

## GUIDES ET NORMES

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

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





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

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

## *Rédaction*

Catherine Awad  
Geneviève Duplain Cyr

## *Collaboration*

Julien Baril  
Maude Généreux  
Éric Tremblay  
Émilie Viel  
Andrée Fortin

## *Coordination scientifique*

Frédéric St-Pierre

## *Direction*

Sylvie Bouchard  
Catherine Truchon  
Ann Lévesque



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

## Membres de l'équipe de projet

### Auteures principales

Catherine Awad, B. Pharm., M. Sc. (2020, 2022)  
Geneviève Duplain Cyr, B. Pharm., M. Sc. (2022)

### Collaboratrices et collaborateurs internes

Julien Baril, M. A. (2020)  
Maude Généreux (stagiaire) (2020)  
Éric Tremblay, B. Pharm., M. Sc. (2020)  
Émilie Viel, Ph. D. (2020)  
Andrée Fortin, Ph. D. (2022)

### Coordonnateur scientifique

Frédéric St-Pierre, Ph. D. (2020, 2022)

### Directrice adjointe, volets scientifique et transversal

Ann Lévesque, Ph. D. (2020, 2022)

### Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A. (2020)  
Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm. (2022)

### Repérage de l'information scientifique

Mathieu Plamondon, M.S.I. (2020, 2022)  
Flavie Jouandon, *tech. doc.* (2020)  
Bin Chen, *tech. doc.* (2022)

### Soutien administratif

Ginette Petit (2020)  
Jean Talbot (2020, 2022)

---

## Équipe de l'édition

Hélène St-Hilaire  
Nathalie Vanier

**Sous la coordination de**  
Catherine Olivier, Ph. D..

**Avec la collaboration de**  
Gilles Bordage, révision linguistique  
Mark A. Wickens, traduction

---

## Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2023  
ISBN 978-2-550-94090-6 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2023

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images ou figures peuvent être associées à des droits d'auteurs spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Toute autre utilisation de cette publication, incluant sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à [droitdauteur@inesss.qc.ca](mailto:droitdauteur@inesss.qc.ca).

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Mise à jour de l'outil pour le choix de la posologie des anticorps monoclonaux ciblant le PD-1 ou le PD-L1. Rapport en soutien rédigé par Catherine Awad et Geneviève Duplain Cyr. Québec, Qc : INESSS; 2023. 84 p.

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

## Comité consultatif

Pour ce rapport les membres du comité consultatif sont :

**M. Ghislain Bérard**, pharmacien en oncologie, CIUSSS de l'Estrie – CHUS (2020, 2022)

**M. Olivier Besner Morin**, pharmacien en oncologie, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (2020)

**D<sup>r</sup> Normand Gervais**, chirurgien oncologue, chef du service de chirurgie du Centre hospitalier régional du Grand-Portage (Rivière-du-Loup), CISSS du Bas-Saint-Laurent (2020)

**D<sup>r</sup> Élie Kassouf**, hématologue et oncologue médical, CISSS de Lanaudière – Centre hospitalier de Lanaudière et CISSS de Laval – Hôpital de la Cité-de-la-Santé (2022)

**M<sup>me</sup> Christine Noël**, pharmacienne, coordonnatrice en oncologie, CISSS Côte-Nord – Hôpital de Sept-Îles (2022)

**D<sup>re</sup> Sara Soldera**, oncologue médicale, CISSS de la Montérégie-Centre – Hôpital Charles-Le Moyne (2020, 2022)

**D<sup>re</sup> Lise Tremblay**, M.D., FRCPC, pneumologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ) (2020, 2022)

## Lectrices et lecteur externes

Pour ce rapport les lecteurs externes sont :

**D<sup>re</sup> Nathalie Daaboul**, hémato-oncologue, CISSS de la Montérégie-Centre – Hôpital Charles-Lemoyne (2022)

**D<sup>re</sup> Arielle Elkrief**, présidente, oncologie médicale, Département d'oncologie Gerald Bronfman, Université McGill (2020)

**M<sup>me</sup> Marie-Claude Fortin**, infirmière pivot, Clinique du mélanome et des cancers cutanés, CHU de Québec, L'Hôtel-Dieu de Québec-CRCEO (2020)

**M<sup>me</sup> Mireille Poirier**, pharmacienne en oncologie, CHU de Québec (2022)

**M. Marc-Alexandre Vincent**, pharmacien en oncologie, CISSS de Laval (2020)

## **Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament (incluant les protocoles médicaux nationaux et les ordonnances associées) (2020)**

**D<sup>r</sup> Pierre Ernst**, pneumologue, Université McGill (président)

**M<sup>me</sup> Sylvie Desgagné**, pharmacienne, CIUSSS de la Capitale-Nationale (vice-présidente)

**D<sup>re</sup> Maryse Cayouette**, microbiologiste-infectiologue, Direction de santé publique du CISSS de Lanaudière

**M. Benoît Cossette**, professeur, Université de Sherbrooke

**D<sup>re</sup> Lucie Deshaies**, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale

**D<sup>r</sup> 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<sup>me</sup> Karina Gauthier**, pharmacienne, CISSS de Laval

**M<sup>me</sup> Nancy Lavoie**, infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne (IPSPL), CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal et Clinique de médecine privée ExcellenceMD

**M. Simon Lessard**, pharmacien propriétaire, Pharmacie Simon Lessard

**M<sup>me</sup> 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<sup>r</sup> Guilhem Cros**, immunologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM) (2020, 2022)

**M<sup>me</sup> Chantale Simard**, professeure titulaire, Faculté de pharmacie, Université Laval (2020, 2022)

## Déclaration d'intérêts

Les auteures de ce rapport déclarent 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 trois rapports d'évaluation en lien avec la stratégie posologique à adopter concernant le durvalumab, 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<sup>re</sup> 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.

**D<sup>r</sup> Élie Kassouf** : honoraires de conférencier versés par les compagnies Merck, BMS, EMD, Novartis, Astrazeneca, GSK, Sanofi. Honoraires pour participation à des comités consultatifs versés par les compagnies Merck, BMS, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Janssen, Novartis, Astrazeneca, GSK, Kite, Sanofi, Bayer. Co-responsable de la recherche clinique à l'hôpital de la Cité-de-la-santé.

**D<sup>re</sup> Sara Soldera** : honoraires pour participation à des comités consultatifs versés par les compagnies AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Exact Sciences, Hoffmann-La Roche, Merck, Novartis, La Roche-Posay, Pfizer et Seagen.

## 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 ACRONYMES .....                                                                     | VII |
| GLOSSAIRE .....                                                                               | IX  |
| INTRODUCTION.....                                                                             | 1   |
| 1 MÉTHODOLOGIE ET DESCRIPTION DES DOCUMENTS RETENUS .....                                     | 3   |
| 1.1 Méthodologie.....                                                                         | 3   |
| 1.2 Description des publications retenues .....                                               | 3   |
| 2 ARGUMENTAIRES, CONSTATS ET RECOMMANDATIONS .....                                            | 6   |
| 2.1 Aspects physiopathologiques généraux .....                                                | 6   |
| 2.2 Atézolizumab.....                                                                         | 9   |
| 2.2.1 Information contextuelle .....                                                          | 9   |
| 2.2.2 Information clinique, positions et recommandations tirées des documents<br>retenus..... | 10  |
| 2.2.3 Efficacité et innocuité .....                                                           | 10  |
| 2.2.4 Paramètres pharmacocinétiques .....                                                     | 12  |
| 2.2.5 Aspects pharmacoéconomiques.....                                                        | 13  |
| 2.2.6 Perspectives des parties prenantes .....                                                | 13  |
| 2.3 Avélumab .....                                                                            | 14  |
| 2.3.1 Information contextuelle .....                                                          | 14  |
| 2.3.2 Information clinique, positions et recommandations tirées des documents<br>retenus..... | 15  |
| 2.3.3 Efficacité et innocuité .....                                                           | 15  |
| 2.3.4 Paramètres pharmacocinétiques .....                                                     | 17  |
| 2.3.5 Aspects pharmacoéconomiques.....                                                        | 18  |
| 2.3.6 Perspectives des parties prenantes .....                                                | 18  |
| 2.4 Cémipilimab .....                                                                         | 18  |
| 2.4.1 Information contextuelle .....                                                          | 18  |
| 2.4.2 Information clinique, positions et recommandations tirées des documents<br>retenus..... | 19  |
| 2.4.3 Efficacité et innocuité .....                                                           | 19  |
| 2.4.4 Paramètres pharmacocinétiques .....                                                     | 20  |
| 2.4.5 Aspects pharmacoéconomiques.....                                                        | 21  |
| 2.4.6 Perspectives des parties prenantes .....                                                | 21  |
| 2.5 Dostarlimab .....                                                                         | 22  |
| 2.5.1 Information contextuelle .....                                                          | 22  |
| 2.5.2 Information clinique, positions et recommandations tirées des documents<br>retenus..... | 22  |

|       |                                                                                         |    |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.5.3 | Efficacité et innocuité .....                                                           | 22 |
| 2.5.4 | Paramètres pharmacocinétiques .....                                                     | 24 |
| 2.5.5 | Aspects pharmacoéconomiques.....                                                        | 24 |
| 2.5.6 | Perspectives des parties prenantes.....                                                 | 24 |
| 2.6   | Durvalumab .....                                                                        | 25 |
| 2.6.1 | Information contextuelle .....                                                          | 25 |
| 2.6.2 | Information clinique, positions et recommandations tirées des documents<br>retenus..... | 25 |
| 2.6.3 | Efficacité et innocuité .....                                                           | 26 |
| 2.6.4 | Paramètres pharmacocinétiques .....                                                     | 30 |
| 2.6.5 | Aspects pharmacoéconomiques.....                                                        | 31 |
| 2.6.6 | Perspectives des parties prenantes.....                                                 | 31 |
| 2.7   | Nivolumab .....                                                                         | 32 |
| 2.7.1 | Information contextuelle .....                                                          | 32 |
| 2.7.2 | Information clinique, positions et recommandations tirées des documents<br>retenus..... | 34 |
| 2.7.3 | Efficacité et innocuité .....                                                           | 35 |
| 2.7.4 | Paramètres pharmacocinétiques .....                                                     | 45 |
| 2.7.5 | Aspects pharmacoéconomiques.....                                                        | 46 |
| 2.7.6 | Perspectives des parties prenantes.....                                                 | 47 |
| 2.8   | Pembrolizumab.....                                                                      | 48 |
| 2.8.1 | Information contextuelle .....                                                          | 48 |
| 2.8.2 | Information clinique, positions et recommandations tirées des documents<br>retenus..... | 50 |
| 2.8.3 | Efficacité et innocuité .....                                                           | 51 |
| 2.8.4 | Paramètres pharmacocinétiques .....                                                     | 59 |
| 2.8.5 | Aspects pharmacoéconomiques.....                                                        | 60 |
| 2.8.6 | Perspectives des parties prenantes.....                                                 | 61 |
| 2.9   | Considérations générales concernant les médicaments .....                               | 63 |
| 2.9.1 | Comparaison de la dose calculée selon le poids avec la dose fixe.....                   | 63 |
| 2.9.2 | Intervalle standard comparé à un intervalle prolongé .....                              | 64 |
| 2.9.3 | Influence du poids .....                                                                | 65 |
| 2.9.4 | Précautions et contre-indications (2022).....                                           | 65 |
|       | PRINCIPAUX CONSTATS .....                                                               | 67 |
|       | FORCES ET LIMITES .....                                                                 | 70 |
|       | MISE À JOUR.....                                                                        | 71 |
|       | CONCLUSION .....                                                                        | 72 |
|       | RÉFÉRENCES.....                                                                         | 73 |

# RÉSUMÉ

## Introduction

L'atézolizumab, l'avélumab, le cémiplimab, le durvalumab, le dostarlimab, le nivolumab et le pembrolizumab sont des anticorps monoclonaux indiqués dans le traitement de plusieurs cancers. Ils agissent en empêchant l'interaction du récepteur PD-1 des lymphocytes T avec ses ligands, levant ainsi le frein sur la réponse immunitaire contre la tumeur. Plusieurs schémas posologiques sont proposés dans l'ensemble des monographies canadiennes de ces médicaments, soit l'administration d'une dose fixe, d'une dose selon le poids ou encore un choix entre ces deux modalités posologiques. La variété des stratégies posologiques recommandées dans les monographies canadiennes suscite des questions de la part des cliniciens et fait entre autres ressortir certaines considérations pharmacoéconomiques.

Depuis la publication de l'outil clinique sur le choix de la posologie du nivolumab et du pembrolizumab en 2020 par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), de nouvelles indications du nivolumab et du pembrolizumab et de nouveaux anticorps monoclonaux ciblant le PD-1 ou le PD-L1 ont été approuvés par Santé Canada et ajoutés à la *Liste des médicaments – Établissements* de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Les présents travaux ont pour objectif de mettre à jour partiellement l'outil clinique sur le choix de la posologie du nivolumab et du pembrolizumab, en y ajoutant aussi les posologies pour l'atézolizumab, l'avélumab, le cémiplimab, le dostarlimab et le durvalumab, afin de guider les cliniciens dans le choix de la dose à administrer pour ces médicaments.

## Méthodologie

Pour réaliser cet outil, les données scientifiques d'efficacité, d'innocuité et de pharmacocinétiques provenant d'une revue systématique 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 expérimentiel 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 juin 2022, en se limitant aux documents publiés en français ou en anglais. La recherche des GPC et de lignes directrices a quant à elle été limitée aux documents publiés entre janvier 2014 et juin 2022. La littérature grise a aussi été consultée ainsi que les bibliographies des publications retenues. Les monographies officielles canadiennes des anticorps monoclonaux ciblant le PD-1 ou le PD-L1 approuvés par Santé Canada 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 d'une 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.

## Résultats

La recherche de l'information scientifique de 2020 a permis de retenir 31 documents (24 articles scientifiques et 7 documents contenant des recommandations) alors que celle de 2022 a permis d'en retenir 45 (31 articles scientifiques et 14 documents contenant des recommandations). Il faut toutefois noter que les données présentées dans plusieurs des articles scientifiques repérés sont issues de modèles mathématiques et qu'aucune donnée n'était disponible pour plusieurs types de cancers pour lesquels certains de ces médicaments sont indiqués au Canada.

Les résultats des revues systématiques indiquent, avec un niveau de preuve jugé faible à modéré, qu'il n'existe aucune différence statistiquement significative d'efficacité ou d'innocuité entre les différentes doses des anticorps monoclonaux ciblant le PD-1 et la PD-L1 calculées selon le poids et testées dans les études. Ces résultats indiquent également, avec un niveau de preuve généralement jugé faible, qu'il n'existe aucune différence statistiquement significative d'efficacité ou d'innocuité entre les doses fixes et celles calculées selon le poids, de même qu'entre les doses administrées à intervalle standard ou prolongé, selon les études repérées ayant évalué ces posologies. Les paramètres pharmacocinétiques prédits pour les doses fixes par rapport à ceux prédits pour des doses selon le poids sont par ailleurs généralement similaires, alors que les paramètres pharmacocinétiques prédits pour les doses élevées administrées moins fréquemment indiquent des concentrations sériques demeurant à l'intérieur des limites établies pour chaque molécule. En outre, les analyses pharmacoéconomiques faites pour le pembrolizumab et le nivolumab montrent une augmentation probable des ratios pharmacoéconomiques avec l'utilisation de doses fixes, alors que la dose fixe de cémiplimab toutes les 3 semaines réduirait les coûts par rapport à une dose ajustée en fonction du poids administrée toutes les 2 semaines. Par ailleurs, certaines posologies recommandées dans les monographies ou les guides de pratique clinique n'ont pas fait l'objet d'une comparaison avec d'autres doses ou posologies.

Étant donné que les anticorps monoclonaux ciblant le PD-1 ou le PD-L1 ne visent pas directement le site tumoral, mais plutôt la liaison entre les lymphocytes T et un ligand, il a été décidé de proposer dans l'outil d'aide à la décision, et ce, pour toutes les indications approuvées par Santé Canada, l'usage d'une dose calculée selon le poids jusqu'à une dose maximale correspondant à la dose fixe pour l'avélumab, le durvalumab, le nivolumab et le pembrolizumab. Il a toutefois été décidé de proposer les doses fixes pour l'atézolizumab, le cémiplimab et le dostarlimab, telles que proposées recommandées dans les monographies canadiennes. Il a également été décidé de proposer tous les intervalles, standards ou prolongés, pour l'atézolizumab, le durvalumab, le nivolumab et le pembrolizumab. Lorsque plusieurs intervalles d'administration sont possibles, les membres du comité consultatif proposent que le choix de l'intervalle soit laissé à la discrétion du prescripteur, en fonction des caractéristiques de la personne à traiter, de

l'indication et des caractéristiques propres au milieu. Par ailleurs, les intervalles d'administration 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 traitements. Cependant, les personnes recevant une dose élevée à intervalle prolongé pourraient recevoir un suivi plus fréquent des effets indésirables, de la réponse thérapeutique et de l'hyperprogression pour être en mesure de détecter rapidement un problème et d'ajuster la thérapie au besoin dans les meilleurs délais.

