avantageux par rapport à l'intervalle standard, lorsque la dose est administrée toutes les deux semaines, ce qui pourrait permettre de désengorger les cliniques d'oncologie en plus d'être moins exigeant pour les patients [PGTM, 2018b].

Les membres du comité consultatif sont en accord avec la posologie proposée dans le GPC du PGTM, y compris la dose de 6 mg/kg. Cette posologie est déjà utilisée en pratique dans plusieurs milieux au Québec. Il est aussi mentionné par les membres du comité que le fardeau financier que représente ce médicament est très lourd et qu'il est impératif de proposer des posologies qui prennent en compte cet aspect. Les membres soulignent d'ailleurs qu'il est un peu plus facile de statuer sur les posologies du nivolumab que sur celles du pembrolizumab, parce que dans la monographie du nivolumab, on considère les trois différentes doses (fixe, calculée selon le poids et à intervalles prolongés) sans en privilégier une en particulier, donc il est possible de choisir celle qui convient. Quant à la dose de 6 mg/kg, certains membres mentionnent que celle-ci avait été extrapolée par le PGTM en se basant sur l'absence de différence entre la dose de 3 mg/kg et la dose de 240 mg, administrées toutes les 2 semaines, puis entre celle de 240 mg administrée toutes les 2 semaines et celle de 480 mg administrée toutes les 4 semaines. Cette dose de 6 mg/kg avait d'ailleurs été recommandée par certaines associations canadiennes, dont le BC Cancer et Cancer Care Ontario.

Les membres du comité consultatif sont d'accord pour ne pas préciser le type de cancer pour guider le choix d'une posologie, malgré le manque de données pour comparer les doses dans le traitement de certains cancers. Quelques membres ont souligné que l'efficacité de ces posologies a été démontrée pour traiter certains types de cancer qui sont plus immunomédiés que d'autres et que le mécanisme d'action du médicament n'intervient pas sur le site tumoral, mais il agit plutôt sur des récepteurs PD-1 des lymphocytes. Ils précisent également qu'il est très peu probable que de nouvelles études comparant les différentes posologies de nivolumab dans le traitement des autres types de cancer seront faites dans un proche avenir.

2.7.1.2 Nivolumab combiné à l'ipilimumab

Dans la version du 19 mars 2020 de la monographie canadienne du nivolumab, on recommande deux posologies différentes dans les deux indications où le nivolumab peut être donné en traitement d'association avec l'ipilimumab, soit le mélanome non résecable ou métastatique et l'adénocarcinome rénal métastatique (voir le tableau G-2 de l'annexe G). Aucune recommandation de posologie du nivolumab combiné à l'ipilimumab n'a été repérée dans les GPC retenus.

Les recommandations données dans la monographie concernant l'adénocarcinome rénal font état d'une posologie de 3 mg/kg de nivolumab dans la phase de traitement d'association avec l'ipilimumab. Les membres du comité consultatif sont d'accord pour extrapoler cette posologie à 3 mg/kg jusqu'à un maximum de 240 mg, selon le même raisonnement qui est utilisé pour établir la dose du nivolumab en monothérapie. Cette extrapolation n'est pas envisageable pour traiter le mélanome non résecable ou métastatique, où une dose de 1 mg/kg de nivolumab est plutôt utilisée dans la phase du traitement d'association. Concernant la phase de monothérapie par le nivolumab qui suit la phase du traitement d'association, les membres du comité consultatif sont d'accord pour recommander les mêmes doses que celles recommandées dans les indications du nivolumab en monothérapie.

2.7.1.3 Pembrolizumab

Dans la version du 10 mars 2020 de la monographie canadienne du pembrolizumab, on recommande une dose fixe de 200 mg, administrée toutes les 3 semaines, dans toutes les indications en monothérapie ou en traitement d'association avec l'axitinib ou le lenvatinib. On y mentionne également ceci : « 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) » [Merck Canada, 2020].

Dans la plupart des guides consultés, les auteurs ne se prononcent pas sur le choix entre une posologie de pembrolizumab à une dose fixe ou à une dose calculée selon le poids. Le guide de l'Alberta Health Services sur le traitement du mélanome [AHS, 2015] recommande d'administrer une dose de pembrolizumab calculée selon le poids (2 mg/kg) toutes les 3 semaines pour traiter le mélanome cutané non résecable de stade III ou IV. Cette recommandation doit être analysée dans le contexte dans lequel elle a été élaborée parce qu'en 2015, les notions de doses fixes et de doses plus fortes à intervalles prolongés n'étaient pas encore intégrées à la monographie canadienne; elles ne l'ont été qu'en 2018 [PGTM, 2018a; PGTM, 2018b]. Il n'est donc pas judicieux de s'y fier pour appuyer une posologie par rapport à une autre. L'ACMTS et le guide du PGTM privilégient une approche qui utilise une dose de pembrolizumab calculée selon le poids, où la dose fixe constitue la dose maximale. [Walker *et al.*, 2019; PGTM, 2018a; PGTM, 2018b]. Les membres du comité consultatif approuvent la posologie proposée dans les guides de l'ACMTS et du PGTM. Ils ont d'ailleurs mentionné que cette posologie est celle utilisée en pratique dans plusieurs milieux au Québec.

Aucun des auteurs des guides retenus ne se prononce sur l'intervalle d'administration à privilégier, à savoir l'administration à intervalles standards ou à intervalles prolongés. La posologie de 400 mg toutes les 6 semaines n'est pas encore approuvée par Santé Canada, mais elle l'est en Europe, aux États-Unis, en Australie et en Nouvelle-Zélande [Merck Canada, 2020; Merck Sharp & Dohme (Australia), 2020; Merck Sharp & Dohme (New Zealand), 2020; EMA, 2020; FDA, 2020]. Certains membres mentionnent qu'ils utilisent la posologie du pembrolizumab à intervalles prolongés afin de limiter la fréquence des visites des patients et le risque de transmission du virus dans le contexte

de crise sanitaire de la COVID-19 (qui sévit au moment de la rédaction du présent rapport). De plus, les membres ont reconnu que cette pratique, en dehors du contexte exceptionnel de la pandémie, ne fait pas encore consensus. Les membres du comité sont donc d'accord pour ne pas inclure la posologie à intervalles prolongés du pembrolizumab, tant que celle-ci ne sera pas approuvée par Santé Canada.

Enfin, comme dans le cas du nivolumab en monothérapie, les membres du comité consultatif sont d'accord pour que la posologie du pembrolizumab puisse s'appliquer dans toutes les indications, et ce, malgré le manque de données disponibles pour comparer les doses dans le traitement de certains types de cancer.

2.7.2. Précautions et contre-indications

La seule contre-indication mentionnée dans les monographies du nivolumab et du pembrolizumab concerne les patients ayant présenté une hypersensibilité au médicament ou à l'un de ses ingrédients. Aucun des GPC consultés n'apporte de précision quant à des doses différentes qui pourraient être requises pour traiter certaines populations particulières.

Seuls 2 GPC consultés [NCCN, 2020; Brahmer *et al.*, 2018] abordent les précautions à prendre pour traiter certaines populations particulières. Ces précautions ne concernent pas le choix des doses à administrer, mais plutôt la décision de commencer ou non l'immunothérapie chez ces patients, ainsi que les risques encourus lors de la prise de cette classe de médicaments chez ces patients. Le guide du NCCN recommande de ne pas entreprendre d'IPC chez les patients atteints d'une maladie auto-immune neurologique ou menaçant la vie, surtout si celle-ci est mal contrôlée ou requiert de fortes doses d'immunosuppresseurs [NCCN, 2020]. Ce guide mentionne aussi que les anti-PD-1 comporteraient moins de risques d'exacerber une maladie auto-immune préexistante que les molécules appartenant à la classe des anti-CLA-4, dont fait partie l'ipilimumab. La SIC recommande, dans son GPC, une évaluation des risques et bénéfices avant de commencer un traitement chez ces patients et suggère d'optimiser la thérapie immunosuppressive à moins de 10 mg de prednisone par jour avant de commencer l'immunothérapie [Brahmer *et al.*, 2018]. Les deux organismes recommandent un suivi serré chez ces patients et une collaboration étroite avec les spécialistes concernés. Dans les monographies canadiennes du nivolumab et du pembrolizumab, on ne mentionne pas que les maladies auto-immunes comme précautions lors de l'utilisation de ces médicaments, sauf dans les informations destinées aux patients.

Concernant les patients ayant subi une greffe d'organe solide, la SIC recommande de ne pas commencer un IPC chez un patient ayant reçu une greffe hépatique, parce que des cas de rejet et de décès ont été rapportés [Brahmer *et al.*, 2018]. Le NCCN mentionne que l'immunothérapie pourrait être considérée, chez les patients greffés, et qu'il y aurait une option rechange acceptable pour traiter ces patients dans l'éventualité d'un rejet d'organe (p. ex. la dialyse chez un greffé rénal), particulièrement s'il n'y a pas eu d'antécédent de rejet ou si l'immunosuppression est stable [NCCN, 2020]. Dans les deux

GPC, on recommande une implication multidisciplinaire dans le traitement de ces patients. Les deux monographies contiennent aussi une mise en garde contre le risque augmenté de rejet chez les receveurs de greffe d'organe solide qui utilisent le nivolumab ou le pembrolizumab. Les membres du comité consultatif sont en accord avec ces précautions qui visent ce type de patients.