Enfin, il a été soulevé que certaines populations sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables à la suite de l'administration d'anticorps monoclonaux ciblant le PD-1 ou le PD-L1, notamment les personnes atteintes d'une maladie auto-immune préexistante, ayant subi une greffe d'organes solides ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). Ces personnes pourraient bénéficier d'un suivi médical plus fréquent en début de traitement, que celui-ci ait été amorcé à intervalle prolongé ou non. Ces précautions sont aussi soulignées pour les personnes ayant déjà cessé antérieurement un traitement pour cause d'effets indésirables liés à l'immunothérapie ou pour les personnes ayant une capacité moindre à endurer les effets indésirables.

## **Conclusion**

L'élaboration de l'outil d'aide à la décision pour le choix de la posologie des anticorps monoclonaux ciblant le PD-1 ou le PD-L1 a nécessité une approche collaborative, mettant en commun les savoirs scientifiques, contextuels et expérientiels. Cet outil pourra faciliter la prescription de ces médicaments en limitant la confusion découlant de la multitude de choix 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

Update of the tool for choosing the dosage of monoclonal antibodies targeting PD-1 or PD-L1

## Introduction

Atezolizumab, avelumab, cemiplimab, durvalumab, dostarlimab, nivolumab and pembrolizumab are 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, namely, the administration of a fixed dose, a weight-based dose or the choice between these two dosing strategies. The variety of the dosing strategies recommended in the Canadian product monographs raises questions for clinicians, and among other things, highlights certain pharmacoeconomic considerations.

Since the publication of the clinical tool on nivolumab and pembrolizumab dosage selection in 2020 by the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), new indications for nivolumab and pembrolizumab and new anti-PD 1 and anti-PD L1 monoclonal antibodies have been approved by Health Canada and added to the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)'s *Liste des médicaments - Établissements*. The objective of this work is to partially update the clinical tool on nivolumab and pembrolizumab dosage selection, adding to it as well the dosages for atezolizumab, avelumab, cemiplimab, dostarlimab and durvalumab in order to guide clinicians in choosing the doses to be administered for these drugs.

## 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 clinicians with different expertise and specialties. The search for scientific information was conducted in several databases from the date of their inception to June 2022 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 June 2022. The grey literature was searched as well, as were the bibliographies in the selected publications. The official Canadian product monographs for Health Canada-approved anti-PD-1 and anti-PD-L1 monoclonal antibodies 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 conducted in 2020 yielded 31 documents that met the selection criteria (25 scientific articles and 7 items containing recommendations), while that conducted in 2022 yielded 45 (31 scientific articles and 14 items containing recommendations). 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 some of these drugs are indicated for treatment in Canada.

The results of the systematic review suggest, 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 anti-PD-1 and anti-PD-L1 monoclonal antibodies tested in the studies. These results also suggest, with a level of evidence generally considered low, that there is no statistically significant difference in efficacy or safety between the fixed doses and weight-based doses, or between standard and extended-interval dosing, based on the identified studies that have evaluated these dosing regimens. In addition, the predicted pharmacokinetic endpoints for fixed doses versus weight-based doses are generally similar, while the predicted pharmacokinetic parameters for high doses administered less frequently suggest serum concentrations that remain within the established limits for each drug. Moreover, pharmacoeconomic analyses done for pembrolizumab and nivolumab show a likely increase in pharmacoeconomic ratios with the use of fixed doses, while a fixed dose of cemiplimab every 3 weeks would reduce costs compared to a weight-adjusted dose administered every 2 weeks. In addition, some dosage regimens recommended in the product monographs or clinical practice guidelines have not been compared with other doses or dosage regimens.

Since anti-PD-1 and anti-PD-L1 monoclonal antibodies do not directly target the tumour site, but rather the binding between T cells and a ligand, it was decided to propose in the decision support tool, for all Health Canada-approved indications, the use of a weight-based dose up to a maximum dose equal to the fixed dose for avelumab, durvalumab, nivolumab and pembrolizumab. However, it was decided to propose the fixed doses for atezolizumab, cemiplimab and dostarlimab, as recommended in the Canadian product monographs. It was also decided to propose all intervals, both standard and extended, for atezolizumab, durvalumab, nivolumab and pembrolizumab. When multiple dosing intervals are possible, the advisory committee's members suggest that the choice of interval be left to the prescriber's discretion, based on the patient's characteristics, the indication and the specific characteristics of the setting. 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, costs associated with treatments. However, patients who receive a high dose at extended intervals could be offered a more frequent follow-up to monitor the adverse effects, therapeutic response

and hyperprogression, 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 anti-PD-1 and anti-PD-L1 monoclonal antibodies, 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). These persons could benefit from a more frequent medical follow-up at the start of treatment, whether the treatment was initiated using an extended interval or not. 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**

Development of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 monoclonal antibodies 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 ACRONYMES

|           |                                                                                |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 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>                  |
| AGREE GRS | <i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Global Rating Scale</i> |
| ASC       | Aire sous la courbe                                                            |
| ASCO      | <i>American Society of Clinical Oncology</i>                                   |
| BDPP      | Base de données sur les produits pharmaceutiques                               |
| CHC       | Carcinome hépatocellulaire                                                     |
| CPNPC     | Cancer du poumon non à petites cellules                                        |
| CPPC      | Cancer du poumon à petites cellules                                            |
| CSTN      | Cancer du sein triple négatif                                                  |
| CETC      | Carcinome épidermoïde tête et cou                                              |
| e-CPS     | <i>Electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties</i>                |
| ECRA      | Essai clinique à répartition aléatoire                                         |
| EBM       | <i>Evidence-based Medicine</i>                                                 |
| 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                                                     |
| HER2      | <i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>                                |
| IC        | Intervalle de confiance                                                        |
| IMS       | Instabilité microsatellitaire                                                  |
| IPC       | Inhibiteur du point de contrôle                                                |
| LH        | Lymphome hodgkinien                                                            |
| LMPCB     | Lymphome médiastinal primitif à cellules B                                     |
| INESSS    | Institut national d'excellence en santé et en services sociaux                 |
| MSSS      | Ministère de la Santé et des Services sociaux (Québec)                         |
| NCCN      | <i>National Comprehensive Cancer Network</i>                                   |
| 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                      |
| RAMQ     | Régie d'assurance maladie du Québec                              |
| R-AMSTAR | <i>Revised – A Measurement Tool to Assess systematic Reviews</i> |
| RRI      | Risque relatif instantané                                        |
| RS       | Revue systématique                                               |
| SG       | Survie globale                                                   |
| SSP      | Survie sans progression                                          |
| SRM      | Système de réparation des mésappariements                        |

# GLOSSAIRE

## **ASC<sub>0-t</sub>**

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

## **C<sub>moy1</sub>, C<sub>moyéq</sub>**

Concentration sérique ou plasmatique moyenne après l'administration de la première dose du médicament (C<sub>moy1</sub>) ou lorsque l'état d'équilibre du médicament est atteint dans le liquide biologique (C<sub>moyéq</sub>).

## **C<sub>max1</sub>, C<sub>maxéq</sub>**

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

## **C<sub>min1</sub>, C<sub>minéq</sub>**

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

## **T<sub>1/2</sub>**

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<sub>max</sub>**

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<sub>max</sub>.



# INTRODUCTION

## Problématique

L'atézolizumab (Tecentriq<sup>MC</sup>), l'avélumab (Bavencio<sup>MC</sup>), le cémiplimab (Libtayo<sup>MC</sup>), le durvalumab (Imfinzi<sup>MC</sup>), le dostarlimab (Jemperli<sup>MC</sup>), le nivolumab (Opdivo<sup>MC</sup>) et le pembrolizumab (Keytruda<sup>MC</sup>) sont des anticorps monoclonaux bloquant l'interaction entre le récepteur 1 de mort cellulaire programmée (PD-1, de l'anglais *programmed cell death 1*) et ses ligands, soit PD-L1 (de l'anglais *programmed death ligand 1*) et PD-L2 (de l'anglais *programmed death ligand 2*), contrecarrant ainsi l'inhibition de la réponse antitumorale [OnCible, 2020]. Ces molécules sont utilisées dans le traitement de plusieurs cancers dont, entre autres, le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), le mélanome et le lymphome hodgkinien classique (LHc).

Pour ces médicaments, les monographies recommandent pour certains l'administration d'une dose fixe (pour l'atézolizumab, le cémiplimab, le dostarlimab et le pembrolizumab), une dose selon le poids (pour l'avélumab) ou encore un choix entre ces deux modalités posologiques (pour le nivolumab). La variété des stratégies posologiques recommandées dans les monographies suscite des questions de la part des cliniciens et fait entre autres ressortir certaines considérations pharmacoéconomiques. En effet, si l'efficacité et l'innocuité d'un traitement avec une dose fixe sont les mêmes que celles d'un traitement dont la dose est calculée en fonction du poids, l'utilisation d'une dose fixe serait plus économique chez les personnes avec un poids plus élevé alors que l'utilisation d'une dose calculée en fonction du poids serait plus économique chez les personnes avec un poids plus faible.

## Contexte de l'amorce des travaux

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a publié en septembre 2020 un outil clinique sur le choix de la posologie du nivolumab et du pembrolizumab [INESSS, 2020a]. Depuis la publication de cet outil, de nouvelles indications du nivolumab et du pembrolizumab ont été approuvées par Santé Canada et ajoutées sur la *Liste des médicaments – Établissements* de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). De plus, des questionnements semblent aussi se poser en ce qui concerne le choix de la posologie pour les autres anticorps monoclonaux ciblant le PD-1 ou le PD-L1.

## Objectifs

Les présents travaux ont pour objectif premier de mettre à jour partiellement l'outil clinique sur le choix de la posologie du nivolumab et du pembrolizumab, en y ajoutant aussi les posologies pour l'atézolizumab, l'avélumab, le cémiplimab, le dostarlimab et le durvalumab, afin de guider les cliniciens dans le choix de la dose à administrer pour ces médicaments. Les sections qui ont été mises à jour portent sur les posologies de ces médicaments selon les indications.

## **Livrables**

- Outil clinique sur le choix de la posologie des anticorps monoclonaux ciblant le PD-1 ou le PD-L1
- Rapport en soutien aux travaux

## **Aspects exclus**

- Mise à jour des éléments de l'outil de septembre 2020 ne relevant pas du choix de la posologie des anticorps monoclonaux ciblant le PD-1 ou le PD-L1 (par exemple, les considérations particulières pour certaines populations spéciales et le suivi requis).

# 1 MÉTHODOLOGIE ET DESCRIPTION DES DOCUMENTS RETENUS

## 1.1 Méthodologie

La méthodologie proposée pour réaliser l'outil d'aide à la décision et sa mise à jour partielle respecte les normes de qualité de l'INESSS. Les méthodes appliquées ont inclus la triangulation des données scientifiques, des recommandations de bonnes pratiques cliniques ainsi que des éléments contextuels et du savoir expérientiel de cliniciens. Brièvement, une recherche systématique de la littérature scientifique a été effectuée, en collaboration avec un conseiller en information scientifique (bibliothécaire), dans les bases de données PubMed, Embase et les bases de données de EBM Reviews suivantes : Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment et NHS Economic Evaluation Database. Une recherche manuelle de la littérature grise a également été réalisée en consultant, entre autres, les sites Web de sociétés savantes spécialisées dans le domaine associé au thème des travaux, puis les bibliographies des publications retenues ont été examinées. La sélection des documents, l'extraction et l'évaluation de la qualité méthodologique ont été effectuées de façon indépendante par deux professionnels scientifiques, alors que l'appréciation de la preuve scientifique a été réalisée par un professionnel puis validée par un second. L'analyse des éléments contextuels recueillis a été faite par un seul professionnel scientifique. Pour recueillir la perspective des parties prenantes, un comité consultatif formé de cliniciens de différentes spécialités et expertises a été créé. Enfin, la qualité globale des travaux, leur acceptabilité et leur applicabilité ont été appréciées avec des lecteurs externes spécialistes du domaine d'intérêt qui n'avaient pas participé aux travaux.

La méthodologie complète pour mener à terme ces travaux est décrite à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*.

## 1.2 Description des publications retenues

En 2020, lors de l'élaboration de l'outil clinique pour le choix de la posologie du nivolumab et du pembrolizumab, la recherche systématique d'information scientifique avait permis de repérer 4358 publications, parmi lesquelles 24 articles scientifiques et 7 documents contenant des recommandations avaient été retenus. La recherche systématique d'information scientifique effectuée dans le cadre de la présente mise à jour (2022) a permis de repérer 3482 publications supplémentaires, parmi lesquelles 31 articles scientifiques et 14 documents contenant des recommandations ont été retenus (voir l'annexe C du document *Annexes complémentaires*).

Les documents retenus pour les travaux de 2020 sont les suivants :

- 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];
- 5 modèles mathématiques [Lala *et al.*, 2020; Zhao *et al.*, 2020; Long *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) [Thompson *et al.*, 2020; ACMTS, 2019b; Brahmer *et al.*, 2018; PGTM, 2018a; 2018b; Alberta Health Services, 2017; 2015].

Pour la mise à jour partielle de l'outil clinique (2022), les documents retenus sont les suivants :

- 3 ECRA [Ma *et al.*, 2020; Gadgeel *et al.*, 2018; Motzer *et al.*, 2015];
- 10 ECRNA [Patnaik *et al.*, 2022; Wu *et al.*, 2022; Creelan *et al.*, 2021; Rischin *et al.*, 2020; Doi *et al.*, 2019; Fujiwara *et al.*, 2019; Loi *et al.*, 2019; Ma *et al.*, 2019; Heery *et al.*, 2017; Mizugaki *et al.*, 2016];
- 5 études de cohortes rétrospectives [Denault *et al.*, 2022; Hijmering-Kappelle *et al.*, 2022; Joshi *et al.*, 2021; Rowe *et al.*, 2021; Kato *et al.*, 2020];
- 13 modèles mathématiques [Hamuro *et al.*, 2022; Masters *et al.*, 2022; Melhem *et al.*, 2022; Paccaly *et al.*, 2021; Sanghavi *et al.*, 2021; Yang *et al.*, 2021; Bei *et al.*, 2020; Novakovic *et al.*, 2020; Ogasawara *et al.*, 2020; Bi *et al.*, 2019; Morrissey *et al.*, 2019a; Wang *et al.*, 2019; Baverel *et al.*, 2018];
- 14 GPC [NCCN, 2022a; 2022b; 2022c; 2022d; 2022e; Su *et al.*, 2022; Alberta, 2021; Cancer Care Alberta, 2021a; 2021b; NCCN, 2021; PGTM, 2021; Robinson *et al.*, 2020; Seth *et al.*, 2020; Alberta, 2019].

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

## 2 ARGUMENTAIRES, CONSTATS ET RECOMMANDATIONS

Cette section regroupe la synthèse des données scientifiques et pharmacocinétiques, des recommandations tirées des guides de pratique clinique, des aspects contextuels et pharmacoéconomiques de même que des perspectives de différentes parties prenantes.

| Sections                                                | Modifications apportées à la version 2020                                                                            |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.1 Aspects physiopathologiques généraux                | Mise à jour pour inclure la littérature concernant les nouvelles molécules et les commentaires des parties prenantes |
| 2.2 Atézolizumab                                        | Nouvelle section                                                                                                     |
| 2.3 Avélumab                                            | Nouvelle section                                                                                                     |
| 2.4 Cémiplimab                                          | Nouvelle section                                                                                                     |
| 2.5 Dostarlimab                                         | Nouvelle section                                                                                                     |
| 2.6 Durvalumab                                          | Nouvelle section                                                                                                     |
| 2.7 Nivolumab                                           | Mise à jour                                                                                                          |
| 2.8 Pembrolizumab                                       | Mise à jour                                                                                                          |
| 2.9 Considérations générales concernant les médicaments | Mise à jour                                                                                                          |

### 2.1 Aspects physiopathologiques généraux

Le cémiplimab, le dostarlimab, le nivolumab, le pembrolizumab sont des 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.*, 2022; Rischin *et al.*, 2020; Patnaik *et al.*, 2015]. L'atézolizumab, l'avélumab et le durvalumab sont aussi des anticorps monoclonaux, mais ceux-ci se lient plutôt directement au ligand PD-L1 [Doi *et al.*, 2019; Heery *et al.*, 2017; Mizugaki *et al.*, 2016]. Ces médicaments 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 infiltrer et ainsi échapper au système immunitaire. Les IPC bloquent l'interaction du PD-1 avec le ligand PD-L1 (ainsi que le PD-L2 pour les anti-PD-1), 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 ou ses ligands 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 16 à 22 % des personnes traitées par un IPC, ces effets étant de grades 3 à 5 chez environ 3 à 6 % des personnes traitées [Sonpavde *et al.*, 2021]. Il faut toutefois souligner que peu de données sont disponibles quant aux personnes qui présentent une maladie auto-immune active ou sous immunomodulateur et qui prennent des IPC, puisque cette population était exclue des études cliniques en immunothérapie. Un expert en immunologie a toutefois 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 auto-immune, 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 montreraient 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. Certains cliniciens ont toutefois soulevé la possibilité que les personnes sous immunothérapie développent des toxicités endocriniennes qui pourraient avoir le potentiel d'exacerber une condition déjà active et connue chez ces personnes. 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 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 que ces médicaments soient utilisés en clinique à des doses qui saturent pratiquement leur cible respective, soit le PD-1 ou le PD-L1 :

- Avélumab : l'occupation moyenne du PD-L1 est semblable entre les doses de 3 mg/kg (90 %), 10 mg/kg (93 %) et 20 mg/kg (87 %) après un cycle de traitement, alors qu'elle est légèrement plus faible pour la dose de 1 mg/kg (76 %) [Heery *et al.*, 2017]. La pharmacocinétique est linéaire pour ces doses [Arkenau *et al.*, 2015].
- Atézolizumab : la pharmacocinétique serait linéaire pour des doses entre 1 et 20 mg/kg toutes les 3 semaines [Stroh *et al.*, 2017], indiquant une saturation des cibles selon les auteurs de l'étude.
- Cémiplimab : la pharmacocinétique serait linéaire pour des doses entre 1 et 10 mg/kg administrées toutes les 2 semaines, indiquant une saturation des mécanismes de clairance du médicament basée sur l'interaction avec le récepteur PD-1 à ces doses, selon les auteurs de l'étude [Paccaly *et al.*, 2021].
- Dostarlimab : l'occupation maximale des récepteurs a été observée avec les doses de 500 mg toutes les 3 semaines ou de 1000 mg toutes les 6 semaines, avec une pharmacocinétique proportionnelle à la dose pour des doses uniques entre 1 à 10 mg/kg [Patnaik *et al.*, 2022].
- Durvalumab : la pharmacocinétique s'est approchée de la linéarité à des doses de 3 mg/kg ou plus, ce qui laisse supposer une occupation presque complète du PD-L1 selon les auteurs de l'étude [Antonia *et al.*, 2019].
- 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].
- 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 cibles, 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 toutes les cibles sont déjà près de la saturation aux doses standards de médicaments de la classe des IPC, 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 médicament de la

classe des IPC utilisée, les patients atteints d'une maladie auto-immune sous-jacente ou dont le contexte immunitaire est particulier devraient recevoir un suivi plus rapproché. Par ailleurs, toujours selon l'expert en immunologie consulté, il est difficile d'extrapoler des données d'efficacité et de toxicité à partir des données pharmacocinétiques étant donné les différents cancers traités avec des médicaments de la classe des IPC et les différents médicaments pouvant leur être associés dans les protocoles.

## 2.2 Atézolizumab

### 2.2.1 Information contextuelle

Dans la monographie canadienne de l'atézolizumab [Hoffmann-La Roche Limitée, 2022], une posologie en monothérapie parmi les suivantes est recommandée dans le traitement adjuvant du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) à un stade précoce ainsi que le traitement de première intention du CPNPC métastatique ou de deuxième intention du CPNPC localement avancé ou métastatique (voir le tableau G-9b de l'annexe G du document *Annexes complémentaires*) :

- 840 mg IV toutes les 2 semaines;
- 1200 mg IV toutes les 3 semaines;
- 1680 mg IV toutes les 4 semaines.

Lorsqu'il est associé à une autre molécule, l'atézolizumab est utilisé à raison de 840 mg toutes les 2 semaines (pour le traitement du cancer du sein triple négatif - CSTN) ou de 1200 mg toutes les 3 semaines (pour les autres indications). Depuis sa commercialisation, une dose selon le poids n'a jamais été recommandée dans la monographie de l'atézolizumab.

Au Québec, les seules indications de l'atézolizumab inscrites à la *Liste des médicaments – Établissements* sont celles, en monothérapie, du traitement de deuxième intention du CPNPC localement avancé ou métastatique et, en traitement d'association, du traitement du cancer du poumon à petites cellules (CPPC) de stade étendu et du carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable ou métastatique (voir le tableau G-10 de l'annexe G du document *Annexes complémentaires* pour le détail des critères de remboursement reconnus) [RAMQ, 2022].

Au Canada, l'atézolizumab est offert en solution injectable à 60 mg/ml sous forme de flacons à usage unique de 1200 mg et 840 mg. La monographie canadienne recommande de jeter toute portion inutilisée d'atézolizumab [Hoffmann-La Roche Limitée, 2022].

### 2.2.2 Information clinique, positions et recommandations tirées des documents retenus

La recherche systématique de la littérature a permis de retenir quatre documents contenant des recommandations sur les posologies de l'atézolizumab [NCCN, 2022b; Su *et al.*, 2022; Cancer Care Alberta, 2021b; NCCN, 2021]. Les guides de l'AGA et de Cancer Care Alberta fournissent tous deux la même recommandation de posologie pour le traitement systémique du carcinome hépatocellulaire, soit :

- atézolizumab 1200 mg combiné à 15 mg/kg de bevacizumab IV toutes les 3 semaines.

Le NCCN recommande dans ses guides les posologies suivantes selon l'indication de traitement :

- pour le traitement adjuvant du CPNPC : atézolizumab 840 mg IV toutes les 2 semaines, ou 1200 mg toutes les 3 semaines ou 1680 mg toutes les 4 semaines;
- pour le traitement de première intention du CPNC étendu : atézolizumab 1200 mg + carboplatine AUC 5 (jour 1) + étoposide 100 mg/m<sup>2</sup> (jours 1, 2, 3) toutes les 3 semaines pour 4 cycles, suivis d'une phase de maintenance avec atézolizumab 1200 mg toutes les 3 semaines.

### 2.2.3 Efficacité et innocuité

La recherche systématique de la littérature a permis de retenir un ECRNA [Mizugaki *et al.*, 2016] et une étude de modélisation mathématique [Morrissey *et al.*, 2019a] qui portent sur l'efficacité et l'innocuité de différentes stratégies posologiques d'atézolizumab. L'étude de Mizugaki et ses collaborateurs est une étude ouverte de phase I qui a eu lieu au Japon et a inclus 6 participants répartis en deux groupes, soit l'atézolizumab 10 mg/kg ou 20 mg/kg toutes les 3 semaines. Quant à l'étude de modélisation de Morrissey et ses collaborateurs, celle-ci a utilisé un modèle pharmacocinétique élaboré en utilisant les données d'études relatives au carcinome urothélial métastatique [Stroh *et al.*, 2017] pour prédire des paramètres pharmacocinétiques chez 500 patients virtuels par schéma posologique évalué (soit 840 mg toutes les 2 semaines, 1200 mg toutes les 3 semaines, 1680 mg toutes les 4 semaines et 20 mg/kg toutes les 3 semaines). Toutes les études ont inclus des personnes atteintes de plusieurs types de cancers, dont le CPNPC, le mélanome, le carcinome urothélial et le cancer du sein triple négatif. Les informations extraites des études primaires retenues sont présentées à l'annexe G du document *Annexes complémentaires* (tableaux G-1a à G-1c).

Chez une personne de 70 kg, les doses fixes d'atézolizumab de 840 mg, 1200 mg et 1680 mg correspondent respectivement à des doses calculées selon le poids de 12 mg/kg, 17,14 mg/kg et 24 mg/kg. Ainsi, toutes les personnes qui ont un poids supérieur à 60 kg reçoivent une dose d'atézolizumab inférieure à 20 mg/kg toutes les 3 semaines (ou l'équivalent) si celui-ci est prescrit à dose fixe. Les deux études retenues rapportent des résultats d'efficacité et d'innocuité de différentes doses d'atézolizumab

calculées selon le poids. Dans l'ECRNA de Mizugaki et ses collaborateurs, les six participants ont eu une stabilisation de la maladie comme meilleure réponse globale. De plus, aucune différence statistiquement significative des taux de survie sans progression après 12 mois n'a été observée entre les groupes. Selon les deux études, il n'existe aucune différence statistiquement significative des taux d'effets indésirables entre les groupes de doses, qu'ils soient liés au traitement ou non. Il en va de même pour les taux d'effets indésirables qui ont mené à l'arrêt ou à une pause du traitement. Dans l'étude de Mizugaki et ses collaborateurs, les taux d'effets indésirables étaient faibles à modérés, alors que l'étude de Morrissey et ses collaborateurs montrait des effets indésirables sérieux chez 44,5 % à 55,6 % des participants. Le taux d'effets indésirables liés au traitement et menant à l'arrêt de celui-ci était toutefois faible dans cette étude (2,1 % à 2,8 %), alors qu'il était plus élevé dans l'ECRNA (33 % à 67 %).

L'étude de modélisation mathématique de Morrissey et ses collaborateurs comporte des données sur l'innocuité d'une posologie à dose fixe d'atézolizumab comparativement à une dose calculée selon le poids. Cette étude rapporte les taux d'effets indésirables observés chez les participants avec un CPNPC ou un carcinome urothélial d'une autre étude (PCD4989g; NCT01375842). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les participants qui ont reçu 20 mg/kg et ceux qui ont reçu une dose fixe de 1200 mg administrée toutes les 3 semaines pour ce qui est des taux d'effets indésirables (99,3 % contre 98,7 %, respectivement;  $p = 1,00$ ), de même que des taux d'effets indésirables liés au traitement et menant à l'arrêt de celui-ci (2,1 à 2,2 %, respectivement;  $p = 1,00$ ). Toutefois, une augmentation statistiquement significative du taux d'effets indésirables liés au traitement a été observée entre le groupe traité avec 20 mg/kg et celui traité par une dose fixe de 1200 mg (75,3 % contre 61,8 %;  $p = 0,0069$ ).

La recherche systématique de la littérature n'a permis de retenir aucune étude qui comporte des données sur l'efficacité et l'innocuité de différents intervalles d'administration pour l'atézolizumab.

Ces études comportent quelques limites méthodologiques. D'abord, pour l'ECRNA, aucune répartition aléatoire n'a été effectuée dans l'attribution du traitement aux participants. Cette même étude n'était pas conçue pour effectuer des comparaisons entre les régimes posologiques et ne présentait donc pas de statistiques pour comparer les posologies. Ensuite, un nombre très faible de participants ont été inclus dans cette phase de l'étude, ce qui amène une puissance potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences entre les groupes. De plus, peu de détails ont été fournis quant au rôle de la source de financement dans l'étude. Quant à l'étude de modélisation, les limites inhérentes aux études primaires utilisées pour effectuer les analyses s'appliquent, entre autres, à ce qui a trait à l'exclusion des personnes atteintes d'une maladie auto-immune sous-jacente. Cela pourrait diminuer la généralisabilité des résultats de cette étude. De plus, les auteurs étaient pour la plupart des employés de la compagnie pharmaceutique qui commercialise l'atézolizumab, ce qui aurait pu introduire un biais dans les conclusions.

Le niveau de preuve scientifique de l'innocuité de l'atézolizumab pour différentes doses est jugé faible pour tous les résultats rapportés. Il est toutefois jugé insuffisant pour

l'efficacité des différentes doses administrées toutes les 3 semaines ainsi que pour l'efficacité et l'innocuité de l'atézolizumab administré selon différents intervalles (voir les tableaux H-1a et H-1b de l'annexe H du document *Annexes complémentaires*).

### En résumé

Selon l'information scientifique tirée des documents retenus concernant l'efficacité et l'innocuité de différentes posologies d'atézolizumab :

- il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les différentes posologies de l'atézolizumab, variant de 10 à 20 mg/kg IV toutes les 3 semaines, concernant le taux d'effets indésirables (**niveau de preuve faible**);
- le taux d'effets indésirables liés au traitement est significativement plus grand chez les personnes traitées par l'atézolizumab à une dose de 20 mg/kg comparativement à celles traitées par la dose fixe (1200 mg) toutes les 3 semaines. Il n'y a toutefois pas de différence statistiquement significative pour le taux d'effets indésirables liés au traitement et menant à l'arrêt de celui-ci entre les groupes (**niveau de preuve faible**);
- les données ne permettent pas de comparer l'efficacité des différentes posologies de l'atézolizumab variant entre 10 et 20 mg/kg IV toutes les 3 semaines (**niveau de preuve insuffisant**);
- les données ne permettent pas d'évaluer l'efficacité de l'atézolizumab administré à dose fixe (1200 mg) comparativement à une dose de 20 mg/kg toutes les 3 semaines (**niveau de preuve insuffisant**);
- les données ne permettent pas de comparer l'efficacité et l'innocuité des différents intervalles d'administration de l'atézolizumab (**niveau de preuve insuffisant**).

#### 2.2.4 Paramètres pharmacocinétiques

Un ECRNA [Mizugaki *et al.*, 2016] et une étude de modélisation mathématique [Morrissey *et al.*, 2019a] rapportent des paramètres pharmacocinétiques selon la posologie d'atézolizumab. Le tableau G-1c de l'annexe G du document *Annexes complémentaires* présente les paramètres pharmacocinétiques extraits de ces publications.

L'étude de Mizugaki et ses collaborateurs rapporte des valeurs de  $C_{max}$ , après une dose, environ deux fois plus élevées avec la dose de 20 mg/kg qu'avec celle de 10 mg/kg (toutes deux administrées toutes les 3 semaines), bien que les valeurs de  $C_{max}$ , à l'état d'équilibre, semblent similaires pour les deux posologies.

Par ailleurs, sur la base de leur modèle mathématique, Morrissey et ses collaborateurs prédisent, en comparaison avec les valeurs obtenues pour la posologie de 1200 mg toutes les 3 semaines :

- des valeurs de  $C_{min}$ , respectivement après une dose et à l'état d'équilibre, 13 % plus faibles et 16 % plus élevées pour la posologie de 840 mg toutes les 2 semaines, ainsi que 14 % plus élevées et 6 % plus faibles pour la posologie de 1680 mg toutes les 4 semaines;
- des valeurs de  $C_{max}$ , respectivement après une dose et à l'état d'équilibre, plus faibles dans les deux cas pour la posologie de 840 mg toutes les 2 semaines, ainsi que 12 % plus élevées et similaires pour la posologie de 1680 mg toutes les 4 semaines.

De plus, les ASC prédites étaient similaires pour toutes les posologies d'atézolizumab. Des simulations par quartiles de poids corporel ont aussi été effectuées dans cette étude. Ainsi, pour la posologie de 1680 mg toutes les 4 semaines, les valeurs de  $C_{max1}$  et  $C_{max\acute{e}q}$  prédites pour les personnes avec un poids inférieur à 63,7 kg demeuraient à l'intérieur de celles observées pour les posologies de 1200 mg et 20 mg/kg toutes les 3 semaines. Pour les personnes avec un poids supérieur à 90,9 kg, les auteurs de cette étude précisent que les  $C_{min1}$  et  $C_{min\acute{e}q}$  prédites étaient aussi comprises dans les valeurs observées pour 1200 mg toutes les 3 semaines. Ils ajoutent également que les  $C_{min}$  étaient en excès (d'un facteur d'au moins 10) par rapport à la concentration cible de 6 mcg/mL [Morrissey *et al.*, 2019a]. Cette concentration cible a été établie par Stroh et ses collaborateurs en fonction des données de distribution de cellules tumorales dans les tissus chez les souris et en presumant qu'une saturation à 95 % des récepteurs tumoraux est nécessaire pour l'efficacité du médicament [Stroh *et al.*, 2017].

### **2.2.5 Aspects pharmacoéconomiques**

Aucun avis de l'INESSS contenant des analyses pharmacoéconomiques comparatives pour les différentes posologies d'atézolizumab n'a été repéré.

### **2.2.6 Perspectives des parties prenantes**

Étant donné qu'aucune étude n'a été repérée pour comparer l'efficacité des doses administrées en fonction du poids aux doses fixes, et que seulement ces dernières sont recommandées dans la monographie de l'atézolizumab, les membres du comité consultatif sont unanimement en faveur des doses fixes seulement pour cette molécule. Ils soulignent par ailleurs le fait que la dose fixe serait atteinte dans la plupart des cas, puisque la majorité de la population traitée a un poids d'au moins 60 kg. Au sujet des personnes de poids élevé et qui recevraient des doses potentiellement trop faibles

(moins de 10 mg/kg), les membres du comité consultatif mentionnent que les doses d'immunothérapie données sont probablement en excès dans la plupart des cas.