Le guide du NCCN aborde aussi la question des patients ayant subi une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCH). Selon le NCCN, ces patients pourraient être admissibles à l'immunothérapie, mais présentent un risque de complication telle que la réaction du greffon contre l'hôte (RGCH) [NCCN, 2020]. Dans les deux monographies, on indique qu'il faut prendre des précautions lors de l'utilisation du nivolumab ou du pembrolizumab avant ou après une ACSH, vu le risque augmenté de telles complications potentiellement mortelles. Les complications mentionnées sont la maladie aigüe ou suraigüe du greffon contre l'hôte, le syndrome fébrile nécessitant un traitement par des stéroïdes, une maladie veino-occlusive hépatique ainsi que des réactions indésirables à médiation immunitaire. Les membres du comité consultatif sont en accord avec ces précautions visant les patients ayant reçu une ACSH. Certains membres du comité consultatif ont également mentionné qu'il semble y avoir, dans leur pratique, un taux augmenté de RGCH chez les patients ayant reçu du nivolumab ou du pembrolizumab avant une GCSH. Il y aurait beaucoup de RGCH aigüe chez ces patients et il s'agit d'une complication crainte en clinique chez les patients ayant reçu un anti-PD-1.

Selon les membres du comité consultatif, il pourrait être préférable, chez certaines catégories de patients recevant le nivolumab ou le pembrolizumab, de commencer le traitement à intervalles standards pendant quelques mois avant de faire la transition vers un traitement à intervalles prolongés. Les catégories mentionnées par les membres sont les patients atteints d'une maladie auto-immune préexistante (à l'exception des endocrinopathies), en raison du risque d'exacerbation de la maladie auto-immune. Les membres du comité consultatif ont également souligné que ces maladies devraient idéalement être bien contrôlées avant de commencer un traitement par le nivolumab ou le pembrolizumab. Les personnes ayant reçu une greffe d'organe solide, en raison du risque de rejet du greffon, et celles ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), en raison du risque de RGCH, pourraient aussi faire l'objet d'un suivi plus fréquent. Enfin, les membres ont aussi précisé que les personnes ayant déjà cessé antérieurement un traitement en raison d'effets indésirables liés à l'immunothérapie ou ayant une plus faible tolérance aux effets indésirables devraient aussi faire l'objet d'un suivi plus rapproché, particulièrement en début de traitement.

2.8. Administration des médicaments

2.8.1. Comparaison de la dose calculée selon le poids avec la dose fixe

Plusieurs arguments à l'avantage des doses fixes sont soulevés par les auteurs des études comparant la dose fixe à la dose calculée selon le poids [Freshwater *et al.*, 2017; Zhao *et al.*, 2017]. Selon ces auteurs, d'un point de vue technique, la dose fixe présente l'avantage d'être facile à prescrire et de faire diminuer le risque d'erreur dans le calcul de

la dose ou de la préparation, parce que les doses fixes de pembrolizumab et de nivolumab correspondent à des multiples entiers de flacons de médicament. Cet argument a été jugé peu pertinent par les membres du comité consultatif. En effet, de plus en plus de prescripteurs électroniques sont utilisés et permettent de calculer facilement les doses selon le poids. Il a aussi été mentionné que dans certains centres hospitaliers, 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 validées par le pharmacien. Enfin, il a été souligné que certains logiciels limitent à la dose fixe la dose pouvant être donnée, ce qui constitue en quelque sorte un « filet de sécurité ».

Le fabricant du pembrolizumab indique aussi qu'une dose fixe diminuerait les pertes de médicaments [Freshwater *et al.*, 2017]. À ce sujet, certains experts ont souligné que les doses fixes présentent l'avantage de permettre la récupération de doses préparées qui n'ont pas été administrées. Selon le GPC de l'ACMTS, il faut s'assurer que cet avantage permet de contrebalancer le possible gaspillage de médicament qui risque d'être donné en excès de ce qui est nécessaire pour obtenir une exposition optimale et une réponse thérapeutique [Walker *et al.*, 2019]. La plupart des membres du comité consultatif ont mentionné que pour limiter le gaspillage de médicament, on peut regrouper les patients qui reçoivent du nivolumab ou du pembrolizumab et leur administrer le même jour. Ainsi, une journée par semaine est donc consacrée à l'immunothérapie et tous les traitements sont préparés la veille de cette journée dans le cas du pembrolizumab et le jour même dans le cas du nivolumab. Cela permet de préparer les traitements en série, ce qui mène à une plus grande économie puisque les pertes de médicaments sont limitées.

D'autres arguments soulevés par le fabricant du nivolumab à l'avantage d'une dose fixe sont un temps de préparation plus court, une administration plus facile et un temps d'attente plus court pour les patients [Zhao *et al.*, 2017]. Les membres du comité consultatif jugent que ces arguments ne sont pas pertinents, parce que les temps de préparation et d'administration ne diffèrent pas selon la dose, tant de nivolumab que de pembrolizumab. De plus, cet argument ne justifierait certainement pas, selon eux, le coût plus élevé d'administrer une dose fixe chez la plupart des patients.

Un autre argument soulevé dans l'étude de Freshwater à l'avantage d'une dose fixe était que l'utilisation du restant d'une fiole pour préparer une dose destinée à un autre patient posait un risque d'infection [Freshwater *et al.*, 2017]. Certains membres du comité consultatif ont mentionné à ce sujet que lorsqu'une même fiole est utilisée pour deux préparations différentes, le septum de la fiole est piqué au maximum deux fois. Ces membres considèrent que le risque de contamination de ces préparations faites sous hotte stérile n'est donc pas significativement plus important lorsque la dose est calculée selon le poids que s'il s'agit d'une dose fixe.

2.8.2. Intervalle standard comparé à un intervalle prolongé

Plusieurs avantages liés à une administration à intervalles prolongés ont été rapportés par les auteurs des études de modélisation évaluant cette stratégie posologique. Entre autres, une administration moins fréquente pourrait réduire les coûts de santé et le fardeau administratif pour les cliniques oncologiques, parce qu'elle nécessite moins de

ressources humaines et matérielles (p. ex : fournitures de perfusion). Le temps de préparation des doses serait aussi diminué, vu la diminution du nombre d'administrations [Lala *et al.*, 2020; Long *et al.*, 2018]. Les membres du comité consultatif ont aussi rapporté plusieurs avantages de ce mode d'administration. Vu la diminution du nombre de visites en clinique afin d'y recevoir leurs traitements, les frais directs et indirects pour les patients et leurs accompagnateurs s'en trouveraient diminués, tels que les frais de stationnement à payer. De plus, les doses à intervalles prolongés, parce qu'elles nécessitent un nombre plus faible d'administrations du médicament, permettent de limiter le nombre de prises de sang nécessaires avant l'administration du médicament.

Les membres du comité consultatif ont aussi jugé important d'effectuer en début de traitement un suivi plus fréquent des effets indésirables, de la réponse thérapeutique et de l'hyperprogression lors d'administration à intervalles prolongés. L'importance d'être attentif aux symptômes exprimés par les patients, particulièrement lors du passage d'un traitement administré à intervalles standards vers une administration à intervalles prolongés, a aussi été soulignée : en pratique, certains patients subissent des effets indésirables imprévisibles et parfois invalidants lors de ces transitions.

2.9. Stabilités physicochimique et microbiologique des médicaments

2.9.1. Nivolumab

Au Canada, le nivolumab est offert en solution injectable à 10 mg/ml sous forme de flacons à usage unique de 40 mg et de 100 mg. La monographie canadienne du nivolumab recommande de jeter les flacons de nivolumab partiellement utilisés ou vides [Bristol-Myers Squibb Canada, 2020]. Bien que certains membres du comité consultatif aient mentionné suivre cette recommandation de la monographie, d'autres ont rapporté des pratiques différentes à cet égard. Certains experts ont rapporté utiliser le contenu de la fiole partiellement utilisée dans une période de 24 heures, alors que d'autres s'en servent jusqu'à 9 jours après la première ponction de la fiole. Selon ces experts, puisque le nivolumab est déjà dilué dans une fiole de verre et que la ponction est effectuée sous hotte stérile de classification ISO 5, les risques de dégradation et de contamination microbiologique du médicament sont jugés faibles. La fiole est alors ponctionnée au maximum 2 fois et la fiole déjà entamée est utilisée avant d'en entamer une nouvelle. Certains membres du comité consultatif ont aussi rapporté des données préliminaires de stabilité, présentées par la Société française de pharmacie oncologique, des fioles de nivolumab 7 jours après leur ouverture [Vieillard *et al.*, 2017].

2.9.2. Pembrolizumab

Au Canada, le pembrolizumab est disponible sous forme de poudre pour solution injectable à reconstituer (fiole de 50 mg) et en solution injectable à 100 mg (fiole de 4 ml). Dans la version du 16 mars 2020 de la monographie du pembrolizumab, on mentionne que les fioles reconstituées ou diluées peuvent être conservées à la température ambiante pendant un temps cumulatif d'au plus 6 heures, ou au

réfrigérateur jusqu'à 96 heures (temps écoulé jusqu'à la fin de la perfusion) [Merck Canada, 2020].

Certains membres du comité consultatif ont mentionné que de nouvelles données de stabilité pourraient permettre de limiter encore plus le gaspillage du pembrolizumab. Ceux-ci précisent qu'une étude indique que le pembrolizumab dilué à une concentration de 1 mg/ml dans une solution contenant 0,9 % de chlorure de sodium et contenu dans des sacs de perfusion en polyoléfine pouvait se conserver au moins 1 semaine à 5 degrés Celsius ou à la température ambiante, sans évidence d'instabilité chimique ou physique [Sundaramurthi *et al.*, 2020]. La concentration de la fiole reconstituée de pembrolizumab étant de 25 mg/ml; il est difficile de déterminer si ces nouvelles données de stabilité peuvent aussi s'appliquer à une fiole diluée à une concentration plus grande que 1 mg/ml.

Enfin, précisons que la norme 2014.02 de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) visant la préparation de produits stériles dangereux en pharmacie indique une date limite d'utilisation (DLU) de 24 heures maximum à la température ambiante ou au réfrigérateur pour conserver une fiole unidose suivant la première perforation du septum [OPQ, 2017]. Cela pourrait limiter la durée de conservation des fioles entamées de pembrolizumab dans les centres d'oncologie qui se soumettent à cette norme. Certains membres du comité consultatif ont d'ailleurs mentionné ne pas suivre cette norme dans leurs centres respectifs en raison des coûts élevés des médicaments en oncologie.

3. DISCUSSION

Dans le cadre du présent projet, l'INESSS avait le mandat d'élaborer un outil d'aide à la décision concernant les posologies de nivolumab (combiné ou non à l'ipilimumab) et de pembrolizumab. Pour ce faire, une revue systématique d'études primaires et de GPC a été réalisée pour évaluer l'efficacité, l'innocuité et les modalités de bonne pratique en lien avec les différents régimes posologiques de ces deux médicaments. Cette information a par la suite été bonifiée par le savoir expérimentiel d'experts dans le domaine de l'oncologie. Les principaux constats qui se dégagent de l'ensemble de ces données scientifiques sont présentés ci-dessous.

3.1. Bilan des principaux constats

Au départ, les travaux menant à l'élaboration de l'outil d'aide à la décision ont été entrepris parce qu'il y avait plusieurs choix de posologies dans les monographies canadiennes du nivolumab et du pembrolizumab. Toutefois, les recommandations plus récentes d'administration à intervalles moins fréquents, bien qu'attrayantes puisqu'elles devraient théoriquement contribuer à désengorger les cliniques d'oncologie, supposent l'utilisation de doses plus fortes. Une saturation des récepteurs PD-1, ciblés par ces médicaments, est en effet déjà observée à de faibles doses de nivolumab ou de pembrolizumab, ce qui soulève certaines questions sur l'innocuité des doses plus fortes utilisées à intervalles prolongés, vu l'augmentation des molécules d'anticorps monoclonaux en excès (c'est-à-dire non liées à leur cible) et le rôle des récepteurs PD-1 dans l'auto-immunité.

3.1.1. Posologie à dose fixe ou calculée selon le poids

La revue systématique n'a permis de repérer que très peu d'études comparant les doses fixes à celles calculées selon le poids du participant, et ce, autant en ce qui concerne le nivolumab qu'en ce qui concerne le pembrolizumab. De plus, ces études impliquaient principalement des modèles mathématiques élaborés à partir des données obtenues aux doses calculées en fonction du poids, qui permettaient de simuler les données qui pourraient être obtenues à une dose fixe de médicament. Il a donc été jugé pertinent d'inclure également, dans la revue systématique, les études comparant les différentes intensités de doses pour évaluer si celles-ci avaient un effet sur l'efficacité ou l'innocuité du nivolumab et du pembrolizumab.

Aucune différence statistiquement significative d'efficacité ou d'innocuité n'a été observée entre les intensités de dose, de même qu'entre les doses fixes et celles calculées selon le poids (niveau de preuve jugé généralement faible). Par contre, aucune donnée n'était disponible sur plusieurs types de cancer, des indications dans lesquelles le nivolumab et le pembrolizumab sont approuvés au Canada. Toutefois, malgré cette absence de données cliniques sur plusieurs types de cancer, les membres du comité consultatif suggèrent qu'il serait tout de même adéquat de recommander la même dose de

nivolumab ou de pembrolizumab, et ce, peu importe l'indication, étant donné le mécanisme d'action de ces deux médicaments.

Les paramètres pharmacocinétiques d'exposition aux médicaments et de concentrations maximales (C_{max}) varient de façon pratiquement proportionnelle à la dose donnée. Peu d'écarts ont été rapportés dans les études entre les paramètres pharmacocinétiques prédits à des doses fixes par rapport à ceux prédits à des doses calculées selon le poids, à l'exception du pembrolizumab, relativement auquel les paramètres pharmacocinétiques semblaient un peu plus élevés à la dose fixe qu'à la dose calculée selon le poids. En revanche, en se basant sur la comparaison des expositions simulées aux différentes posologies, il semble que les valeurs prédites aux doses fixes de nivolumab ou de pembrolizumab soient largement inférieures à celles obtenues à la plus forte dose testée dans les études et bien tolérée par les participants, soit la dose de 10 mg/kg administrée toutes les 2 semaines.

L'analyse des données pharmacoéconomiques de l'INESSS, bien adaptées au contexte québécois, permet d'estimer le fardeau économique qu'impose un usage généralisé des doses fixes. Les analyses faites sur le pembrolizumab laissent entrevoir une possible augmentation des ratios pharmacoéconomiques avec l'utilisation de doses fixes par rapport aux doses calculées selon le poids, du moins en considérant un poids moyen de 70 kg. Bien que ces analyses pharmacoéconomiques concernent principalement le pembrolizumab, il est possible d'envisager une certaine extrapolation des conclusions au nivolumab, en considérant le même poids moyen de 70 kg; la dose de nivolumab calculée selon ce poids correspondrait alors à 210 mg (soit 3 mg/kg), qui est inférieure à la dose fixe de 240 mg, et entraînerait fort probablement des coûts moindres.

Quant aux GPC repérés lors de la recherche systématique de littérature, très peu d'auteurs se prononcent sur le choix de la dose. Les membres du comité consultatif ont toutefois fait ressortir le peu de valeur des arguments mis de l'avant par les compagnies pharmaceutiques pour promouvoir les doses fixes. Entre autres, le risque d'erreur demeure très faible lorsque les doses sont calculées selon le poids. De plus, la diminution des pertes mentionnée par les fabricants est liée à l'utilisation de flacons entiers pour la préparation des doses. Dans les faits, il y aurait aussi une perte de médicament si l'on tient compte du médicament « excédentaire » et potentiellement non nécessaire utilisé pour la préparation d'une dose fixe destinée à certains patients dont le poids est plus faible. Les membres du comité consultatif ont aussi mentionné regrouper les patients qui doivent recevoir les préparations de nivolumab et de pembrolizumab la même journée, afin de limiter davantage les pertes.

En somme, vu l'absence de différences significatives relatives à l'efficacité ou à l'innocuité entre les doses fixes et celles calculées selon le poids, les coûts potentiellement plus élevés des doses fixes et l'absence d'avantage évident de l'utilisation de doses fixes, il a été décidé de recommander une dose calculée selon le poids, où la dose fixe constitue la dose maximale, dans toutes les indications du nivolumab (en monothérapie) et du pembrolizumab. Cette posologie est déjà choisie dans la pratique dans plusieurs milieux cliniques au Québec et permet de limiter le gaspillage de ces médicaments, et donc de réduire le fardeau économique lié à

l'utilisation de ces thérapies. Cette posologie peut aussi être appliquée au nivolumab combiné à l'ipilimumab dans le traitement de l'adénocarcinome rénal.

3.1.2. Posologie à intervalles standards ou à intervalles prolongés

L'administration à intervalles prolongés constitue une nouvelle option posologique recommandée plus récemment dans la monographie du nivolumab. De plus, elle est aussi permise par d'autres agences réglementaires, notamment aux États-Unis, en Europe, en Australie et en Nouvelle-Zélande, pour administrer le pembrolizumab.

La recherche systématique de la littérature n'a permis de repérer que des modèles mathématiques qui comparent l'administration à intervalles prolongés et celle à intervalles standards à l'aide de données d'exposition simulée aux médicaments. Dans ces études, aucune différence statistiquement significative d'efficacité n'a été détectée entre les doses de nivolumab administrées à intervalles prolongés et celles administrées à intervalles standards. Quant à l'innocuité, il n'y avait la plupart du temps aucune différence statistiquement significative entre les deux régimes posologiques. Les données disponibles concernaient seulement certains types de cancer et le niveau de preuve a été jugé faible. Soulignons que dans le cas du pembrolizumab, seules des données d'exposition simulée permettent de comparer les deux modes de traitement.

Tant en ce qui concerne le nivolumab qu'en ce qui concerne le pembrolizumab, les données pharmacocinétiques font ressortir des concentrations maximales (C_{max}) qui sont, logiquement, plus élevées lors de l'administration de fortes doses. Ces valeurs sont toutefois en dessous de celles observées à la dose de 10 mg/kg administrée toutes les 2 semaines, une dose bien tolérée par les participants d'études cliniques. De plus, les concentrations minimales prédites sont plus faibles lors de l'administration à intervalles prolongés que lors de l'administration à intervalles standards. Toutefois, cette baisse des concentrations seuils semble peu significative (de l'ordre de 3 jours concernant le pembrolizumab) et peu susceptible d'avoir un effet important sur l'efficacité.

On ne dispose pas pour l'instant de données pharmacoéconomiques sur l'administration de doses plus fortes à intervalles prolongés. Cependant, les membres du comité consultatif ont rapporté que les administrations à intervalles prolongés pouvaient mener à une diminution de certains frais, dont les frais de stationnement pour les patients ainsi que les coûts liés aux tests de laboratoire à effectuer avant le traitement pour les établissements. On peut supposer que l'administration à intervalles prolongés permettrait de réduire les coûts associés aux visites des patients en clinique, bien qu'ils n'aient pas été calculés dans le cadre de ce projet. De plus, les membres du comité consultatif mentionnent que les patients apprécient généralement que leurs visites en clinique d'oncologie soient plus espacées.