### **RECOMMANDATIONS CLINIQUES – POSOLOGIE DE L'ATÉZOLIZUMAB**

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie, les posologies suivantes **devraient être utilisées** pour l'atézolizumab (dans toutes les indications approuvées) :

- 840 mg IV toutes les 2 semaines;  
OU
- 1200 mg IV toutes les 3 semaines;  
OU
- 1680 mg IV toutes les 4 semaines.

## **2.3 Avélumab**

### **2.3.1 Information contextuelle**

Dans la monographie canadienne de l'avélumab, une dose de 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines est recommandée pour le carcinome à cellules de Merkel métastatique ainsi que pour le carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie d'induction à base de platine de première intention ou dont la maladie n'a pas progressé (traitement d'entretien) (voir le tableau G-9b de l'annexe G). Aucune dose maximale n'est spécifiée dans la monographie canadienne; cependant, la monographie américaine recommande seulement une dose fixe de 800 mg pour toutes les indications approuvées. Actuellement, au Québec, l'avélumab est inscrit selon certains critères à la *Liste des médicaments – Établissements*, soit pour le carcinome de Merkel et pour le traitement d'entretien du carcinome urothélial (voir le tableau G-10 de l'annexe G du document *Annexes complémentaires* pour le détail des critères de remboursement reconnus) [RAMQ, 2022].

Au Canada, l'avélumab est offert en solution injectable à 20 mg/ml sous forme de flacon à usage unique de 200 mg et la monographie canadienne recommande de jeter les flacons partiellement utilisés [EMD Serrono, 2022].

### 2.3.2 Information clinique, positions et recommandations tirées des documents retenus

La recherche systématique de la littérature a permis de retenir deux documents contenant des recommandations sur les posologies de l'avélumab [Cancer Care Alberta, 2021a; Alberta, 2019]. Les posologies suivantes sont recommandées dans ces guides :

- pour le traitement du carcinome à cellules de Merkel (maladie disséminée) [Alberta, 2019] :
  - Avélumab 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines;
- pour le traitement d'entretien du cancer urothélial métastatique, chez les patients qui n'ont pas progressé (maladie stable, réponse partielle ou complète) après 4 à 6 cycles de chimiothérapie à base de platine [Cancer Care Alberta, 2021a] :
  - Avélumab 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines, à débiter 4 à 10 semaines après la dernière dose de chimiothérapie.

### 2.3.3 Efficacité et innocuité

La recherche systématique de la littérature a permis de retenir trois ECRNA, soit les études JAVELIN Solid Tumor [Heery *et al.*, 2017], JAVELIN Solid Tumor JPN [Doi *et al.*, 2019] et une étude d'escalade de dose effectuée en Chine [Wu *et al.*, 2022], ainsi que deux études de modélisation mathématique [Masters *et al.*, 2022; Novakovic *et al.*, 2020] qui portent sur l'efficacité et l'innocuité de différentes stratégies posologiques de l'avélumab. Les ECRNA étaient des études de phase I effectuées chez 17 à 53 participants présentant une tumeur solide localement avancée ou métastatique pour laquelle il n'y avait pas de traitement standard ou dont le traitement standard avait échoué. Les participants atteints d'une maladie auto-immune active ou ayant un antécédent de ce type de maladie étaient exclus d'une des trois études [Heery *et al.*, 2017]. L'étude de modélisation mathématique de Novakovic et ses collaborateurs a utilisé les données de 1827 participants inclus dans trois études cliniques (dont les études JAVELIN Solid Tumor et JAVELIN Solid Tumor JPN) dans lesquelles l'avélumab était administré à des doses entre 1 et 20 mg/kg toutes les 2 semaines. Par ailleurs, il est important de préciser 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. Les informations extraites des études primaires retenues sont présentées à l'annexe G du document *Annexes complémentaires* (tableaux G-2a à G-2d).

Deux études ont évalué l'efficacité des différentes doses calculées selon le poids. Dans l'étude de Wu et ses collaborateurs, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes en ce qui concerne les taux de réponse complète (0 % dans tous les groupes), de réponse partielle (0 à 16,7 %), de maladie stable (33,3 à 66,7 %;  $p = 1,00$ ), de maladie progressive (33,3 à 50 %;  $p = 1,00$ ), de réponse objective (0 à 16,7 %;  $p = 0,46$ ) et de contrôle confirmé de la maladie (42,9 à 66,7 %;  $p = 1,00$ ). De plus, aucune différence statistiquement significative de la survie sans progression

médiane n'a été observée entre les groupes, alors que la survie globale médiane était non évaluable pour l'ensemble des doses étudiées [Wu *et al.*, 2022]. L'étude de Doi et ses collaborateurs a rapporté des taux de réponse partielle similaires (entre 16,7 et 20 %) entre les participants qui ont reçu 3 mg/kg, 10 mg/kg ou 20 mg/kg d'avélumab toutes les 2 semaines [Doi *et al.*, 2019].

Les trois ECRNA qui présentent des résultats d'innocuité ne montrent généralement aucune différence statistiquement significative entre les groupes de doses pour ce qui est du taux d'effets indésirables, qu'ils soient liés au traitement ou non. Il en va de même pour les taux d'effets indésirables qui ont mené à l'arrêt ou à une pause du traitement. Les effets indésirables (tous grades confondus) étaient fréquents (chez 50 à 100 % des participants), alors que les effets indésirables de grade 3 ou plus étaient rapportés chez 0 à 50 % des participants selon les études et les schémas posologiques administrés. Dans l'étude de Heery et ses collaborateurs, le taux d'effets liés au traitement et menant à l'arrêt de celui-ci était plus élevé avec les doses plus élevées (0/13 à 4/21 participants), bien qu'aucune différence statistiquement significative n'ait été observée entre les groupes.

Ces études comportent quelques limites méthodologiques. D'abord, les trois ECRNA ont été réalisés sans insu et aucune répartition aléatoire n'a été effectuée dans l'attribution du traitement aux participants. Ensuite, ces études n'étaient pas conçues pour effectuer des comparaisons entre les régimes posologiques et ne présentent donc pas de statistiques comparatives. Enfin, les ECRNA ont été effectués sur de faibles effectifs, ce qui aurait pu engendrer une puissance statistique insuffisante pour détecter de faibles différences.

La recherche systématique de la littérature a permis de retenir une étude de modélisation mathématique qui fournit quelques données simulées sur l'innocuité d'une dose fixe de 800 mg d'avélumab comparativement à une dose de 10 mg/kg [Novakovic *et al.*, 2020]. Dans cette étude, les probabilités moyennes simulées de réponse globale étaient similaires entre la dose de 800 mg et celle de 10 mg/kg, avec une réponse 3 à 5 % plus élevée pour la dose fixe chez les participants avec un carcinome urothélial métastatique et ceux avec un carcinome métastatique à cellules de Merkel, respectivement. Les probabilités moyennes simulées d'effets indésirables liés à l'immunité étaient aussi similaires entre les doses (12,6 % pour la dose de 800 mg; 11,4 % pour celle de 10 mg/kg). Ces probabilités ont aussi été évaluées selon les différents quartiles de poids des participants, montrant pour le premier quartile (30,4 à 60 kg) une probabilité plus élevée d'effets indésirables liés à l'immunité avec la dose fixe qu'avec la dose de 10 mg/kg (14,3 comparativement à 10,0 %, respectivement) [Novakovic *et al.*, 2020].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité et de l'innocuité de l'avélumab pour différentes doses calculées selon le poids est jugé faible pour tous les résultats rapportés. Il est toutefois jugé insuffisant pour l'efficacité et l'innocuité de l'avélumab à dose fixe, comparativement à une dose selon le poids (voir les tableaux H-2a et H-2b du document *Annexes complémentaires*).

## En résumé

Selon l'information scientifique tirée des documents retenus concernant l'efficacité et l'innocuité de différentes posologies d'avélumab :

- l'efficacité semble similaire entre les différentes doses d'avélumab, variant de 3 à 20 mg/kg IV toutes les 2 semaines, concernant la réponse objective, la meilleure réponse globale, le taux de contrôle de la maladie, la survie sans progression et la survie globale (**niveau de preuve faible**);
- il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les différentes doses d'avélumab, variant de 3 à 20 mg/kg IV toutes les 2 semaines, concernant le taux d'effets indésirables (**niveau de preuve faible**);
- l'efficacité et le taux d'effets indésirables liés à l'immunité semblent similaires entre une dose fixe (800 mg) et une dose calculée selon le poids (10 mg/kg d'avélumab) concernant la réponse globale au traitement (**niveau de preuve insuffisant**).

### 2.3.4 Paramètres pharmacocinétiques

Deux ECRNA [Wu *et al.*, 2022; Heery *et al.*, 2017] et deux études de modélisation mathématique [Masters *et al.*, 2022; Novakovic *et al.*, 2020] rapportent des paramètres pharmacocinétiques selon les différentes posologies d'avélumab. Le tableau G-2d du document *Annexes complémentaires* présente les paramètres pharmacocinétiques extraits de ces publications.

La demi-vie rapportée dans les études est similaire pour des doses variant entre 3 et 20 mg/kg (moyenne géométrique entre 81,2 et 99,1 heures), laissant supposer une saturation de la clairance du médicament basée sur l'interaction avec sa cible à ces doses [Wu *et al.*, 2022; Heery *et al.*, 2017]. Par ailleurs, la  $C_{min\acute{e}q}$ , la  $C_{max\acute{e}q}$  et l'ASC augmentent de façon presque proportionnelle à la dose. Dans l'étude de modélisation de Novakovic et ses collaborateurs, l'ASC prédite est similaire pour les doses de 10 mg/kg et de 800 mg administrées toutes les 2 semaines. Une exposition plus faible est toutefois obtenue pour les personnes de petit poids avec la dose calculée selon le poids, ainsi que pour les personnes de poids corporel élevé avec la dose fixe. Cependant, les expositions à l'avélumab selon les différents poids se chevauchaient et ces expositions étaient plus faibles que l'exposition médiane observée avec une dose de 20 mg/kg toutes les 2 semaines [Novakovic *et al.*, 2020].

L'étude de modélisation de Masters et ses collaborateurs a quant à elle simulé des paramètres pharmacocinétiques pour l'avélumab en combinaison avec l'axitinib pour le traitement du carcinome à cellules rénales avancé. La  $C_{min\acute{e}q}$ , la  $C_{max\acute{e}q}$  et l'ASC simulées avec la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines étaient similaires aux valeurs qui avaient été préalablement simulées en monothérapie pour cette dose et celle de 800 mg toutes les 2 semaines. De plus, les  $C_{min\acute{e}q}$ ,  $C_{max\acute{e}q}$  et  $C_{moy\acute{e}q}$  simulées pour les doses de 10 mg/kg et 800 mg se chevauchaient lorsque ces paramètres étaient évalués selon les percentiles de poids (50,1 à 127 kg) [Masters *et al.*, 2022].

### 2.3.5 Aspects pharmacoéconomiques

Aucun avis de l'INESSS contenant des analyses pharmacoéconomiques comparatives pour les différentes posologies d'avélumab n'a été repéré.

### 2.3.6 Perspectives des parties prenantes

Les membres du comité consultatif sont unanimement en faveur de l'utilisation d'une dose selon le poids (10 mg/kg), jusqu'à une dose maximale de 800 mg, d'après les similitudes prédites entre ces deux doses. Ils soulignent par ailleurs que cette posologie, dont la dose maximale est tirée de la dose fixe recommandée dans la monographie américaine, concorde avec la pratique actuelle.

Un membre du comité consultatif mentionne également que des études sont en cours pour évaluer une posologie d'avélumab toutes les 4 semaines, mais que les résultats ne sont pas encore disponibles.

#### RECOMMANDATIONS CLINIQUES – POSOLOGIE DE L'AVÉLUMAB

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie, la posologie suivante **devrait être utilisée** pour l'avélumab (dans toutes les indications approuvées) :

- 10 mg/kg IV toutes les deux semaines (maximum de 800 mg par dose).

## 2.4 Cémipimab

### 2.4.1 Information contextuelle

Dans la monographie canadienne du cémipimab, une dose de 350 mg IV toutes les 3 semaines est recommandée, et ce, pour toutes les indications : carcinome épidermoïde cutané, cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), carcinome basocellulaire et cancer du col de l'utérus (voir le tableau G-9b du document *Annexes complémentaires*) [Sanofi-Aventis Canada Inc., 2022]. Actuellement, seule l'indication de traitement du

carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé est reconnue selon certains critères à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le cémipimab (voir le tableau G-10 du document *Annexes complémentaires* pour le détail des critères de remboursement reconnus) [RAMQ, 2022]. Cependant, l'INESSS a recommandé en octobre 2022 d'ajouter le CPNPC localement avancé ou métastatique comme indication reconnue selon certains critères pour le cémipimab, alors qu'en mai 2022, sa recommandation était de ne pas ajouter le carcinome basocellulaire localement avancé, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue [INESSS, 2022c; 2022d]. Au Canada, le cémipimab est offert en solution injectable à 50 mg/ml sous forme de flacons à usage unique de 250 mg et 350 mg. La monographie canadienne du cémipimab recommande de jeter les flacons partiellement utilisés [Sanofi-Aventis Canada Inc., 2022]. Bien que seule la dose fixe de 350 mg toutes les 3 semaines soit recommandée dans la monographie canadienne, une dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines était recommandée pour les personnes de faible poids jusqu'à la mise à jour de mars 2022.

#### **2.4.2 Information clinique, positions et recommandations tirées des documents retenus**

La recherche systématique de la littérature n'a permis de retenir aucun document contenant des recommandations sur les posologies de cémipimab.

#### **2.4.3 Efficacité et innocuité**

La recherche systématique de la littérature a permis de retenir un seul ECRNA qui porte sur l'efficacité et l'innocuité de différentes stratégies posologiques de cémipimab [Rischin *et al.*, 2020]. Cette étude internationale de phase II a été réalisée sans insu chez 115 personnes atteintes d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique. Les participants ont été séparés en deux groupes selon la dose de cémipimab reçue, soit 350 mg IV toutes les 3 semaines (n = 56) ou 3 mg/kg toutes les 2 semaines (n = 59). Les participants atteints d'une maladie auto-immune active ou ayant un antécédent de ce type de maladie étaient exclus, de même que ceux ayant subi une transplantation d'organe solide ou ayant un cancer concomitant. Il est important de souligner qu'aucune analyse statistique n'a été rapportée dans cette étude 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. Les informations extraites de cette étude sont présentées aux tableaux G-3a à G-3c du document *Annexes complémentaires*.

Dans l'étude de Rischin et ses collaborateurs, les taux de réponse globale étaient similaires entre le groupe traité par le cémipimab 350 mg toutes les 3 semaines (41,1 %, IC à 95 % : 28,1 à 55,0) et celui traité par le cémipimab 3 mg/kg toutes les 2 semaines (49,2 %, IC à 95 % : 35,9 à 62,5). Les taux de contrôle de la maladie, durable ou non, ainsi que le temps médian jusqu'à une réponse et les durées de réponses étaient aussi similaires entre les groupes. Toutefois, aucune comparaison statistique n'a été effectuée pour ces paramètres. De plus, aucune différence statistiquement significative n'a été

observée quant aux meilleures réponses globales observées entre les groupes, de même qu'entre les taux d'effets indésirables. Les taux d'effets indésirables de tous grades sont rapportés à des fréquences variant de 78 % (3 mg/kg) à 64,3 % (350 mg), alors que ceux de grade 3 ou 4 sont rapportés à une fréquence moindre, variant de 12,5 % à 15 %.

Cette étude comporte quelques limites méthodologiques. D'abord, aucune répartition aléatoire n'a été effectuée dans l'attribution du traitement aux participants. Ensuite, l'étude n'est pas bâtie pour effectuer des comparaisons entre les régimes posologiques et ne présente donc pas de statistiques pour comparer les posologies. L'étude a d'ailleurs été effectuée sur de faibles effectifs, ce qui aurait pu engendrer une puissance statistique insuffisante pour détecter de faibles différences. Enfin, le groupe traité par le cémiplimab 3 mg/kg toutes les 2 semaines a bénéficié d'un suivi plus long d'environ 11 mois, ce qui a pu introduire un certain biais dans les résultats observés.

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité et de l'innocuité du cémiplimab est jugé faible pour tous les résultats rapportés (voir le tableau H-3 du document *Annexes complémentaires*).