Seul un des GPC aborde l'administration à intervalles prolongés de nivolumab en y mentionnant les avantages potentiels pour les patients et pour les cliniques d'oncologie. Aucun GPC ne contient de recommandation en lien avec l'intervalle d'administration du pembrolizumab, cette option n'étant abordée que depuis tout récemment.

En résumé, considérant l'efficacité et l'innocuité semblables des deux régimes posologiques, les paramètres pharmacocinétiques rassurants et les avantages potentiels pour les patients, il a été décidé de recommander, concernant le nivolumab, les deux intervalles au choix selon la situation du patient, soit l'administration à intervalles prolongés (4 semaines) et celle à intervalles standards (2 semaines). Concernant le pembrolizumab, bien que l'intervalle prolongé soit parfois choisi en pratique pour limiter les visites de patients dans des contextes exceptionnels (tel que celui de la pandémie de COVID-19), il a été proposé de ne pas inclure ce régime posologique tant qu'il ne sera pas indiqué dans la monographie canadienne du produit. Encore une fois, malgré l'absence de données sur plusieurs types de cancer dans le traitement desquels le nivolumab et le pembrolizumab sont indiqués au Canada, les membres du comité consultatif soulignent qu'il serait adéquat de recommander la même dose de nivolumab que de pembrolizumab, et ce, peu importe l'indication. Enfin, les membres du comité consultatif ont suggéré d'assurer un suivi plus fréquent des personnes qui reçoivent une forte dose à intervalles prolongés, pour surveiller les effets indésirables, la réponse thérapeutique et l'hyperprogression et ainsi être en mesure de détecter rapidement tout problème et d'ajuster la thérapie, au besoin, dans les meilleurs délais.

3.1.3. Populations particulières

Dans les études repérées lors de la recherche systématique de la littérature, plusieurs populations ayant un profil immunologique particulier étaient exclues. C'est le cas, entre autres, des personnes atteintes d'une maladie auto-immune préexistante, ayant reçu une greffe d'organe solide ou une GCSH. Selon le mécanisme d'action du nivolumab et du pembrolizumab, certains cliniciens craignent que ces molécules puissent, en réactivant les lymphocytes T intratumoraux, activer par le fait même d'autres lymphocytes T et ainsi causer des réactions auto-immunes. Il est donc important d'évaluer si les recommandations de posologie du nivolumab et de pembrolizumab s'appliquent à ces populations particulières, surtout en ce qui a trait à l'administration de doses plus fortes à intervalles prolongés.

Dans quelques GPC, les auteurs soulèvent des précautions à prendre lors de l'utilisation de nivolumab ou de pembrolizumab chez ces populations particulières. Les données expérientielles, fournies par le comité consultatif et par un expert en immunologie consulté dans le cadre de ces travaux, indiquent en effet que ces personnes présenteraient un risque plus élevé d'effets indésirables à la suite de l'administration de nivolumab ou de pembrolizumab, notamment en ce qui concerne l'exacerbation de la maladie auto-immune initiale (à l'exception des endocrinopathies auto-immunes). De plus, le risque de rejet du greffon serait plus élevé chez les greffés de même que le risque de RGCH chez les personnes qui ont reçu du nivolumab ou du pembrolizumab avant ou après une GCSH.

Par ailleurs, ni les GPC ni les monographies ne recommandent de moduler la dose de ces médicaments pour traiter ces populations particulières de patients. Les informations fournies par l'expert en immunologie indiquent que ces risques ne seraient effectivement pas augmentés davantage avec l'administration de doses plus fortes de nivolumab ou de

pembrolizumab. En effet, l'occupation presque complète des récepteurs PD-1 serait nécessaire pour obtenir l'effet recherché sur la réponse immunitaire. Or, il semble que les récepteurs PD-1 soient déjà pratiquement saturés à des doses inférieures aux doses standards. L'utilisation de plus fortes doses ne devrait donc pas avoir un effet sur les risques d'effets indésirables de nature immunitaire ou encore sur les risques, mentionnés plus tôt, dans les populations dont le profil immunologique est particulier.

Les experts consultés s'entendent toutefois pour reconnaître qu'indépendamment de la pathologie sous-jacente ou de l'état auto-immun, les doses plus fortes pourraient mettre davantage de temps qu'une dose standard à être éliminées. Une complication survenant à la suite de l'administration d'une plus forte dose pourrait donc persister plus longtemps, vu l'élimination plus lente de ces doses. Ainsi, chez les personnes atteintes d'une pathologie auto-immune, qui ont subi une greffe d'organe ou une GCSH, les membres du comité consultatif jugent prudent de privilégier l'intervalle standard en début de traitement, et ce, pendant quelques mois, avant de considérer de changer pour un intervalle prolongé. Cette précaution serait aussi importante chez les personnes ayant déjà cessé antérieurement un traitement en raison d'effets indésirables liés à l'immunothérapie ou chez les personnes ayant une plus faible tolérance aux effets indésirables. Il a aussi été souligné que peu importe la dose utilisée, un suivi plus rapproché des patients de toutes les catégories mentionnées plus haut devrait être assuré.

Les recommandations de régime posologique du nivolumab et du pembrolizumab s'appliquent donc aussi aux populations particulières mentionnées, bien que certaines précautions liées à un suivi plus serré aient été recommandées, particulièrement en ce qui concerne l'administration à intervalles prolongés ou en début de traitement.

3.2. Forces et limites de l'évaluation

Les travaux menés dans le cadre du présent projet reposent sur une méthode rigoureuse et transparente, comprenant une recherche systématique de la littérature scientifique, une sélection minutieuse des publications repérées et une évaluation critique de la qualité des publications retenues. De plus, lors de l'élaboration des recommandations, le savoir expérientiel de différentes parties prenantes, y compris des experts dans le domaine de l'oncologie au Québec, a été pris en compte. Les quelques GPC dont les auteurs se sont prononcés sur le choix entre une dose fixe et une dose calculée selon le poids sont bien adaptés au contexte, parce qu'ils sont de source québécoise (PGTM) et canadienne (ACMTS).

Toutefois, certaines limites de la présente revue systématique doivent être soulignées. La principale limite concerne la faible quantité de données cliniques comparant les posologies entre elles. À l'exception des études de phase I ou II repérées qui comparent différentes intensités de dose, peu de données cliniques sont disponibles pour comparer les différents régimes posologiques entre eux. Les études cliniques étaient pour la plupart réalisées sans insu et sans analyse statistique permettant de comparer l'effet de différentes doses. Les études ayant servi à déterminer les doses fixes reposent sur des

modèles mathématiques dont il est difficile d'évaluer la qualité méthodologique. Comme les monographies, la plupart des GPC, autres que ceux du PGTM et de l'ACMTS, ne fournissent aucune information pouvant soutenir le choix d'une posologie plutôt qu'une autre. En outre, une incertitude demeure quant aux doses à privilégier pour traiter certaines populations potentiellement plus à risque. En effet, les personnes atteintes d'une maladie auto-immune préexistante ou qui nécessite la prise d'immunosuppresseurs, telles que les personnes ayant subi une greffe d'organe solide ou une GCSH, étaient exclues des études retenues.

3.3. Impacts cliniques

La publication de l'outil d'aide à la décision pour le choix des posologies devrait avoir plusieurs effets positifs sur la pratique en oncologie au Québec. D'abord, les cliniciens désirant prescrire le nivolumab ou le pembrolizumab auront en main un outil simple d'utilisation regroupant les choix de dose de ces médicaments selon les indications. Cela devrait limiter la confusion qui pouvait subsister au sujet des choix de dose indiqués dans les monographies et simplifier le processus de prescription. Enfin, bien que les précautions ajoutées relatives à certaines populations particulières demeurent très générales, elles constituent tout de même des rappels importants pour la prise en charge et le suivi de ces patients en fonction de la posologie choisie.

4. RECOMMANDATIONS

Chacune des recommandations présentées dans l'outil d'aide à la décision a été élaborée en tenant compte de données issues de la littérature scientifique, des recommandations de bonne pratique clinique, des informations contextuelles ainsi que du savoir expérientiel partagé principalement par les membres du comité consultatif. Des données contextuelles ont également été considérées. Le processus d'évaluation de l'ensemble de la preuve est présenté en détail dans les tableaux H1 à H3 de l'annexe H, dont les grandes lignes sont résumées dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 Synthèse des recommandations concernant le choix de la posologie de nivolumab et de pembrolizumab

Recommandation	Données scientifiques issues de la RS	Données scientifiques et de bonne pratique clinique dans les GPC et les monographies	Données contextuelles et savoir expérientiel
En début de traitement (particulièrement lorsque l'administration se fait à intervalles prolongés) : <ul style="list-style-type: none"> • effectuer un suivi plus fréquent pour surveiller les effets indésirables, la réponse thérapeutique et l'hyperprogression. 	s. o.	Monographies s. o. GPC s. o.	<ul style="list-style-type: none"> • Les membres du comité consultatif jugent prudent d'effectuer un suivi plus rapproché en début de traitement afin de surveiller notamment les effets indésirables, la réponse thérapeutique et l'hyperprogression.