### En résumé

Selon l'information scientifique tirée des documents retenus concernant l'efficacité et l'innocuité de différentes posologies de cémiplimab (3 mg/kg IV toutes les 2 semaines et 350 mg IV toutes les 3 semaines) :

- le taux de réponse globale, de contrôle de la maladie, le temps jusqu'à une réponse et les durées de réponses sont similaires entre les doses de cémiplimab chez les personnes atteintes d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique (**niveau de preuve faible**);
- il n'y a aucune différence statistiquement significative du taux d'effets indésirables entre les doses de cémiplimab chez les personnes atteintes d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique (**niveau de preuve faible**).

#### 2.4.4 Paramètres pharmacocinétiques

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de repérer et de retenir deux études de modélisation qui présentent des paramètres pharmacocinétiques du cémiplimab administré selon différentes posologies [Paccaly *et al.*, 2021; Yang *et al.*, 2021]. Ces études ont utilisé des données d'études cliniques effectuées chez des personnes atteintes principalement de carcinome épidermoïde cutané, mais aussi de plusieurs autres types de cancers. Les doses reçues par les participants des études cliniques étaient de 1, 3, 10 mg/kg ou 200 mg toutes les 2 semaines, ou de 3 mg/kg ou 350 mg toutes les 3 semaines.

Dans l'étude de Paccaly et ses collaborateurs, l'ASC simulée est similaire entre la posologie de 350 mg toutes les 3 semaines et celle de 3 mg/kg toutes les 2 semaines. Les données simulées chez 2000 patients typiques indiquent que les concentrations sériques minimales et maximales, bien que différentes après la première dose, sont similaires à l'état d'équilibre entre les deux stratégies posologiques [Paccaly *et al.*, 2021]. Dans l'étude de Yang et ses collaborateurs, les participants avec un poids plus élevé tendaient à avoir une exposition plus élevée avec la dose calculée selon le poids, alors que cette tendance était inversée pour la dose fixe, bien qu'aucune analyse statistique ne permette de déterminer si cette différence était significative. Peu importe la stratégie posologique utilisée, les ASC simulées étaient similaires, et ce, pour une large étendue de poids corporels (30,9 kg à 172 kg) [Yang *et al.*, 2021].

#### 2.4.5 Aspects pharmacoéconomiques

Dans un avis transmis à la ministre de la Santé et des Services sociaux en février 2020 concernant l'inscription du cémiplimab pour le traitement du carcinome épidermoïde cutané, l'INESSS mentionne que « quel que soit le poids des patients considérés, si on retient les pertes en médicament, la dose fixe de 350 mg toutes les trois semaines réduit les coûts par rapport à une dose ajustée en fonction du poids (3 mg/kg toutes les deux semaines). Par conséquent, en tenant compte de la disponibilité de la teneur de 350 mg, celle de 250 mg est cliniquement et économiquement moins pertinente » [INESSS, 2020b].

#### 2.4.6 Perspectives des parties prenantes

Puisque la notion de dose selon le poids toutes les 2 semaines pour les personnes de faible poids ne figure plus dans la monographie et que la dose fixe toutes les 3 semaines est considérée comme étant plus économique que la dose selon le poids toutes les 2 semaines, les membres du comité consultatif sont unanimement en faveur de l'utilisation d'une dose fixe de 350 mg toutes les 3 semaines pour le cémiplimab. Ils soulignent que ce médicament est peu utilisé et que, par conséquent, il serait difficile de regrouper plusieurs personnes le même jour. En outre, puisqu'aucune donnée sur des doses selon le poids toutes les 3 semaines n'est disponible actuellement, il ne leur apparaît pas possible de se prononcer sur ce sujet.

#### **RECOMMANDATIONS CLINIQUES – POSOLOGIE DU CÉMIPLIMAB**

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie, la posologie suivante **devrait être utilisée** pour le cémiplimab (dans toutes les indications approuvées) :

- 350 mg IV toutes les 3 semaines.

## 2.5 Dostarlimab

### 2.5.1 Information contextuelle

Dans la monographie canadienne du dostarlimab, la posologie recommandée est de 500 mg IV toutes les 3 semaines de la première à la quatrième dose, puis, à compter de la cinquième dose, 1000 mg IV toutes les 6 semaines pour le traitement en monothérapie des femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre récidivant ou à un stade avancé associé à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) ou à une instabilité microsatellitaire (IMS) élevée, qui a évolué pendant ou après une chimiothérapie antérieure à base de platine [GlaxoSmithKline Inc., 2021]. Au Québec, aucune indication n'est actuellement inscrite pour le dostarlimab à la *Liste des médicaments – Établissements* [RAMQ, 2022]. Cependant, l'INESSS a recommandé en octobre 2022 de ne pas ajouter le cancer de l'endomètre récidivant ou avancé comme indication reconnue pour le dostarlimab, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue [INESSS, 2022a]. Au Canada, le dostarlimab est offert en solution injectable à 50 mg/ml sous forme de flacons à usage unique de 500 mg. La monographie canadienne recommande de jeter les flacons de dostarlimab partiellement utilisés [GlaxoSmithKline Inc., 2021].

### 2.5.2 Information clinique, positions et recommandations tirées des documents retenus

La recherche systématique de la littérature a permis de retenir un seul document contenant des recommandations sur les posologies du dostarlimab [NCCN, 2022e]. Selon ce GPC, la dose recommandée de dostarlimab pour le traitement systémique d'un cancer avancé ou métastatique associé à une instabilité microsatellitaire élevée ou à une déficience du système de réparation des mésappariements est de 500 mg IV toutes les 3 semaines pour 4 doses, suivies de 1000 mg toutes les 6 semaines.

### 2.5.3 Efficacité et innocuité

La recherche systématique de la littérature a permis de retenir un seul ECRNA qui porte sur l'efficacité et l'innocuité de différentes stratégies posologiques du dostarlimab [Patnaik *et al.*, 2022]. Cette publication rapporte les résultats des parties 1 (escalade de doses selon le poids administrées toutes les 2 semaines) et 2A (escalade de doses fixes) de l'étude GARNET. Cette étude ouverte de phase I a inclus des participants avec des tumeurs solides avancées non résécables ou métastatiques qui ont progressé ou développé une intolérance pendant un traitement standard. Les personnes atteintes d'une maladie auto-immune requérant un traitement systémique dans les 2 dernières années étaient exclues, tout comme celles déjà traitées avec un anticorps monoclonal ciblant le PD-1, le PD-L1 ou le PD-L2. Dans la partie 2A, 13 participants ont reçu le dostarlimab à une dose de 500 mg toutes les 3 semaines ou 1000 mg toutes les 6 semaines. Il est important de souligner qu'aucune analyse statistique n'a été rapportée dans cette étude 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. Les informations extraites des études primaires retenues sont présentées dans les tableaux G-4a à G-4c du document *Annexes complémentaires*.

Dans cette étude, seuls deux participants (28,6 %) du groupe traité par le dostarlimab 1000 mg toutes les 6 semaines ont montré une réponse lors du suivi, soit une stabilisation de la maladie. Statistiquement, la différence avec le groupe traité par le dostarlimab 500 mg toutes les 3 semaines n'était pas significative ( $p = 0,462$ ). De plus, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les taux d'effets indésirables, peu importe leur grade et qu'ils soient liés ou non au traitement. Il en va de même pour les taux d'effets indésirables menant à l'arrêt ou à l'interruption temporaire du traitement ainsi que ceux liés à l'immunité.

Cette étude comporte quelques limites méthodologiques. Tout d'abord, peu de détails ont été fournis quant aux analyses statistiques réalisées et aucune comparaison statistique n'a été effectuée entre les groupes recevant les différentes doses. De plus, cette étude a été effectuée sur de faibles effectifs, ce qui pourrait engendrer une puissance statistique insuffisante pour détecter de faibles différences.

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité et de l'innocuité du dostarlimab est jugé faible pour tous les résultats rapportés (voir le tableau H-4 du document *Annexes complémentaires*).

### En résumé

Selon l'information scientifique tirée du document retenu concernant l'efficacité et l'innocuité de différentes posologies du dostarlimab :

- il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les différents intervalles d'administration du dostarlimab (500 mg toutes les 3 semaines ou 1000 mg toutes les 6 semaines) concernant le taux de réponse au traitement, les taux d'effets indésirables, liés ou non au traitement, ainsi que les taux d'arrêt du traitement liés aux effets indésirables (**niveau de preuve faible**);
- les données ne permettent pas de comparer l'efficacité et l'innocuité des différentes doses de dostarlimab, calculées selon le poids, ni celles du dostarlimab administré à dose fixe par rapport à une dose selon le poids (**niveau de preuve insuffisant**).

#### 2.5.4 Paramètres pharmacocinétiques

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de repérer et de retenir deux études qui présentent des paramètres pharmacocinétiques du dostarlimab administré à différentes doses, soit un ECRNA [Patnaik *et al.*, 2022] et une étude de modélisation à partir de données d'une étude clinique effectuée chez des personnes atteintes de tumeurs solides avancées ou récurrentes [Melhem *et al.*, 2022].

Dans l'étude de Patnaik et ses collaborateurs, les concentrations maximales après la première dose ( $C_{\max 1}$ ) et à l'équilibre ( $C_{\max \text{éq}}$ ) augmentent de façon presque proportionnelle à la dose entre une dose de 500 mg toutes les 3 semaines et celle de 1000 mg toutes les 6 semaines. Il est à noter que ces paramètres ont été obtenus sur de très faibles effectifs, soit chez seulement 1 ou 2 participants selon le paramètre [Patnaik *et al.*, 2022].

L'étude de Melhem et ses collaborateurs a simulé des données d'exposition au dostarlimab en utilisant les données de 512 participants qui ont reçu une dose de 500 mg IV toutes les 3 semaines pour 4 doses, suivies de 1000 mg toutes les 6 semaines. Les  $C_{\min}$  et  $C_{\max}$  après la première dose de 1000 mg étaient environ deux fois plus élevées que celles après la première dose de 500 mg [Melhem *et al.*, 2022]. L'ASC simulée dans cette étude après la dose de 1000 mg était aussi plus élevée que celle obtenue à l'équilibre pour une dose de 500 mg toutes les 3 semaines dans l'étude de Patnaik et ses collaborateurs.

#### 2.5.5 Aspects pharmacoéconomiques

Aucun avis de l'INESSS concernant le dostarlimab n'a été repéré.

#### 2.5.6 Perspectives des parties prenantes

Étant donné qu'aucune étude n'a été repérée pour comparer l'efficacité des doses administrées en fonction du poids à celle des doses fixes, et que seulement ces dernières sont recommandées dans la monographie du dostarlimab, les membres du comité consultatif sont unanimement en faveur des doses fixes seulement pour cette molécule. Par ailleurs, ils soulignent que la dose recommandée ne semble soulever aucune problématique. Toutefois, étant donné qu'aucune indication n'est encore inscrite pour le dostarlimab à la *Liste des médicaments – Établissements*, les membres du comité consultatif sont d'avis que ce médicament ne devrait pas figurer dans la présente mise à jour de l'outil pour le choix de la posologie des anticorps monoclonaux ciblant le PD-1 ou le PD-L1.

## 2.6 Durvalumab

### 2.6.1 Information contextuelle

Dans la monographie canadienne du durvalumab, une dose de 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines ou 1500 mg toutes les 4 semaines est recommandée pour le carcinome urothélial et le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de stade III localement avancé et inopérable. Il est aussi spécifié que les personnes dont le poids corporel est de 30 kg ou moins doivent recevoir une dose selon le poids. Pour le cancer du poumon à petites cellules (CPPC) de stade étendu, la dose recommandée est de 1500 mg en association avec une chimiothérapie (constituée d'étoposide en combinaison avec soit le carboplatine ou le cisplatine) toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, suivis de 1500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Les personnes dont le poids corporel est de 30 kg ou moins doivent recevoir une dose basée sur le poids, équivalant à 20 mg/kg en association avec une chimiothérapie toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, suivis de 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. Le durvalumab devrait être administré avant la chimiothérapie lorsque les deux sont administrés la même journée (voir le tableau G-9b du document *Annexes complémentaires*) [Astra Zeneca Canada, 2022]. Actuellement, ces indications du durvalumab sont inscrites à la *Liste des médicaments – Établissements*, sauf pour celle du traitement du carcinome urothélial (voir le tableau G-10 du document *Annexes complémentaires* pour le détail des critères de remboursement reconnus) [RAMQ, 2022]. Au Canada, le durvalumab est offert en solution injectable à 50 mg/ml sous forme de flacons à usage unique de 120 ou 500 mg. La monographie canadienne recommande de jeter toute portion inutilisée restant dans la fiole [Astra Zeneca Canada, 2022].

### 2.6.2 Information clinique, positions et recommandations tirées des documents retenus

La recherche systématique de la littérature a permis de retenir quatre documents contenant des recommandations sur les posologies du durvalumab [NCCN, 2022b; NCCN, 2021; PGTM, 2021; Robinson *et al.*, 2020]. Pour le traitement du CPNPC non résécable de stade III (aussi de stade II selon le NCCN), chez les patients qui n'ont pas progressé après une chimioradiation, les guides du NCCN et de l'Ontario recommandent le durvalumab à une posologie de 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines jusqu'à 12 mois [NCCN, 2022b; Robinson *et al.*, 2020], à débuter dans les 1 à 42 jours suivant la chimioradiation [Robinson *et al.*, 2020]. La posologie de 1500 mg toutes les 4 semaines est aussi recommandée dans ce contexte par le NCCN et peut être utilisée chez les personnes avec un poids corporel d'au moins 30 kg. Ces posologies sont recommandées pour un statut de performance 0 ou 1 [NCCN, 2022b].

Pour le traitement du CPPC de stade étendu, le NCCN recommande une posologie de durvalumab de 1500 mg (jour 1) toutes les 3 semaines pour 4 cycles, puis de 1500 mg toutes les 4 semaines par la suite [NCCN, 2022b]. Il est toutefois important de noter qu'en début de traitement de cette indication, le NCCN recommande comme la monographie d'utiliser le durvalumab conjointement avec une chimiothérapie, constituée d'étoposide 80 à 100 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1, 2 et 3, combiné au jour 1 avec du carboplatine AUC 5 à 6 ou du cisplatine 75 à 80 mg/m<sup>2</sup>. Selon le document du PGTM, il serait acceptable de donner le durvalumab, pour tous les patients et toutes les indications reconnues, à raison de 10 mg/kg jusqu'à un maximum de 750 mg toutes les 2 semaines. Il souligne par ailleurs que la dose de durvalumab de 20 mg/kg jusqu'à un maximum de 1500 mg, administrée toutes les 4 semaines, constituerait une extrapolation raisonnable [PGTM, 2021]. La dose de 15 mg/kg jusqu'à un maximum de 1125 mg toutes les 3 semaines est aussi recommandée par le PGTM. Ainsi, selon ce GPC, le durvalumab pourrait être administré toutes les 2, 3 ou 4 semaines, à la convenance de l'équipe traitante.

### **2.6.3 Efficacité et innocuité**

La recherche systématique de la littérature a permis de retenir deux ECRNA [Creelan *et al.*, 2021; Fujiwara *et al.*, 2019], trois études de cohortes rétrospectives [Denault *et al.*, 2022; Hijmering-Kappelle *et al.*, 2022; Joshi *et al.*, 2021] et deux études de modélisation mathématique [Ogasawara *et al.*, 2020; Baverel *et al.*, 2018] qui portent sur l'efficacité et l'innocuité de différentes stratégies posologiques du durvalumab. Les informations extraites des études primaires retenues sont présentées dans les tableaux G-5a à G-5d du document *Annexes complémentaires*.

#### **2.6.3.1 Effet du durvalumab selon différentes doses calculées en fonction du poids ou comparativement à une dose fixe**

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 (p. ex. 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 (p. ex. chez des patients dont le poids est élevé), les publications permettant de comparer l'efficacité et l'innocuité des différentes doses de durvalumab, calculées selon le poids, ont été analysées. La recherche systématique de la littérature a permis de retenir deux ECRNA [Creelan *et al.*, 2021; Fujiwara *et al.*, 2019], soit deux études ouvertes de phase I effectuées aux États-Unis et au Japon qui ont étudié l'effet de doses de durvalumab calculées selon le poids et variant entre 1 et 10 mg/kg, administrées toutes les 2 semaines. Au total, 38 participants ont été inclus dans les phases d'escalade de dose de ces études. Dans une des études, le durvalumab était combiné au gécitinib 250 mg par voie orale une fois par jour pour le traitement du CPNPC avancé ou métastatique non admissible à la chirurgie ou à la radiation [Creelan *et al.*, 2021]. L'étude de Fujiwara et ses collaborateurs a quant à elle inclus des participants atteints de plusieurs types de tumeurs solides. La recherche de la littérature n'a permis

de repérer aucune publication ayant évalué l'effet d'une dose fixe de durvalumab comparativement à une dose selon le poids.

Un seul ECRNA rapporte des données d'efficacité de différentes doses calculées selon le poids. Dans cette étude japonaise, le taux de contrôle de la maladie évalué à 6, 12 et 24 semaines variait entre 25 et 50 % et aucune différence statistiquement significative de ce paramètre n'a été observée entre les participants traités avec 1, 3 ou 10 mg/kg de durvalumab toutes les 2 semaines [Fujiwara *et al.*, 2019]. Il faut toutefois noter que cette étude a inclus un très faible nombre de participants (n = 22) et que la puissance statistique pourrait être potentiellement insuffisante pour détecter une faible différence.

Les deux études ont rapporté les taux d'effets indésirables pour différentes doses de durvalumab. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les taux d'effets indésirables, peu importe leur grade et qu'ils soient liés ou non au traitement. Les effets indésirables liés au traitement étaient fréquents (75 % des participants de chaque groupe dans l'étude de Fujiwara; 100 % des personnes traitées avec 3 mg/kg et 92,3 % des personnes traitées avec 10 mg/kg dans l'étude de Creelan) [Creelan *et al.*, 2021; Fujiwara *et al.*, 2019]. Néanmoins, les effets indésirables de grade 3 ou plus étaient rapportés chez 38,5 % des personnes traitées avec 10 mg/kg et 66,7 % des personnes traitées avec 3 mg/kg dans l'étude de Creelan (p = 0,55) [Creelan *et al.*, 2021].

Ces études comportent quelques limites méthodologiques. D'abord, les deux ECRNA ont été réalisés sans insu et aucune répartition aléatoire n'a été effectuée dans l'attribution du traitement aux participants. Ensuite, ces études n'étaient pas conçues pour effectuer des comparaisons entre les régimes posologiques et ne présentent donc pas de statistiques en ce sens. Enfin, les ECRNA ont été effectués sur de faibles effectifs, ce qui pourrait engendrer une puissance statistique insuffisante pour détecter de faibles différences.

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité et de l'innocuité du durvalumab administré à différentes doses selon le poids est jugé faible pour tous les résultats rapportés (voir le tableau H-5a du document *Annexes complémentaires*).

## En résumé

Selon l'information scientifique tirée des documents retenus concernant l'efficacité et l'innocuité des différentes posologies de durvalumab calculées selon le poids ou comparativement à une dose fixe :

- il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les doses de durvalumab de 1, 3 et 10 mg/kg IV administrées toutes les 2 semaines concernant le taux de contrôle de la maladie (**niveau de preuve faible**);
- il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les doses de durvalumab de 1, 3 et 10 mg/kg IV administrées toutes les 2 semaines concernant le taux d'effets indésirables (**niveau de preuve faible**);
- aucune information n'a été recensée concernant l'efficacité et l'innocuité du durvalumab à dose fixe comparativement à une dose selon le poids (**niveau de preuve insuffisant**).

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

La recherche systématique de la littérature a permis de retenir un ECRNA [Fujiwara *et al.*, 2019] et trois études de cohortes rétrospectives [Denault *et al.*, 2022; Hijmering-Kappelle *et al.*, 2022; Joshi *et al.*, 2021] qui ont évalué l'efficacité et l'innocuité du durvalumab administré à un intervalle prolongé comparativement à un intervalle standard. Ces études ont été réalisées chez un total de 333 participants traités par le durvalumab, soit à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines (intervalle standard) ou à une dose de 20 mg/kg toutes les 4 semaines (intervalle prolongé). Toutes les études incluaient des participants traités pour un CPNPC, sauf celle de Fujiwara et ses collaborateurs, où les personnes présentaient différents types de tumeurs solides. Ces essais cliniques ont eu lieu au Canada, au Japon, aux Pays-Bas ainsi qu'au Royaume-Uni.

Parmi ces études, les trois qui rapportent des paramètres d'efficacité montrent des résultats comparables entre le groupe traité à un intervalle standard et celui traité à un intervalle prolongé. Plus précisément, les études n'ont trouvé aucune différence statistiquement significative entre les groupes en ce qui concerne les taux de survie globale (non atteinte dans tous les groupes) [Denault *et al.*, 2022; Hijmering-Kappelle *et al.*, 2022], de survie sans progression (17,7 mois pour l'intervalle prolongé et 21,3 mois pour l'intervalle standard [Denault *et al.*, 2022] ou non atteinte dans les deux groupes [Hijmering-Kappelle *et al.*, 2022]) et de contrôle de la maladie à 6 semaines (3/4 [75 %] pour l'intervalle prolongé et 2/4 [50 %] pour l'intervalle standard), 12 semaines (1/4 [25 %] pour l'intervalle prolongé et 2/4 [50 %] pour l'intervalle standard) et 24 semaines (1/4 [25 %] dans les deux groupes) [Fujiwara *et al.*, 2019].

Aucune différence statistiquement significative des taux d'effets indésirables n'a été observée entre les participants traités par le durvalumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines et ceux qui recevaient 20 mg/kg toutes les 4 semaines. En effet, trois des études retenues ont rapporté des résultats similaires entre les groupes relativement aux taux d'effets indésirables (liés ou non à l'immunité) de tous grades (55,8 %, 50 % et 93 % pour l'intervalle prolongé, comparativement à 58,7 %, 75 % et 85 % pour l'intervalle standard,  $p \geq 0,75$  dans chaque étude) [Denault *et al.*, 2022; Joshi *et al.*, 2021; Fujiwara *et al.*, 2019] et de grade 3 ou plus (11,5 % et 7,1 % pour l'intervalle prolongé, comparativement à 12,7 % et 15 % pour l'intervalle standard,  $p \geq 0,66$  dans chaque étude) [Denault *et al.*, 2022; Joshi *et al.*, 2021]. Une étude a rapporté un taux d'arrêt du traitement pour cause de toxicité significativement plus élevé dans le groupe à intervalle standard (6,1 % pour l'intervalle prolongé, comparativement à 29,4 % pour l'intervalle standard,  $p = 0,02$ ) [Hijmering-Kappelle *et al.*, 2022], alors qu'une autre étude ne rapporte aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes (25 % pour l'intervalle prolongé, comparativement à 22 % pour l'intervalle standard,  $p = 0,68$ ) [Denault *et al.*, 2022].

Ces études comportent quelques limites méthodologiques. D'abord, l'ECRNa a été réalisé sans insu et n'était pas conçu pour effectuer des comparaisons entre les régimes posologiques, ce qui fait qu'il ne présente pas de statistiques en ce sens. Ensuite, pour toutes les études, aucune répartition aléatoire n'a été effectuée dans l'attribution du traitement aux participants. Étant donné la nature rétrospective des études de cohortes, les effets indésirables ont été identifiés selon les mentions présentes dans les dossiers des participants, ce qui peut introduire un biais dans les résultats. Par ailleurs, dans deux études de cohortes, les participants traités par le durvalumab à intervalle prolongé avaient reçu au préalable le durvalumab administré toutes les 2 semaines, ce qui a pu introduire un biais de sélection [Hijmering-Kappelle *et al.*, 2022; Joshi *et al.*, 2021]. De plus, l'étude néerlandaise ne présente pas les caractéristiques de base des participants selon les médicaments administrés; il est donc impossible de s'assurer que ces caractéristiques étaient bien balancées selon les groupes [Hijmering-Kappelle *et al.*, 2022]. Enfin, trois des quatre études ont été effectuées sur de faibles effectifs ( $n = 22$  à  $66$ ), ce qui pourrait engendrer une puissance statistique insuffisante pour détecter de faibles différences [Hijmering-Kappelle *et al.*, 2022; Joshi *et al.*, 2021; Fujiwara *et al.*, 2019].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité et de l'innocuité du durvalumab administré à intervalle standard ou à intervalle prolongé est jugé faible pour tous les résultats rapportés (voir le tableau H-5b du document *Annexes complémentaires*).

## En résumé

Selon l'information scientifique tirée des documents retenus concernant l'effet du durvalumab administré selon différents intervalles :

- il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le durvalumab administré toutes les 2 semaines et celui administré toutes les 4 semaines concernant les taux de SG, de SSP et de contrôle de la maladie (**niveau de preuve faible**);
- il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le durvalumab administré toutes les 2 semaines et celui administré toutes les 4 semaines concernant le taux d'effets indésirables (**niveau de preuve faible**).

### 2.6.4 Paramètres pharmacocinétiques

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir trois études qui présentent des paramètres pharmacocinétiques du durvalumab administré à différentes doses, soit un ECRNA [Fujiwara *et al.*, 2019] et deux études de modélisation mathématique [Ogasawara *et al.*, 2020; Baverel *et al.*, 2018]. Différentes doses selon le poids (1 à 10 mg/kg toutes les 2 semaines) et selon l'intervalle (15 mg/kg toutes les 3 semaines et 20 mg/kg toutes les 4 semaines) ont été comparées dans un ECRNA totalisant 22 participants atteints d'une variété de tumeurs solides [Fujiwara *et al.*, 2019]. Pour la première étude de modélisation, les données issues de deux études cliniques menées auprès de 1409 participants ayant reçu des doses de durvalumab de 0,1 à 10 mg/kg toutes les 2 semaines, de 15 mg/kg toutes les 3 semaines et de 20 mg/kg toutes les 4 semaines pour une grande variété de tumeurs solides ont été utilisées pour simuler l'exposition pour des doses fixes de 750 mg toutes les 2 semaines et de 1500 mg toutes les 4 semaines ainsi que pour des doses de 10 mg/kg toutes les 2 semaines et de 20 mg/kg toutes les 4 semaines sur 1000 patients virtuels [Baverel *et al.*, 2018]. Dans la deuxième étude de modélisation, les données issues de quatre autres études cliniques menées auprès de 267 participants ayant reçu du durvalumab 1500 mg toutes les 4 semaines pour traiter différents cancers hématologiques (syndromes myélodysplasiques, leucémie myéloïde aigüe, myélome multiple, lymphome non hodgkinien et lymphome de Hodgkin) ont été utilisées pour simuler des expositions pour les doses de 1500 mg ou de 20 mg/kg toutes les 4 semaines sur 267 patients virtuels [Ogasawara *et al.*, 2020].

Dans l'ECRNA de Fujiwara et ses collaborateurs, les données pharmacocinétiques obtenues sur un nombre très faible de participants ( $n = 3$  ou  $4$  selon les paramètres) montrent des  $t_{\max}$  similaires entre les doses, ainsi que des  $C_{\max}$  et AUC presque proportionnels à la dose [Fujiwara *et al.*, 2019].

Les simulations effectuées dans l'étude de modélisation mathématique de Baverel et ses collaborateurs indiquent que les quatre posologies (10 mg/kg ou 750 mg toutes les

2 semaines et 20 mg/kg ou 1500 mg toutes les 4 semaines) donnent des expositions à l'équilibre similaires, sans différence statistiquement significative d'exposition au durvalumab pour les extrêmes de poids corporels lors d'un passage à la dose fixe. La  $C_{\text{max}\text{eq}}$  et la  $C_{\text{min}\text{eq}}$  étaient 53 % plus élevées et 21 % plus faibles, respectivement, avec la posologie de 1500 mg toutes les 4 semaines comparativement à celle de 10 mg/kg toutes les 2 semaines. Toutefois, vu l'index thérapeutique large pour le durvalumab, les auteurs estiment que ces variations ne devraient pas mener à un risque de sur- ou sous-dosage chez les personnes traitées par ce médicament [Baverel *et al.*, 2018].

Les concentrations sériques simulées pour une dose de durvalumab de 1500 mg et de 20 mg/kg dans le modèle mathématique pharmacocinétique populationnel d'Ogasawara et ses collaborateurs semblaient également similaires selon les figures présentées, bien que les auteurs ne présentent pas les valeurs numériques des paramètres pharmacocinétiques simulés selon les différentes posologies étudiées [Ogasawara *et al.*, 2020].

#### **2.6.5 Aspects pharmacoéconomiques**

Aucun avis de l'INESSS contenant des analyses pharmacoéconomiques comparatives pour les différentes posologies de durvalumab n'a été repéré.

#### **2.6.6 Perspectives des parties prenantes**

Les membres du comité consultatif sont unanimement en faveur de l'utilisation d'une dose selon le poids jusqu'à une dose maximale fixe toutes les 2, 3 ou 4 semaines telles que proposées dans le document du PGTM. Ils ajoutent que l'analyse fournie dans ce document permet également d'atténuer les aberrations méthodologiques des études cliniques, comme celle d'avoir choisi la dose fixe de 1500 mg toutes les 3 semaines dans l'étude CASPIAN puisque cette dose était jugée sécuritaire [PGTM, 2021]. Ainsi, étant donné la pharmacocinétique linéaire du durvalumab et sa disponibilité en deux plus petits formats, les membres du comité consultatif sont en faveur de l'utilisation d'une dose de 15 mg/kg (maximum 1125 mg) administrée toutes les 3 semaines pendant la phase d'association du traitement du CPPC étendu, même si cette dose n'a pas été comparée à d'autres et qu'elle n'est pas mentionnée pour cette indication dans la monographie.

Il a par ailleurs été souligné qu'il est toujours plus économique d'offrir des doses selon le poids lorsque possible, et ce, même en région éloignée avec un faible débit d'ordonnances en oncologie. Par ailleurs, bien que la monographie recommande de jeter toute portion inutilisée, certains membres du comité consultatif mentionnent qu'ils récupèrent les restes de fioles dans les 24 heures après leur préparation, suivant des pratiques de fabrication aseptiques rigoureuses. De plus, il a également été soulevé que certains milieux appliquent les recommandations de conservation européennes pour la solution de durvalumab diluée afin de réduire le gaspillage; la monographie produite par l'Agence européenne des médicaments (EMA) mentionne en effet que celle-ci peut être conservée jusqu'à 30 jours au réfrigérateur après sa dilution, alors que le fabricant est le même qu'au Canada [EMA, 2022].

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES – POSOLOGIE DU DURVALUMAB

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie, les posologies suivantes **devraient être utilisées** pour le durvalumab (dans toutes les indications approuvées) :

- 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines (maximum 750 mg);  
OU
- 15 mg/kg IV toutes les 3 semaines (maximum 1125 mg);  
OU
- 20 mg/kg IV toutes les 4 semaines (maximum 1500 mg).

## 2.7 Nivolumab

### 2.7.1 Information contextuelle

La monographie canadienne du nivolumab recommande un choix entre une dose de 3 mg/kg ou une dose de 240 mg administrée toutes les 2 semaines ou encore une dose de 480 mg administrée toutes les 4 semaines dans la quasi-totalité des indications approuvées par Santé Canada pour l'usage du nivolumab en monothérapie, soit le mélanome non résecable ou métastatique, le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique, l'adénocarcinome rénal métastatique au stade avancé ou métastatique chez les adultes qui ont reçu un traitement antiangiogénique antérieur, le carcinome épidermoïde de la tête et du cou, le lymphome hodgkinien classique (LHc), le carcinome hépatocellulaire (CHC) et le traitement adjuvant du mélanome. Toutefois, seules des doses fixes sont indiquées dans le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne.

Dans les indications où le nivolumab est combiné à l'ipilimumab, soit pour traiter le mélanome non résecable ou métastatique, l'adénocarcinome rénal métastatique au stade avancé ou métastatique associé à un risque intermédiaire ou élevé, de même que le cancer colorectal métastatique, la dose de nivolumab est calculée selon le poids dans la phase de traitement d'association à raison de 1 à 3 mg/kg (selon l'indication) toutes les 3 semaines. Pour les indications qui requièrent une phase de monothérapie après quelques cycles de traitement en association, les doses de nivolumab recommandées sont les mêmes que celles recommandées dans les indications en monothérapie seulement. Pour le CPNPC métastatique jamais traité, le mésothéliome pleural malin et le carcinome épidermoïde de l'œsophage non résecable ou métastatique, la monographie recommande une dose de nivolumab de 3 mg/kg toutes les 2 semaines ou de 360 mg toutes les 3 semaines (en association avec l'ipilimumab à 1 mg/kg toutes les

6 semaines). Par contre, en ce qui concerne les autres indications où une thérapie de combinaison est requise, seules des doses fixes sont recommandées, soit :

- 240 mg toutes les 2 semaines ou 480 mg toutes les 4 semaines pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique (en association avec le cabozantinib);
- 360 mg toutes les 3 semaines pour le traitement du CPNPC (en association avec l'ipilimumab et un doublet de chimiothérapie à base de platine);
- 360 mg toutes les 3 semaines ou 240 mg toutes les 2 semaines pour le traitement du cancer de l'estomac, du cancer de la jonction œsogastrique ou de l'adénocarcinome œsophagien (en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine).

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-9a du document *Annexes complémentaires*) [Bristol-Myers Squibb, 2022].