Recommandation	Données scientifiques issues de la RS	Données scientifiques et de bonne pratique clinique dans les GPC et les monographies	Données contextuelles et savoir expérimentiel
<p>En plus d'assurer un suivi plus fréquent, particulièrement en début de traitement, il pourrait être prudent, dans les conditions cliniques suivantes, de commencer le traitement à intervalles standards pendant quelques mois avant de passer à un traitement à intervalles prolongés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • maladie auto-immune préexistante (à l'exception d'une endocrinopathie), en raison du risque d'exacerbation de la maladie auto-immune (celle-ci devrait être bien contrôlée avant de commencer un traitement par le nivolumab ou le pembrolizumab); • greffe d'organe solide, en raison de l'absence de données de qualité et du risque de rejet du greffon; • greffe de cellules souches hématopoïétiques, en raison de l'absence de données de qualité et du risque de réaction du greffon contre l'hôte; 	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients atteints d'une maladie auto-immune préexistante ou qui reçoivent une thérapie immunosuppressive, de même que ceux ayant déjà reçu des médicaments de la classe des anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), étaient exclus des études cliniques incluses dans la RS. 	<p>Monographie du OPDIVO^{MD} (nivolumab)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le traitement par le nivolumab peut faire augmenter le risque de rejet chez les receveurs d'une greffe d'organe solide. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bénéfices du traitement par le nivolumab 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 le nivolumab 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 de nivolumab. 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 aigüe 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 suivre étroitement les patients pour repérer toute complication liée à la greffe (telle qu'une maladie suraigüe du greffon contre l'hôte, une maladie aigüe 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. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les personnes atteintes d'une maladie auto-immune active ou mal contrôlée pourraient présenter un risque plus élevé d'effets indésirables ou d'exacerbation de leur maladie, particulièrement s'il s'agit de la colite ulcéreuse, de la maladie de Crohn, d'arthrite rhumatoïde ou d'une atteinte cutanée. • Les personnes atteintes d'une endocrinopathie immunitaire, soit l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie, l'insuffisance surrénale, l'hypophysite, le diabète sucré ou l'acidocétose diabétique, ne montrent généralement pas de recrudescence de leur pathologie suivant l'utilisation d'IPC, parce que celles-ci sont traitées en apportant à l'organisme avec des suppléments de l'hormone manquante plutôt qu'en inhibant la réaction auto-immune qui cause la pathologie. • Les personnes ayant subi une greffe d'organe solide présentent également un risque plus élevé de rejet du greffon suivant l'utilisation des IPC, et ce, peu importe le temps écoulé depuis la greffe. • L'utilisation des IPC, soit avant ou après une GCSH, peut entraîner une augmentation des complications immunologiques post-greffe, qui peut aussi être accompagnée d'une augmentation de la réponse immunitaire contre le cancer. • Le comité consultatif a rapporté qu'il semble en pratique y avoir un taux augmenté de RGCH chez les patients ayant reçu du nivolumab ou du pembrolizumab puis ayant reçu une GCSH. Il y aurait beaucoup de RGCH aigües chez ces patients et il s'agit d'une complication

Recommandation	Données scientifiques issues de la RS	Données scientifiques et de bonne pratique clinique dans les GPC et les monographies	Données contextuelles et savoir expérimentiel
<ul style="list-style-type: none"> • personne qui a déjà cessé antérieurement un traitement en raison d'effets indésirables liés à l'immunothérapie ou qui présente une plus faible tolérance aux effets indésirables. 		<p>Monographie du pembrolizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le traitement par le pembrolizumab peut faire augmenter le risque de rejet chez les patients ayant reçu une greffe d'organe plein et le rejet du greffon a été signalé chez des patients traités par le pembrolizumab. Chez ces patients, il importe de soupeser les bienfaits du traitement en regard du risque de rejet. • Des cas de RGCH et de maladie veino-occlusive hépatique ont été signalés à la suite d'une ACSH chez des patients atteints d'un LH classique qui avaient préalablement été traités par le pembrolizumab. Jusqu'à ce que de nouvelles données probantes soient disponibles, il convient de comparer au cas par cas les bienfaits potentiels de la GCSH à la possibilité d'un risque accru de complications reliées à une telle greffe. • Des cas de RGCH aigüe, y compris des cas mortels, ont été signalés après un traitement par le pembrolizumab chez des patients ayant déjà reçu une ACSH. Les patients qui ont eu une RGCH après la greffe pourraient présenter un risque accru de RGCH après un traitement par le pembrolizumab. Il convient de comparer les bienfaits potentiels d'un traitement avec le risque de RGCH chez les patients ayant déjà reçu une ACSH. 	<p>crainte par les cliniciens qui traitent des patients ayant reçu un anti-PD-1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il a également mentionné que les patients ayant cessé un traitement antérieur en raison d'effets indésirables puis devant reprendre le traitement forment une catégorie de patients qui présentent un risque potentiellement plus élevé d'effets indésirables et qui devraient commencer par une dose standard. Il en va de même pour les patients qui auraient une plus faible tolérance aux effets indésirables. • Les membres du comité consultatif seraient moins enclins à prescrire une dose toutes les 4 semaines aux personnes dont le profil immunologique est particulier (maladie auto-immune préexistante, greffe d'organe solide ou greffe de moelle osseuse). En effet, une fois que la dose est administrée, l'effet du médicament peut mettre longtemps à s'estomper parce que sa 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 leur tolérance au médicament. Il peut alors être adéquat de tenter 2 ou 3 mois de traitement à intervalles standards avant de passer à des intervalles plus espacés, mais cette option pourrait être laissée à la discrétion du médecin. • Comme tous les récepteurs PD-1 sont déjà près de la saturation aux doses standards de nivolumab et de pembrolizumab, le fait d'en augmenter les doses ne devrait pas avoir d'effet sur le risque d'exacerbation de l'état auto-immunologique ou d'effets secondaires immunitaires.

Recommandation	Données scientifiques issues de la RS	Données scientifiques et de bonne pratique clinique dans les GPC et les monographies	Données contextuelles et savoir expérimentiel
<p>Lors du passage d'un intervalle standard vers un intervalle prolongé : assurer un suivi rapproché de la personne traitée pour surveiller les effets indésirables.</p>	<p>s. o.</p>	<p>s. o.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Il a été mentionné qu'en pratique, des effets indésirables sévères, parfois même invalidants, peuvent survenir chez des personnes ayant vu leur schéma posologique modifié pour les doses plus élevées administrées à intervalles prolongés. Dans certains cas, ces personnes ont utilisé le nivolumab ou le pembrolizumab à dose standard pendant plusieurs cycles sans problème, puis ont subi des effets indésirables à la suite du passage à des intervalles prolongés. Puisque les effets indésirables sont imprévisibles, l'importance de documenter la tolérance observée chez les patients ayant vécu des modifications de dose et d'intervalle d'administration a été soulignée.
<p>Selon l'expérience clinique des experts consultés, des stratégies de minimisation des pertes de nivolumab et de pembrolizumab doivent être mises en place selon les besoins et les possibilités du milieu clinique (p.ex. regroupement de la préparation et de l'administration des traitements, récupération des doses non administrées).</p>	<p>s. o.</p>	<p>Monographie du nivolumab Jeter les flacons de nivolumab partiellement utilisés.</p> <p>Monographie du pembrolizumab Si elles ne sont pas utilisées immédiatement, les solutions reconstituées ou diluées de pembrolizumab peuvent être conservées au réfrigérateur à une température allant de 2 °C à 8 °C pendant 96 heures (temps écoulé à partir de la reconstitution ou de la dilution de pembrolizumab jusqu'à la fin de la perfusion).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vu la stabilité limitée du nivolumab et du pembrolizumab et les coûts élevés de ces médicaments, les membres du comité consultatif ont souligné qu'il pourrait être pertinent de regrouper les patients en vue de l'administration de ces médicaments sur une période de 24 heures. Ainsi, les médicaments peuvent être préparés en série et les pertes de médicament sont limitées. • Il a été souligné par ailleurs que la multiplication des indications pour lesquelles ces médicaments sont maintenant utilisés contribue à réduire les pertes de médicaments. La nécessité de regrouper les patients pour la préparation de leur traitement devient alors moins importante, sauf pour les centres à plus faible volumétrie.