Actuellement, au Québec, toutes les indications du nivolumab approuvées par Santé Canada en monothérapie sont inscrites à la *Liste des médicaments – Établissements*, sauf celle du CHC. Les seules indications du nivolumab en association inscrites à la *Liste* concernent le traitement de première intention d'un mélanome au stade localement avancé non résécable ou métastatique, d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé, non résécable ou métastatique, du mésothéliome pleural malin non résécable, du CPNPC au stade métastatique et du cancer localement avancé non résécable ou métastatique de l'œsophage, de la jonction gastro-œsophagienne ou de l'estomac (voir le tableau G-10 du document *Annexes complémentaires* pour le détail des critères de remboursement reconnus) [RAMQ, 2022].

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. Il y est toutefois indiqué que la solution pour perfusion préparée peut être conservée au réfrigérateur (de 2 à 8 °C) et à l'abri de la lumière pendant un maximum de 7 jours (la solution peut être conservée à la lumière et à la température ambiante [de 20 à 25 °C] pendant un maximum de 8 heures sur un total de 7 jours). Enfin, toujours selon la monographie, la perfusion de nivolumab doit être administrée dans les 7 jours suivant la préparation [Bristol-Myers Squibb, 2022].

### 2.7.2 Information clinique, positions et recommandations tirées des documents retenus

L'information relative aux modalités d'usage du nivolumab est issue de 3 GPC repérés en 2020 [ACMTS, 2019a; PGTM, 2018b; Alberta, 2017] et de 6 repérés en 2022 [NCCN, 2022a; 2022c; 2022d; Alberta, 2021; Seth *et al.*, 2020] dont la qualité méthodologique est jugée adéquate. Les GPC retenus proviennent tous du Canada ou des États-Unis. L'information extraite de ces documents est présentée dans l'annexe G du document *Annexes complémentaires*.

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 résécable ou métastatique, la version de 2017 du GPC de l'Alberta recommandait le nivolumab à une dose calculée selon le poids (3 mg/kg) administrée toutes les 2 semaines [Alberta, 2017]. 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; 2018b]. Le guide de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), le guide du Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) et celui de l'Alberta pour l'adénocarcinome rénal (2021) privilégient toutefois une approche où la dose de nivolumab est calculée selon le poids, et où la dose fixe constitue la dose maximale [Alberta, 2021; ACMTS, 2019a; PGTM, 2018b]. 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, soit un équivalent de 1,5 mg/kg par semaine, constituait une extrapolation raisonnable, fondée sur les données pharmacologiques disponibles sur la dose de 3 mg/kg [PGTM, 2018b]. Les guides du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) concernant le cancer de l'estomac, de l'œsophage et du CPNPC, ainsi que celui de l'ASCO en mélanome mentionnent quant à eux exclusivement l'usage de doses fixes de nivolumab pour ces indications [NCCN, 2022a; 2022b; 2022d; Seth *et al.*, 2020]. Par contre, le guide du NCCN pour le traitement du mélanome mentionne que d'importantes économies de coût peuvent être obtenues en utilisant la dose calculée selon le poids, dépendamment du poids corporel de la personne traitée et des pratiques institutionnelles de partage des vials lors de la préparation [NCCN, 2022c].

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 d'administration de quatre semaines est avantageux par rapport à l'intervalle standard de deux semaines entre les doses, ce qui pourrait permettre de désengorger les cliniques d'oncologie en plus d'être moins exigeant pour les personnes traitées [PGTM, 2018b]. Trois autres GPC recommandent également d'utiliser l'un ou l'autre des intervalles d'administration (soit aux 2 ou aux 4 semaines), selon le jugement clinique [NCCN, 2022d; Alberta, 2021; Seth *et al.*, 2020].

### 2.7.3 Efficacité et innocuité

La recherche systématique de la littérature a permis de retenir un ECRA, quatre ECRNA, deux études de cohorte rétrospectives et neuf études de modélisation mathématique qui portent sur l'efficacité et l'innocuité de différentes stratégies posologiques du nivolumab. Les informations extraites des études primaires retenues sont présentées dans les tableaux G-6a à G-6g du document *Annexes complémentaires*.

#### 2.7.3.1 Comparaison de l'effet du nivolumab à des doses allant de 0.3 mg/kg à 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines

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.

La recherche systématique de la littérature a permis de retenir 3 ECRNA qui portent sur la détermination de la dose optimale du nivolumab toutes les 2 semaines à utiliser en clinique, à savoir : 1 ECRNA (CA209-003) totalisant 296 participants 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], 2 autres ECRNA (qui ont inclus au total 65 participants dans les phases d'escalade de doses) [El-Khoueiry *et al.*, 2017; Yamamoto *et al.*, 2017], ainsi qu'un ECRA qui porte sur l'évaluation de différentes doses de nivolumab administré toutes les 3 semaines chez 168 participants [Motzer *et al.*, 2015]. Ces études sont de phase I ou II et ont toutes été réalisées sans insu, à l'exception de l'ECRA de Motzer et ses collaborateurs qui a été réalisé à double insu. L'étude de Yamamoto et ses collaborateurs a été réalisée exclusivement au Japon. Concernant les 3 ECRNA et l'ECRA, 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 et ses collaborateurs 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 celles de El-Khoueiry et de Motzer et leurs collaborateurs 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, à l'exception de certains paramètres d'innocuité dans l'étude de Motzer et ses collaborateurs; les statistiques manquantes 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 toutes les 2 semaines 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 doses utilisées toutes les 3 semaines étaient de 0,3 mg/kg, 2 mg/kg et 10 mg/kg. 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 et ses collaborateurs inclut uniquement des participants atteints d'un CHC avancé alors que l'étude de Yamamoto et ses collaborateurs 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. L'étude de Motzer et ses collaborateurs inclut uniquement des participants atteints de cancer rénal.

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 toutes les 2 semaines dans 2 ECRNA [Yamamoto *et al.*, 2017; Topalian *et al.*, 2012], ni entre les doses de 0,3 mg/kg, 2 mg/kg et 10 mg/kg toutes les 3 semaines [Motzer *et al.*, 2015].

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 et ses collaborateurs, 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 et ses collaborateurs 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 et dans un ECRA [Motzer *et al.*, 2015]. Dans l'étude de Topalian et ses collaborateurs (2019), la durée de SG médiane variait de 9,2 mois à 48,4 mois, selon la dose et le type de cancer; dans l'étude de McDermott et ses collaborateurs, la durée de SSP varie de 4,7 mois à la dose de 1 mg/kg aux 2 semaines à 8 mois à la dose de 10 mg/kg aux 2 semaines. Dans l'étude de Motzer et ses collaborateurs, la durée de SSP médiane variait entre 2,7 et 4,2 mois (rapport de risques instantanés [RRI] : 0,3 mg/kg contre 2 mg/kg = 1,0, IC à 80 % : 0,7 à 1,3; 0,3 mg/kg contre 10 mg/kg = 1,0, IC à 80 % : 0,8 à 1,3) et la durée de SG médiane, entre 18,2 et 25,5 mois (RRI : 0,3 mg/kg contre 2 mg/kg = 0,8, IC à 80 % : 0,6 à 1,2; 0,3 mg/kg contre 10 mg/kg = 0,9, IC à 80 % : 0,6 à 1,2) selon les doses utilisées toutes les 3 semaines. Ainsi, les résultats de ces trois 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) concernant tous les taux et les durées de survie rapportés dans les publications se rapportant à l'étude CA209-003 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]. L'ECRA de Motzer et ses collaborateurs rapporte toutefois davantage d'effets

indésirables de grade 3 ou 4 ou menant à l'arrêt du traitement dans le groupe traité avec une dose de nivolumab de 2 mg/kg toutes les 3 semaines, comparativement à ceux traités avec une dose de 0,3 mg/kg toutes les 3 semaines [Motzer *et al.*, 2015]. Aucune différence statistiquement significative de ces paramètres n'est cependant rapportée lorsque les doses de 0,3 mg/kg ou 2 mg/kg sont comparées à la dose de 10 mg/kg toutes les 3 semaines, ni pour le taux d'effets indésirables de tout grade.

Ces études comportent toutefois certaines limites. D'abord, à l'exception de l'ECRA, les études retenues étaient toutes de type « à devis ouvert ». 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 administré aux 2 semaines 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. Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité et de l'innocuité des différentes doses de nivolumab administré toutes les 3 semaines est jugé faible relativement au taux de réponse objective, à la durée de la SG ou de la SSP ainsi qu'au taux d'effets indésirables chez les personnes atteintes d'un cancer rénal. Le niveau de preuve est cependant jugé insuffisant relativement aux taux de SG et de SSP chez ces mêmes personnes. Le niveau de preuve scientifique est également jugé insuffisant 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 H-6a à H-6c du document *Annexes complémentaires*).

## En résumé

Selon l'information scientifique tirée des 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 aux 2 semaines chez les personnes atteintes d'un mélanome, d'un CPNPC ou d'un cancer rénal (**niveau de preuve faible**);
- le taux de réponse objective ainsi que les durées de survie globale et de survie sans progression sont similaires entre les doses faibles (0,3 mg/kg et 2 mg/kg) et les doses plus élevées (10 mg/kg) de nivolumab toutes les 3 semaines chez les personnes atteintes d'un cancer rénal (**niveau de preuve faible**);
- le taux d'effets indésirables est similaire entre les doses de nivolumab aux 2 semaines chez les personnes atteintes d'un mélanome, d'un CPNPC ou d'un cancer rénal (**niveau de preuve modéré**);
- le taux d'effets indésirables est similaire entre les doses de nivolumab toutes les 3 semaines chez les personnes atteintes d'un cancer rénal (**niveau de preuve faible**);
- les données ne permettent pas de comparer l'effet des différentes doses de nivolumab administré aux 2 semaines 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'effet des différentes doses de nivolumab administré toutes les 3 semaines en ce qui concerne les taux de survie sans progression et 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**).

### 2.7.3.2 Effet d'une dose fixe (240 mg aux 2 semaines ou 360 mg toutes les 3 semaines) comparé à l'effet d'une dose calculée selon le poids (3 mg/kg) toutes les 2 semaines

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir trois études de modélisation mathématique [Sanghavi *et al.*, 2021; Bei *et al.*, 2020; Zhao *et al.*, 2017], un ECRNA [Ma *et al.*, 2019] et une étude de cohortes rétrospective [Kato *et al.*, 2020] comparant l'efficacité et l'innocuité du nivolumab à dose fixe et à dose calculée selon le poids du participant. Ces études incluaient pour la plupart des personnes traitées pour un large éventail de tumeurs solides avancées, alors que celle de Kato et ses collaborateurs ne considérait que celles traitées pour un adénocarcinome rénal métastatique ou non résecable.

Les études de modélisation mathématique simulent l'exposition au nivolumab administré à dose fixe en utilisant un modèle pharmacocinétique préalablement élaboré par Bajaj et ses collaborateurs [Bajaj *et al.*, 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, arrondis 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 par Zhao et ses collaborateurs 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<sup>e</sup> et 95<sup>e</sup> 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. Les études de Bei et de Sanghavi, qui ont simulé des expositions à partir de données d'études cliniques sur 134 et 448 participants virtuels, respectivement, atteints de mélanome, de CPNPC ou de cancer rénal, ont prédit des probabilités similaires pour la survie globale à 1 et 2 ans, le taux de réponse objective, la survie sans récurrence et la survie sans métastase distante entre la dose de 240 mg et celle de 3 mg/kg administrée toutes les 2 semaines [Sanghavi

*et al.*, 2021; Bei *et al.*, 2020]. Ces résultats se transposent également dans les études cliniques retenues. Dans l'étude de cohortes de Kato et ses collaborateurs, qui incluait uniquement des participants présentant un adénocarcinome rénal métastatique ou non résécable, aucune différence statistiquement significative du taux de réponse partielle n'a été observée entre le groupe recevant le nivolumab à dose fixe comparativement à celui traité avec 3 mg/kg de nivolumab (25,0 %, IC à 95 % : 7,1 – 59,1 contre 45,5 %, IC à 95 % : 21,3 – 72,0;  $p = 0,63$ ). Dans cette étude, bien qu'aucune statistique n'ait été calculée pour ces paramètres, le groupe traité avec 240 mg de nivolumab a montré un taux de survie globale plus faible (80,8 % contre 100 %) et un taux de survie sans progression plus élevé (87,5 % contre 53 %) à 12 mois comparativement au groupe traité par une dose calculée selon le poids. Cependant, les intervalles de confiance à 95 % pour ces taux étaient étendus et se croisaient entre les groupes [Kato *et al.*, 2020]. Dans l'ECRNa retenu, les taux de réponse complète et partielle, de réponse objective et de progression de la maladie étaient aussi similaires entre les groupes. Toutefois, les personnes traitées par le nivolumab à dose fixe de 240 mg toutes les 2 semaines ont montré un taux significativement plus élevé de contrôle de la maladie (14/20, 70 % contre 5/15, 33 %;  $p = 0,04$ ) et de maladie stable (12/20, 60 % contre 2/15, 13 %;  $p = 0,0069$ ) comparativement à celles traitées par une dose de 3 mg/kg. De plus, les personnes traitées par le nivolumab à dose fixe de 360 mg toutes les 3 semaines ont montré un taux significativement plus élevé de maladie stable (6/11, 55 % contre 2/15, 13 %;  $p = 0,04$ ) comparativement à celles traitées par une dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines [Ma *et al.*, 2019].

Pour l'innocuité, Zhao et ses collaborateurs ont appliqué le même type d'analyse que pour l'efficacité, 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<sup>e</sup> et au 95<sup>e</sup> 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 aux 2 semaines, 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. Les études de modélisation de Bei et de Shaghavi ont prédit des probabilités similaires d'effets indésirables entre la dose de 240 mg et celle de 3 mg/kg administrée toutes les 2 semaines [Shaghavi *et al.*, 2021; Bei *et al.*, 2020]. Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative du taux d'effets indésirables n'a été observée dans un ECRNa et une étude de cohortes rétrospective, entre le groupe recevant le nivolumab à dose fixe toutes les 2 ou 3 semaines comparativement à celui traité avec 3 mg/kg toutes les 2 semaines [Kato *et al.*, 2020; Ma *et al.*, 2019].

Les études de modélisation mathématique recensées comportent 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 études présentent des résultats qui 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 Zhao et ses collaborateurs 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 des études de modélisations ainsi que du modèle de Bajaj étaient pour la plupart des employés de la compagnie pharmaceutique qui commercialise le nivolumab, ce qui aurait pu introduire un biais dans les conclusions. L'ECRNA retenu comportait quant à lui peu de détails quant aux analyses statistiques effectuées et aucune comparaison statistique n'a été effectuée entre les groupes recevant les différentes doses. Enfin, l'ECRNA et l'étude de cohortes ont été effectués sur de faibles effectifs (soit 19 et 51 participants), ce qui pourrait engendrer une puissance statistique insuffisante pour détecter de faibles différences, et ont été réalisés en Asie (Chine, Japon), ce qui pourrait limiter la généralisabilité de leurs résultats [Kato *et al.*, 2020; Ma *et al.*, 2019].

À la lumière de ces informations, le niveau de preuve scientifique de l'efficacité et de l'innocuité d'une dose fixe de nivolumab (240 mg aux 2 semaines ou 360 mg aux 3 semaines) comparée à celles d'une dose calculée selon le poids (3 mg/kg) est jugé faible (voir les tableaux H-6d et H-6e du document *Annexes complémentaires*).

## En résumé

Selon l'information scientifique tirée du document retenu concernant l'effet de la dose fixe (240 mg aux 2 semaines ou 360 mg aux 3 semaines) du nivolumab :

- l'efficacité (taux de survie globale, taux de réponse) semble similaire entre les doses fixes de nivolumab (240 mg aux 2 semaines ou 360 mg aux 3 semaines) et de 3 mg/kg administrées toutes les 2 semaines (**niveau de preuve faible**);
- le taux d'effets indésirables menant à l'arrêt du médicament ou au décès est similaire entre les doses fixes de nivolumab (240 mg aux 2 semaines ou 360 mg aux 3 semaines) et de 3 mg/kg administrées toutes les 2 semaines (**niveau de preuve faible**).

### 2.7.3.3 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 cinq études de modélisation mathématique [Hamuro *et al.*, 2022; Sanghavi *et al.*, 2021; Zhao *et al.*, 2020; Bi *et al.*, 2019; Long *et al.*, 2018] et une étude de cohortes rétrospective [Hijmering-Kappelle *et al.*, 2022] 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).