Recommandation	Données scientifiques issues de la RS	Données scientifiques et de bonne pratique clinique dans les GPC et les monographies	Données contextuelles et savoir expérimentiel
NIVOLUMAB			
<p>Intervalles standards : 3 mg/kg (max. 240 mg) IV toutes les 2 semaines</p> <p>OU</p> <p>Intervalles prolongés : 6 mg/kg (max. 480 mg) IV toutes les 4 semaines (La première dose de l'intervalle de 4 semaines doit être administrée 2 semaines après la dernière dose de l'intervalle de 2 semaines. Dans le cas d'un retour vers l'intervalle de 2 semaines, attendre 4 semaines avant d'administrer la dose suivante).</p> <p>La posologie du nivolumab en monothérapie est la même dans toutes les indications.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Le taux de réponse objective est similaire entre les doses faibles (1 mg/kg) et les doses plus élevées (3 mg/kg à 10 mg/kg) de nivolumab chez les personnes atteintes d'un mélanome, d'un CPNPC ou d'un cancer rénal (niveau de preuve faible); • 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 (niveau de preuve modéré); • Les données ne permettent pas de comparer l'effet des différentes doses de nivolumab en ce qui concerne les taux et les durées de survie sans progression ainsi que les taux et les durées de survie globale (niveau de preuve insuffisant); • 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, d'un carcinome hépatocellulaire ou d'un lymphome hodgkinien classique (niveau de preuve insuffisant). • 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 	<p>Monographie de l'OPDIVO^{MD} (nivolumab)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement du mélanome non résecable ou métastatique, du CPNPC métastatique, de l'adénocarcinome rénal métastatique, de l'épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou ou du LH classique, du CHC, et traitement adjuvant du mélanome : <ul style="list-style-type: none"> • 3 mg/kg toutes les 2 semaines, ou • 240 mg toutes les 2 semaines, ou • 480 mg toutes les 4 semaines, <p>dose administrée par perfusion IV 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 nivolumab en monothérapie est de 12 mois.</p> <p>Si un patient doit passer de la dose de 3 mg/kg ou de 240 mg administrée toutes les 2 semaines à la dose de 480 mg administrée toutes les 4 semaines, la première dose de 480 mg doit être administrée 2 semaines après la prise de la dernière dose de 3 mg/kg ou de 240 mg. À l'inverse, si un patient doit passer de 480 mg toutes les 4 semaines à 3 mg/kg ou 240 mg toutes les 2 semaines, la première dose de 3 mg/kg ou 240 mg doit être administrée 4 semaines après la dernière dose de 480 mg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Les membres du comité consultatif ont souligné que les compagnies pharmaceutiques se sont basées sur ces niveaux de preuve jugés faibles comparant la dose fixe aux doses calculées selon le poids pour utiliser la dose fixe et bâtir des données de preuve solides dans les études de phase 3 dans d'autres indications. • La pratique clinique au Québec favoriserait une administration du nivolumab à une dose calculée en fonction du poids du patient, toutes les 2 ou 4 semaines, la dose maximale étant fixée à 240 mg et à 480 mg, respectivement [INESSS, 2018]. • Selon des analyses faites par l'INESSS concernant la modification des indications reconnues du nivolumab, il est mentionné qu'en comparaison à une dose calculée selon le poids, « l'opportunité d'administrer le nivolumab à une dose fixe de 480 mg toutes les 4 semaines le rendrait moins efficace pour les patients dont le poids est inférieur à 80 kg, soit la majorité d'entre eux, mais plus efficace pour les patients dont le poids est de 80 kg ou plus » [INESSS, 2018]. • Les membres du comité consultatif approuvent le choix de la dose calculée selon le poids, où la dose fixe constitue la dose maximale, ainsi qu'un intervalle au choix, soit standard ou prolongé. Ils sont aussi d'avis que le fardeau financier qu'impose ce médicament est très lourd et qu'il est impératif de proposer des posologies qui prennent en compte cet aspect.

Recommandation	Données scientifiques issues de la RS	Données scientifiques et de bonne pratique clinique dans les GPC et les monographies	Données contextuelles et savoir expérimentiel
	<p>CPNPC ou d'un cancer rénal (niveau de preuve faible);</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 (niveau de preuve faible); • Les données ne permettent pas de comparer l'efficacité et l'innocuité du nivolumab à la dose de 240 mg administrée toutes les 2 semaines avec celles du nivolumab à la dose de 3 mg/kg administrée 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 (niveau de preuve insuffisant). • Les taux d'effets indésirables sont similaires entre le nivolumab administré à une dose de 480 mg toutes les 4 semaines et le nivolumab administré à une dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines (niveau de preuve faible); • La survie globale (SG) semble similaire entre le nivolumab administré à une dose de 480 mg toutes les 4 semaines et le nivolumab administré à une dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, chez les personnes 	<p>GPC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dans son GPC, le PGTM recommande l'administration du nivolumab à la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines ou de 6 mg/kg toutes les 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 l'intervalle choisi, à tous les patients et dans toutes les indications reconnues. • Dans son GPC, l'ACMTS souligne que, les posologies à dose fixe et celles calculées selon le poids étant toutes les deux appropriées, leur combinaison le serait aussi. Le rapport coût-efficacité de ce régime posologique serait au moins aussi avantageux, sans mettre en péril l'innocuité ou la réponse clinique. • Dans son GPC, le PGTM souligne aussi que le régime posologique dont l'intervalle est de 4 semaines offre l'avantage d'être moins exigeant pour les patients et permettrait de désengorger les cliniques externes d'oncologie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les membres du comité consultatif ont aussi souligné qu'il est un peu plus facile de statuer sur les posologies du nivolumab que sur celles du pembrolizumab, parce que la monographie du nivolumab indique les 3 doses (fixe, calculée selon le poids et à intervalles prolongés) sans en privilégier une en particulier. Il est donc possible de choisir celle qui convient. • Les membres étaient aussi d'accord pour inclure la dose de 6 mg/kg. Cette dose avait aussi été recommandée par certaines associations canadiennes, dont le BC Cancer et Cancer Care Ontario. • Les membres du comité mentionnent qu'il est adéquat de choisir la même posologie, peu importe le type de cancer, malgré le manque de données pour comparer les doses dans le traitement de certains types de cancer. • Ils ont aussi souligné que l'efficacité et l'innocuité de ces posologies ont été démontrées dans le traitement de certains cancers qui sont plus immunomédiés que d'autres et qu'il est fort probable que de nouvelles études comparant les doses dans le traitement des autres types de cancer ne seront pas faites de toute façon. • Le mécanisme d'action du médicament n'intervient pas sur le site tumoral, mais agit plutôt sur les récepteurs PD-1 des lymphocytes.

Recommandation	Données scientifiques issues de la RS	Données scientifiques et de bonne pratique clinique dans les GPC et les monographies	Données contextuelles et savoir expérimentiel
	<p>atteintes de mélanome, de CPNPC ou de cancer rénal (niveau de preuve faible);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les données ne permettent pas de comparer l'efficacité du nivolumab à une dose de 480 mg administrée toutes les 4 semaines à celle du nivolumab à une dose de 3 mg/kg administrée toutes les 2 semaines chez les personnes atteintes de cancer de la tête et du cou, de carcinome hépatocellulaire ou de lymphome hodgkinien classique (niveau de preuve insuffisant). <p>Aspects pharmacocinétiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation presque proportionnelle à la dose de la concentration maximale après la première dose (C_{max1}) de nivolumab, lorsque la dose (de 1 mg/kg, 3 mg/kg ou 10 mg/kg) est administrée toutes les 2 semaines. • Les concentrations minimales après la première dose et à l'équilibre (C_{min1}, $C_{minéq}$, respectivement) et la concentration moyenne et maximale à l'équilibre ($C_{moyéq}$ et $C_{maxéq}$, respectivement) semblent similaires, que la dose de nivolumab soit de 3 mg/kg ou de 240 mg, administrée toutes les 2 semaines. • Les $C_{minéq}$ sont plus élevées lorsque la dose de nivolumab est de 240 mg, administrée toutes les 		

Recommandation	Données scientifiques issues de la RS	Données scientifiques et de bonne pratique clinique dans les GPC et les monographies	Données contextuelles et savoir expérimentiel
	<p>2 semaines, que lorsqu'elle est de 480 mg, administrée toutes les 4 semaines.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les C_{max1} et $C_{maxéq}$ sont plus élevées lorsque la dose de nivolumab est de 480 mg, administrée toutes les 4 semaines, que lorsque la dose est de 240 mg, administrée toutes les 2 semaines. • Les $C_{moyéq}$ semblent similaires, que la dose soit de 240 mg, administrée toutes les 2 semaines, ou de 480 mg, administrée toutes les 4 semaines. 		
NIVOLUMAB (combiné à l'ipilimumab)			
<p>Posologie (adénocarcinome rénal métastatique) :</p> <p>Phase d'association, toutes les 3 semaines (cycles 1 à 4) : Nivolumab 3 mg/kg (max. 240 mg) IV, suivi le même jour par ipilimumab 1 mg/kg IV</p> <p>Phase de monothérapie (cycles 5 et suivants) : Voir la posologie du nivolumab en monothérapie (La première dose de l'intervalle de 2 semaines doit être</p>	<p>La recherche de la littérature n'a permis de recenser aucune publication ayant évalué l'effet de différentes posologies de nivolumab en combinaison avec l'ipilimumab.</p>	<p>Monographie du nivolumab Adénocarcinome rénal métastatique : la dose recommandée pendant la phase de traitement d'association est de 3 mg/kg de nivolumab par perfusion IV pendant 30 minutes, suivie le même jour d'une dose de 1 mg/kg d'ipilimumab par perfusion IV pendant 30 minutes, toutes les 3 semaines pour administrer les 4 premières doses. Après la fin du traitement d'association, administrer le nivolumab en monothérapie, selon l'une des posologies suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dose de 3 mg/kg pendant 30 minutes toutes les 2 semaines, ou de 240 mg pendant 30 minutes toutes les 2 semaines, ou de 480 mg pendant 30 minutes toutes les 4 semaines (toutes par perfusion IV). Continuer le traitement aussi longtemps qu'il apporte des 	<ul style="list-style-type: none"> • Dans la phase de traitement d'association, les membres du comité consultatif sont d'accord pour utiliser une dose de nivolumab calculée selon le poids (3 mg/kg), où la dose fixe (240 mg) constitue la dose maximale, pour calquer celle du nivolumab en monothérapie. • Dans la phase de monothérapie du nivolumab, les membres du comité consultatif sont d'accord pour utiliser les mêmes posologies que celles choisies pour le nivolumab en monothérapie sans traitement d'association.

Recommandation	Données scientifiques issues de la RS	Données scientifiques et de bonne pratique clinique dans les GPC et les monographies	Données contextuelles et savoir expérimentiel
<p>administrée 3 semaines après la dernière dose de la phase d'association du nivolumab avec l'ipilimumab. La première dose de l'intervalle de 4 semaines doit être administrée 6 semaines après la dernière dose de la phase d'association du nivolumab avec l'ipilimumab).</p>		<p>bienfaits cliniques ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le médicament.</p> <p>(Dans la phase de monothérapie, la dose de 3 mg/kg ou de 240 mg toutes les 2 semaines est administrée 3 semaines après la prise de la dernière dose combinée nivolumab et d'ipilimumab, alors que la dose de 480 mg toutes les 4 semaines est administrée 6 semaines après la dernière dose de l'association de nivolumab et d'ipilimumab)</p> <p>GPC : s.o.</p>	
<p>Posologie (mélanome non résecable ou métastatique) :</p> <p>Phase d'association, toutes les 3 semaines (cycles 1 à 4) : Nivolumab 1 mg/kg IV, suivi le même jour par ipilimumab 3 mg/kg IV</p> <p>Phase de monothérapie (cycles 5 et suivants) : Voir la posologie du nivolumab en monothérapie (La première dose de l'intervalle de 2 semaines doit être administrée 3 semaines après la dernière dose de la phase d'association du</p>	<p>La recherche de la littérature n'a permis de repérer aucune publication ayant évalué l'effet de différentes posologies de nivolumab en combinaison avec l'ipilimumab.</p>	<p>Monographie du OPDIVO^{MD} (nivolumab) Mélanome non résecable ou métastatique La dose recommandée de nivolumab pendant la phase de traitement d'association est de 1 mg/kg par perfusion IV pendant 30 minutes, suivie le même jour d'une perfusion IV d'ipilimumab à une dose de 3 mg/kg pendant 90 minutes, toutes les 3 semaines, en ce qui concerne 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 le nivolumab en monothérapie, selon l'une des posologies suivantes : 3 mg/kg pendant 30 minutes toutes les 2 semaines, ou 240 mg pendant 30 minutes toutes les 2 semaines, ou 480 mg pendant 30 minutes toutes les 4 semaines, par perfusion IV. Continuer le traitement aussi longtemps qu'il apporte des bienfaits cliniques ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le médicament.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Les membres du comité consultatif sont d'accord pour utiliser les posologies de nivolumab et d'ipilimumab dans la phase d'association, comme il est recommandé dans la monographie. • Dans la phase de monothérapie du nivolumab, les membres du comité consultatif sont d'accord pour utiliser les mêmes posologies que celles du nivolumab en monothérapie sans traitement d'association.

Recommandation	Données scientifiques issues de la RS	Données scientifiques et de bonne pratique clinique dans les GPC et les monographies	Données contextuelles et savoir expérimentiel
nivolumab avec l'ipilimumab. La première dose de l'intervalle de 4 semaines doit être administrée 6 semaines après la dernière dose de la phase d'association du nivolumab avec l'ipilimumab).		<p>Dans la phase de monothérapie, la dose de 3 mg/kg ou de 240 mg toutes les 2 semaines est administrée 3 semaines après la prise de la dernière dose de l'association nivolumab et ipilimumab, alors que la dose de 480 mg toutes les 4 semaines est administrée 6 semaines après la dernière dose de l'association nivolumab et ipilimumab</p> <p>GPC : s. o.</p>	
PEMBROLIZUMAB			
<p>Posologie : 2 mg/kg (max. 200 mg) IV toutes les 3 semaines</p> <p>La posologie du pembrolizumab est la même dans toutes les indications.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Le taux de réponse objective, les durées de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) ainsi que 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 taux de SSP et de SG 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 comparer les taux de SG et de SSP d'une dose de 2 mg/kg de pembrolizumab à ceux de doses plus faibles ou plus fortes, administrées toutes les 3 semaines, chez les personnes 	<p>Monographie du KEYTRUDA^{MD} (pembrolizumab)</p> <ul style="list-style-type: none"> • La dose recommandée de pembrolizumab chez les adultes est de 200 mg, administrée par perfusion IV durant 30 minutes, toutes les 3 semaines. On s'attend à ce que les résultats obtenus sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité chez un patient recevant cette dose nouvellement recommandée soient comparables à ceux obtenus à la dose précédemment recommandée (2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines). • La dose recommandée de pembrolizumab est la même dans toutes les indications reconnues, soit pour traiter le mélanome non résecable ou métastatique, le mélanome non résecable ou métastatique, le CPNPC (patients n'ayant jamais été traités) en monothérapie ou en traitement d'association avec une chimiothérapie, le CPNPC (patients ayant déjà été traités), le LH, le LMPCB, le carcinome urothélial (patients ayant déjà été traités), le carcinome urothélial (patients non admissibles à une chimiothérapie à base 	<ul style="list-style-type: none"> • Selon des analyses effectuées par l'INESSS concernant le traitement du CPNPC et du traitement adjuvant du mélanome, il semble que la dose fixe de 200 mg de pembrolizumab fasse augmenter de façon importante les ratios pharmacoéconomiques ainsi que les coûts par rapport à une dose ajustée en fonction du poids (2 mg/kg). • Les membres du comité consultatif approuvent l'utilisation de la posologie suggérée et mentionnent que celle-ci est utilisée fréquemment dans la pratique au Québec. • Les membres du comité consultatif se sont aussi dits impressionnés et rassurés par le fait qu'on obtienne les mêmes résultats d'efficacité sans observer davantage de toxicité, que la dose soit de 2 mg/kg ou de 10 mg/kg. Certains membres ont souligné que cela est logique, vu les données pharmacocinétiques qui montrent une saturation des récepteurs à faible dose (et ce, même à une dose plus faible que la dose standard). Ils soulignent que l'excédent de médicament non lié aux

Recommandation	Données scientifiques issues de la RS	Données scientifiques et de bonne pratique clinique dans les GPC et les monographies	Données contextuelles et savoir expérimentiel
	<p>atteintes de CPNPC (niveau de preuve insuffisant);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les données ne permettent pas de comparer l'efficacité et l'innocuité d'une dose de 2 mg/kg de pembrolizumab à celles de doses plus faibles ou plus fortes, administrées 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). • La recherche systématique de la littérature scientifique n'a permis de repérer aucune étude comparant une dose fixe (200 mg) à une dose calculée selon le poids du participant (2 mg/kg), relativement à l'efficacité du pembrolizumab. • La recherche systématique n'a permis de repérer aucune étude comparant une dose de 400 mg administrée toutes les 6 semaines (intervalle prolongé) à une dose de 200 mg administrée toutes les 3 semaines (intervalle standard) relativement à l'efficacité et à l'innocuité du pembrolizumab. <p>Aspects pharmacocinétiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les C_{max1}, $C_{max\acute{e}q}$, $C_{min\acute{e}q}$ et l'ASC semblent environ 5 fois plus 	<p>de cisplatine), le cancer colorectal ou de l'endomètre associé à une forte IMS, le carcinome de l'endomètre (non associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM) et l'adénocarcinome rénal.</p> <p>GPC :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dans son GPC, le PGTM recommande l'administration du pembrolizumab à la dose de 2 mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à une dose maximale de 200 mg, à tous les patients et dans toutes les indications reconnues. • Dans son GPC, l'ACMTS souligne que les posologies à une dose fixe et à une dose calculée selon le poids étant toutes les deux appropriées, leur combinaison en traitement d'association le serait aussi. Cette stratégie serait au moins aussi avantageuse (rapport coût-efficacité), sans mettre en péril l'innocuité ou la réponse clinique. 	<p>récepteurs serait éliminé par le système réticuloendothélial.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les membres du comité consultatif ont mentionné que dans le cas du pembrolizumab, il est logique que l'ASC calculée soit supérieure d'environ 30 % à la dose fixe, parce que les auteurs de l'étude de modélisation ont utilisé un poids de 100 kg pour déterminer la dose fixe. Ce poids est environ 30 % supérieur au poids moyen des patients habituellement traités, qui est d'environ 70 kg à 72 kg. • L'AEM et les agences réglementaires de l'Australie, de la Nouvelle-Zélande et, plus récemment, la FDA ont récemment autorisé la dose de 400 mg de pembrolizumab administrée toutes les 6 semaines en monothérapie. Cette nouvelle posologie n'est pas indiquée dans la monographie canadienne de ce produit. • Même si la posologie de 400 mg toutes les 6 semaines est parfois utilisée en pratique, particulièrement en contexte de pandémie pour limiter les visites des patients, il est souligné que cette pratique, en dehors du contexte exceptionnel lié à la pandémie de COVID-19, ne fait pas encore consensus. Les membres du comité sont donc d'accord pour ne pas inclure la posologie du pembrolizumab comportant un intervalle prolongé, tant que celle-ci ne sera pas approuvée par Santé Canada. • Les membres du comité mentionnent qu'il est adéquat de choisir la même posologie, peu importe le type de cancer, malgré le manque de données pour comparer les doses dans le traitement de certains types de cancer. Ils soulignent également que l'efficacité et l'innocuité de ces posologies

Recommandation	Données scientifiques issues de la RS	Données scientifiques et de bonne pratique clinique dans les GPC et les monographies	Données contextuelles et savoir expérimentiel
	<p>élevées à la dose de 10 mg/kg qu'à la dose de 2 mg/kg.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les paramètres pharmacocinétiques prédits à la dose de 200 mg sont légèrement plus élevés que ceux prédits à une dose de 2 mg/kg (de l'ordre d'environ 35 %). • La valeur prédite de l'exposition à la dose de 400 mg administrée toutes les 6 semaines était similaire à celle de la dose de 200 mg administrée toutes les 3 semaines, mais plus élevée (d'environ 35 %) que celle de 2 mg/kg administrée toutes les 3 semaines. • La $C_{min\acute{e}q}$ prédite à la dose de 400 mg administrée toutes les 4 semaines est en moyenne 12 % et 34 % plus faible que celle prédite à la dose de 2 mg/kg et de 200 mg administrée toutes les 3 semaines, respectivement. • Seulement 0,5 % des patients affichaient des valeurs de $C_{min\acute{e}q}$ inférieures aux valeurs seuils obtenues à la dose de 2 mg/kg administrée toutes les 3 semaines, et ce, pendant une durée moyenne de 3 jours à la fin de l'intervalle de 6 semaines. • Les C_{max} prédites à la dose de 400 mg administrée toutes les 6 semaines étaient bien en dessous de celles obtenues dans d'autres études cliniques à la dose de 10 mg/kg administrée toutes les 2 semaines. 		<p>ont été démontrées dans le traitement de certains types de cancer qui sont plus immunomédiés que d'autres et que de toute façon, il est fort peu probable que de nouvelles études comparant les doses dans le traitement des autres types de cancer seront réalisées. De plus, le mécanisme d'action du médicament n'intervient pas sur le plan tumoral, mais il agit plutôt sur les récepteurs PD-1 des lymphocytes.</p>

Recommandation	Données scientifiques issues de la RS	Données scientifiques et de bonne pratique clinique dans les GPC et les monographies	Données contextuelles et savoir expérimentiel
	<ul style="list-style-type: none"> • La valeur de l'exposition obtenue chez 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 chez les personnes ayant reçu le traitement à intervalles prolongés dès l'amorce du traitement. 		

s. o. : Sans objet

CONCLUSION

Le présent projet avait pour objectif d'élaborer un outil d'aide à la décision pour le choix de la posologie du nivolumab (combiné ou non à l'ipilimumab) et du pembrolizumab. Pour élaborer ces recommandations, l'INESSS a adopté une approche permettant la triangulation des données scientifiques à l'aide d'informations contextuelles et du savoir expérientiel. Il se veut un outil simple d'utilisation pouvant guider les cliniciens qui pratiquent en oncologie dans le choix d'une posologie de nivolumab (combiné ou non à l'ipilimumab) ou de pembrolizumab. Cet outil pourra être mis à jour selon les nouvelles données scientifiques éventuellement disponibles ainsi que des nouvelles posologies qui seront recommandées dans les monographies canadiennes de ces produits.

RÉFÉRENCES

- 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.
- 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.
- Agrawal S, Feng Y, Roy A, Kollia G, Lestini B. Nivolumab dose selection: Challenges, opportunities, and lessons learned for cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2016;4:72.
- Ahamadi M, Freshwater T, Prohn M, Li CH, de Alwis DP, 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 Syst Pharmacol* 2017;6(1):49-57.
- Alberta Health Services (AHS). Renal cell carcinoma. Clinical Practice Guideline GU-003 – Version 8. Edmonton, AB : AHS; 2020. Disponible à : <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu003-renal-cell.pdf>.
- Alberta Health Services (AHS). Systemic therapy for unresectable stage III or metastatic cutaneous melanoma. Clinical Practice Guideline CU-012 – Version 3. Edmonton, AB : AHS; 2015. Disponible à : <https://web.archive.org/web/20180713080224/https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-cu012-systemic-therapy.pdf>.
- Bajaj G, Wang X, Agrawal S, Gupta M, Roy A, Feng Y. Model-based population pharmacokinetic analysis of nivolumab in patients with solid tumors. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2017;6(1):58-66.
- Bauer LA. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. Dans : DiPiro JT, Yee GC, Posey LM, et al., réd. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. 11^e éd. New York, NY : McGraw-Hill Education; 2020. Disponible à : <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2577§ionid=234135883> (consulté le 25 juin 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). *J Immunother Cancer* 2018;6(1):75.

- 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. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3167-75.
- Bristol-Myers Squibb Canada. Monographie de produit : Opdivo^{MD} - nivolumab pour injection. Saint-Laurent, Qc : Bristol-Myers Squibb Canada; 2020. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00057673.PDF.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. The Global Rating Scale complements the AGREE II in advancing the quality of practice guidelines. *J Clin Epidemiol* 2012;65(5):526-34.
- Buchbinder EI et Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: Similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am J Clin Oncol* 2016;39(1):98-106.
- Denzin NK et Lincoln YS. Handbook of qualitative research. 2^e éd. Thousand Oaks, CA : Sage; 2000.
- 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.
- European Medicines Agency (EMA). Keytruda. Annex I – Summary of products characteristics. Amsterdam, Pays-Bas : EMA; 2020. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf.
- Food and Drug Administration (FDA). Highlights of Prescribing Information. KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use. Silver Spring, MD : FDA; 2020. Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125514s059s064s076s083lbl.pdf.
- 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. *J Immunother Cancer* 2017;5(1):43.
- 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.
- 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 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. *J Clin Oncol* 2015;33(18):2004-12.

- 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 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. *N Engl J Med* 2013;369(2):134-44.
- 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.
- Hui R, Garon EB, Goldman JW, Leighl 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. *Ann Oncol* 2017;28(4):874-81.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Keytruda^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules épidermoïde. Avis transmis à la ministre en août 2019. Québec, Qc : INESSS; 2019a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2019/Keytruda_epidermoide_2019_08.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Keytruda^{MC} – Avis transmis à la ministre en mai 2019. Québec, Qc : INESSS; 2019b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2019/Keytruda_adjuvant_2019_05.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Keytruda^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules. Avis transmis à la ministre en avril 2019. Québec, Qc : INESSS; 2019c. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2019/Keytruda_2019_04.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Opdivo^{MC} – Toutes indications. Avis transmis à la ministre en décembre 2018. Québec, Qc : INESSS; 2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Janvier_2019/Opdivo_cgt_critere_2018.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Les normes de production des revues systématiques : guide méthodologique. Document rédigé par Valérie Martin et Jolianne Renaud sous la direction de Pierre Dagenais. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/INESSS_Normes_production_revues_systematiques.pdf.

- 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.
- Lala M, Li TR, de Alwis DP, Sinha V, Mayawala K, Yamamoto N, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer* 2020;131:68-75.
- 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.
- 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. *J Clin Oncol* 2015;33(18):2013-20.
- Merck Canada. Monographie de produit : Keytruda® - pembrolizumab. Kirkland, Qc : Merck Canada Inc.; 2020. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00057401.PDF.
- Merck Sharp & Dohme (Australia). Australian Product Information – Keytruda® (pembrolizumab(rch)). Macquarie Park, Australie : Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Limited; 2020. Disponible à : <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2015-PI-01639-1>.
- Merck Sharp & Dohme (New Zealand). New Zealand Data Sheet. Keytruda®. Auckland, Nouvelle-Zélande : Merck Sharp & Dohme (New Zealand) Limited; 2020. Disponible à : <https://www.medsafe.govt.nz/Profs/DataSheet/k/Keytruda.pdf>.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Management of immunotherapy-related toxicities. Version 1.2020. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2020. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
- 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 Pharmacol Ther* 2018;103(4):582-90.
- Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ). Préparation de produits stériles dangereux en pharmacie. Norme 2014.02. Montréal, Qc : OPQ; 2017. Disponible à : https://www.opq.org/doc/media/1847_38_fr-ca_0_norme201402_prod_striles_dang_oct2017.pdf.
- 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. *Clin Cancer Res* 2015;21(19):4286-93.

- Programme de gestion thérapeutique des médicaments (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 ? Rapport d'évaluation. Sherbrooke, Qc : PGTM; 2018a. Disponible à : http://www.pgtm.org/documentation/FSW/Pembrolizumab_Strat%C3%A9gie%20posologique.pdf.
- Programme de gestion thérapeutique des médicaments (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? Rapport d'évaluation. Sherbrooke, Qc : PGTM; 2018b. Disponible à : http://www.pgtm.org/documentation/FSW/Nivolumab_Strat%C3%A9gie%20posologique.pdf.
- Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1–positive non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823-33.
- 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 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. *Lancet Oncol* 2015;16(8):908-18.
- 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.
- 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.
- Senant M, Giusti D, Weiss L, Dragon-Durey M-A. Auto-immunité et gestion des toxicités des traitements par anti-check point inhibiteurs. *Bull Cancer* 2016;103(Suppl 1):S175-85.
- Sundaramurthi P, Chadwick S, Narasimhan C. Physicochemical stability of pembrolizumab admixture solution in normal saline intravenous infusion bag. *J Oncol Pharm Pract* 2020;26(3):641-6.
- 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 Oncol* 2019;5(10):1411-20.

- 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.
- Vieillard V, Bardo P, Akrouit W, Le Guyader G, Astier A, Paul M. Stabilité physico-chimique de solutions diluées de nivolumab à 1 mois. XIèmes Journées Nationales d'Actualités en Oncologie. Paris, France : Société française de pharmacie oncologique (SFPO); 2017. Disponible à : <https://www.stabilis.org/InfostabPublicationPdf/140.pdf>.
- Walker S, de Léséleuc L, Butcher R. Dosing and timing of immuno-oncology drugs. CADTH Technology Review: Optimal Use 360 Report; no. 25. Ottawa, ON : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)/Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS); 2019. Disponible à : <https://www.cadth.ca/sites/default/files/ou-tr/ho0008-dosing-timing-immuno-oncology-drugs.pdf>.
- 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.
- 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.
- 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. *Ann Oncol* 2020;31(2):302-9.
- 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.

*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