Les cinq études de modélisation ont utilisé les données de participants provenant d'études cliniques pour simuler l'exposition au médicament selon un modèle pharmacocinétique préétabli [Bajaj *et al.*, 2017]. Le nombre de participants dont les données ont été utilisées varie d'une étude à l'autre, soit entre 1 542 et 4 166 participants dans la majorité des études [Long *et al.*, 2018] [Zhao *et al.*, 2020] [Bi *et al.*, 2019] [Hamuro *et al.*, 2022], alors que les données de 448 participants ont été utilisées dans l'étude de Sanghavi et ses collaborateurs. L'étude de Zhao et ses collaborateurs a de plus effectué des prédictions de l'efficacité et de l'innocuité des deux schémas posologiques en fonction de l'exposition au médicament. L'étude de cohortes incluait quant à elle 30 participants traités par le nivolumab à intervalle standard et 18 par le nivolumab à intervalle prolongé [Hijmering-Kappelle *et al.*, 2022]. Les participants de ces études présentaient l'un ou l'autre des cancers suivants : mélanome, CPNPC, adénocarcinome rénal, lymphome hodgkinien (LH), cancer de la tête et du cou, CHC et carcinome 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 les 4 modèles mathématiques retenus. 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 dans l'étude de Zhao et ses collaborateurs 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. Trois autres modèles mathématiques ont prédit des probabilités similaires pour la survie globale, la survie sans progression, la survie sans récurrence et les taux de réponse moyens entre le nivolumab administré à intervalle standard et celui administré à intervalle prolongé [Hamuro *et al.*, 2022; Sanghavi *et al.*, 2021; Bi *et al.*, 2019]. Toutefois, dans l'étude de cohortes, les survies sans progression et globale étaient significativement plus longues dans le groupe traité par le nivolumab à intervalle prolongé comparativement à un intervalle standard (survie sans progression médiane : valeur non atteinte par rapport à 29,8 semaines,  $p = 0,0032$ ; survie globale médiane : 87,8 semaines,  $p = 0,013$ ) [Hijmering-Kappelle *et al.*, 2022].

L'innocuité comparative selon l'intervalle d'administration est évaluée dans cinq 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. Deux autres modèles mathématiques ont prédit des probabilités similaires d'effets indésirables entre le nivolumab administré à intervalle standard et celui administré à intervalle prolongé [Hamuro *et al.*, 2022; Sanghavi *et al.*, 2021]. Enfin, dans l'étude de cohortes, aucune différence statistiquement significative des taux d'ajustements de traitements dus aux effets indésirables n'a été observée entre les groupes [Hijmering-Kappelle *et al.*, 2022].

Ces études comportent plusieurs limites importantes. D'abord, dans l'étude de Long et ses collaborateurs, 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 et ses collaborateurs 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]. La plupart des auteurs des études de modélisation étaient des employés de la compagnie pharmaceutique commercialisant le nivolumab, ce qui aurait pu introduire un biais dans les conclusions. Enfin, dans l'étude de cohortes rétrospective, les participants qui étaient traités par le nivolumab à intervalle prolongé avaient reçu au moins deux cycles de traitement bien tolérés à intervalle standard [Hijmering-Kappelle *et al.*, 2022].

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 l'efficacité des deux régimes posologiques à l'étude (voir le tableau H-6f du document *Annexes complémentaires*).

### En résumé

Selon l'information scientifique tirée des documents retenus pour une dose de 480 mg de nivolumab administrée toutes les 4 semaines :

- l'efficacité du traitement (survie globale, survie sans progression, taux de réponse partielle ou complète) 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 (**niveau de preuve faible**);
- 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**).

#### 2.7.3.4 Effet du 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.

#### 2.7.4 Paramètres pharmacocinétiques

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de repérer et de retenir 12 études qui présentent des paramètres pharmacocinétiques du nivolumab administré à différentes doses, soit 2 ECRNA [Ma *et al.*, 2019; Yamamoto *et al.*, 2017], une étude de cohortes rétrospective [Kato *et al.*, 2020] et 9 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) [Hamuro *et al.*, 2022; Sanghavi *et al.*, 2021; Bei *et al.*, 2020; Zhao *et al.*, 2020; Bi *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2019; 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 en fonction de différentes doses calculées selon le poids [Yamamoto *et al.*, 2017]. Dans cette étude, la concentration maximale après la première dose ( $C_{\max 1}$ ) 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 et ses collaborateurs, 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 deux ECRNA [Ma *et al.*, 2019; 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.

Selon les études de modélisation mathématique retenues, les valeurs de concentrations minimales après la première dose et à l'équilibre ( $C_{\min 1}$ ,  $C_{\min \text{eq}}$ , respectivement) et de concentration moyenne et maximale à l'équilibre ( $C_{\text{moyeq}}$  et  $C_{\max \text{eq}}$ , 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 [Bei *et al.*, 2020; Zhao *et al.*, 2020; Bi *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2019; Long *et al.*, 2018; Ogungbenro *et al.*, 2018; Zhao *et al.*, 2017]. Cela

est aussi observé à l'équilibre pour les  $C_{\min}$ ,  $C_{\text{moy}}$  et  $C_{\max}$  dans l'étude de Ma et ses collaborateurs, alors que les  $C_{\min}$  moyennes étaient significativement plus élevées chez les participants traités par une dose fixe de 240 mg comparativement à celle de 3 mg/kg dans l'étude de cohortes de Kato et ses collaborateurs [Kato *et al.*, 2020; Ma *et al.*, 2019]. Dans l'étude de Ma et ses collaborateurs, bien que la  $C_{\min 1}$  et la  $C_{\max 1}$  soient légèrement plus faible et plus élevée, respectivement, avec la dose fixe de 360 mg toutes les 3 semaines en comparaison avec les doses de 240 mg ou 3 mg/kg toutes les 2 semaines, elles sont similaires à l'équilibre [Ma *et al.*, 2019]. De plus, les concentrations prédites après une dose ( $C_{\min 1}$ ,  $C_{\text{moy} 1}$ ,  $C_{\max 1}$ ) sont plus faibles que celles prédites à l'état d'équilibre ( $C_{\min \text{eq}}$ ,  $C_{\text{moy} \text{eq}}$  et  $C_{\max \text{eq}}$ , respectivement) (voir le tableau G-6g du document *Annexes complémentaires*).

Concernant la comparaison des paramètres pharmacocinétiques entre l'administration à intervalles standards et celle à intervalles prolongés, les valeurs de  $C_{\max 1}$  et de  $C_{\max \text{eq}}$  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  $C_{\min \text{eq}}$ , elles sont plus faibles suivant l'administration de la dose à intervalles prolongés, alors que les valeurs de  $C_{\text{moy} \text{eq}}$  sont similaires pour les deux intervalles d'administration. Selon Zhao et ses collaborateurs, les plus faibles concentrations seuils à l'équilibre ( $C_{\min \text{eq}}$ ) 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].

### 2.7.5 Aspects pharmacoéconomiques

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 efficient pour les patients dont le poids est inférieur à 80 kg, soit la majorité d'entre eux, mais plus efficient pour les patients dont le poids est de 80 kg ou plus » [INESSS, 2018].

L'INESSS a également produit une analyse pharmacoéconomique coût-utilité dans le cadre de l'avis transmis au ministre en février 2022 concernant le nivolumab en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine pour le cancer avancé de l'œsophage, de la jonction gastro-œsophagienne ou de l'estomac [INESSS, 2022e]. Des résultats ont été générés par une analyse de scénario, en posant l'hypothèse que des doses de nivolumab selon le poids (3 ou 4,5 mg/kg tous les 14 ou 21 jours) seront utilisées au Québec, plutôt qu'une dose fixe de 240 ou 360 mg. Selon cette analyse, le ratio coût-utilité incrémental pourrait être réduit de 311 466 \$/QALY gagné à 263 097 \$/QALY gagné en utilisant la dose selon le poids pour cette indication, en tenant compte d'un poids moyen de 76 kg.

### 2.7.6 Perspectives des parties prenantes

Les membres du comité consultatif sont unanimement en faveur de l'utilisation de la posologie de nivolumab proposée dans le GPC du PGTM, y compris la dose de 6 mg/kg toutes les 4 semaines. Cette posologie est déjà utilisée en pratique dans plusieurs milieux au Québec. Ils sont également d'accord pour extrapoler une dose selon le poids de 4,5 mg/kg toutes les 3 semaines (dose maximale de 360 mg), malgré l'absence de données comparatives, en s'appuyant sur la pharmacocinétique linéaire du nivolumab et les arguments en faveur d'une dose équivalente à 1,5 mg/kg par semaine énoncés dans le rapport du PGTM [PGTM, 2018b]. Par ailleurs, certains membres du comité mentionnent ne pas utiliser la posologie toutes les 3 semaines dans le traitement du mésothéliome pleural, puisque l'étude pivot utilisait seulement le nivolumab toutes les 2 semaines et que la posologie toutes les 3 semaines semble avoir été proposée par extrapolation par le fabricant [Bristol-Myers Squibb, 2022; Baas *et al.*, 2021]. 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 aux 4 semaines, 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.

Enfin, bien que certains membres du comité consultatif aient mentionné suivre la recommandation de la monographie en lien avec la stabilité physicochimique des fioles, d'autres ont rapporté des pratiques différentes à cet égard. En 2020, certains membres du comité consultatif 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]. En outre, la monographie canadienne du nivolumab mentionne désormais que la solution préparée peut être conservée jusqu'à 7 jours au réfrigérateur [Bristol-Myers Squibb, 2022].

### RECOMMANDATIONS CLINIQUES – POSOLOGIE DU NIVOLUMAB

**! Ne se substituent pas au jugement du clinicien**

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie, les posologies suivantes **devraient être utilisées** pour le nivolumab en monothérapie (dans toutes les indications approuvées) :

- 3 mg/kg IV à toutes les 2 semaines (maximum 240 mg);  
OU
- 4,5 mg/kg IV à toutes les 3 semaines (maximum 360 mg);  
OU
- 6 mg/kg IV à toutes les 4 semaines (maximum 480 mg).

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie, les posologies suivantes **devraient être utilisées** pour le nivolumab en association avec l'ipilimumab :

- 1 mg/kg IV à toutes les 3 semaines (pour le mélanome métastatique);
- 3 mg/kg IV (maximum 240 mg) à toutes les 3 semaines pour l'adénocarcinome rénal métastatique et le cancer colorectal.

## 2.8 Pembrolizumab

### 2.8.1 Information contextuelle

Les indications du pembrolizumab reconnues par Santé Canada et qui sont inscrites à la *Liste des médicaments – Établissements* sont les suivantes (voir le tableau G-10 du document *Annexes complémentaires* pour le détail des critères de remboursement reconnus) [Merck Canada, 2022; RAMQ, 2022] :

- en monothérapie : le mélanome non résécable ou métastatique, le mélanome (traitement adjuvant), le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) (en traitement), le lymphome hodgkinien classique (LHc), le carcinome urothélial, le cancer colorectal associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS), le

carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETC), l'adénocarcinome rénal (traitement adjuvant);

- en traitement d'association : le CPNPC non épidermoïde métastatique, l'adénocarcinome rénal, le CETC, le carcinome de l'œsophage non résécable localement avancé ou métastatique et l'adénocarcinome de la jonction œsophago-gastrique HER2 négatif.

D'autres indications du pembrolizumab en monothérapie sont aussi mentionnées dans la monographie canadienne, sans toutefois être inscrites à la *Liste des médicaments – Établissements*, soit [Merck Canada, 2022] :

- en monothérapie : le cancer de la vessie non invasif sur le plan musculaire (CVNIM), le cancer de l'endomètre associé à une forte IMS, le traitement adjuvant du CPNPC, le lymphome médiastinal primitif à cellules B (LMPCB) et le cancer du sein triple négatif (CSTN);
- en traitement d'association : le carcinome de l'endomètre associé à une forte IMS ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM), le CSTN non résécable localement récidivant ou métastatique ou au stade précoce à haut risque et le cancer du col de l'utérus.

Cependant, l'INESSS a recommandé en octobre 2022 d'ajouter le cancer de l'endomètre au stade avancé comme indication reconnue pour le pembrolizumab (en monothérapie ou en association, selon certains critères) [INESSS, 2022f; 2022g].

La monographie canadienne du pembrolizumab, dans sa version du 14 septembre 2022, recommande une dose fixe de 200 mg administrée toutes les 3 semaines ou de 400 mg toutes les 6 semaines, pour toutes les indications en monothérapie ou en traitement d'association avec l'axitinib, le lenvatinib ou une chimiothérapie. Il y est également mentionné qu'« 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, 2022].

Au Canada, le pembrolizumab est disponible sous forme de solution injectable à 100 mg (fiolle de 4 ml). La monographie mentionne que la solution diluée peut être conservée 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). Par ailleurs, toute portion inutilisée dans le flacon devrait être jetée (voir le tableau G-9a du document *Annexes complémentaires*) [Merck Canada, 2022].

### 2.8.2 Information clinique, positions et recommandations tirées des documents retenus

L'information relative aux modalités d'usage du pembrolizumab est issue de 10 GPC dont la qualité méthodologique est jugée adéquate [NCCN, 2022a; 2022c; 2022d; Su *et al.*, 2022; Alberta, 2021; Cancer Care Alberta, 2021a; Seth *et al.*, 2020; ACMTS, 2019b; PGTM, 2018a; Alberta Health Services, 2015]. Les GPC retenus proviennent tous du Canada et des États-Unis. L'information extraite de ces documents est présentée dans l'annexe G du document *Annexes complémentaires*.

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 [Alberta Health Services, 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; 2018b]. 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 [ACMTS, 2019a; PGTM, 2018a; 2018b]. Les guides du NCCN, de l'AGA et de l'ASCO mentionnent quant à eux exclusivement des doses fixes de pembrolizumab [NCCN, 2022a; 2022c; 2022d; Su *et al.*, 2022; Seth *et al.*, 2020]. De plus, le guide du NCCN pour le traitement du mélanome mentionne que d'importantes économies de coût peuvent être obtenues en utilisant la dose calculée selon le poids, dépendamment du poids corporel de la personne traitée et des pratiques institutionnelles de partage des fioles lors de la préparation [NCCN, 2022c].

La majorité des guides retenus ne se prononcent pas sur l'intervalle d'administration à privilégier, à savoir l'administration à intervalles standards ou à intervalles prolongés. Une posologie au choix entre l'intervalle toutes les 3 semaines et celui toutes les 6 semaines est par contre recommandée dans deux GPC [NCCN, 2022a; 2022d].

### 2.8.3 Efficacité et innocuité

Les informations extraites des études primaires retenues sont présentées aux tableaux G-7a à G-7e du document *Annexes complémentaires*.

#### 2.8.3.1 Comparaison de l'effet du pembrolizumab à des doses de 2 mg/kg à 10 mg/kg toutes les 3 semaines

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.

La recherche systématique de la littérature a permis de retenir 7 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 un total de 1185 participants dans 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, qui inclut une total de 540 participants, dont 2 publications rapportent différentes données [Hamid *et al.*, 2017; Ribas *et al.*, 2015] ainsi que 3 ECRA rapportant les résultats des études cliniques KEYNOTE-010 (1034 participants) [Herbst *et al.*, 2016], KEYNOTE-021 (74 participants) [Gadgeel *et al.*, 2018] et KEYNOTE-032 (44 participants) [Ma *et al.*, 2020], 1 ECRNA (6 participants dans la phase d'escalade de doses) [Loi *et al.*, 2019] et 1 étude de cohorte rétrospective (83 participants, dont 71 issus de l'étude KEYNOTE-001) [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. 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]. Un ECRNA utilisait aussi une combinaison avec le trastuzumab [Loi *et al.*, 2019] et l'étude de Gadgeel et ses collaborateurs présentait des résultats pour l'association du pembrolizumab avec différentes combinaisons de chimiothérapies (carboplatine, paclitaxel, bevacizumab) [Gadgeel *et al.*, 2018]. 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 les études KEYNOTE-010 [Herbst *et al.*, 2016], KEYNOTE-021 [Gadgeel *et al.*, 2018] et KEYNOTE-032 [Ma *et al.*, 2020] incluent des participants atteints d'un CPNPC. Une étude a aussi été effectuée chez des femmes traitées pour un cancer du sein HER-2 positif avancé [Loi *et al.*, 2019].

Aucune différence statistiquement significative relativement au taux de réponse objective entre les doses de 2 mg/kg et de 10 mg/kg aux 3 semaines n'a été observée dans la plupart des 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]. Aucune différence statistiquement significative du taux de réponse objective n'a également été observée avec la dose de 10 mg/kg comparativement à celle de 2 mg/kg toutes les 3 semaines (respectivement 3/13 [23,1 %], IC à 95 % : 5,0 – 53,8 contre 0/14 [0 %], IC à 95 % 0,0 – 23,2) dans l'ECRA de Ma et ses collaborateurs [Ma *et al.*, 2020]. Il faut toutefois noter que les intervalles de confiance rapportés sont très étendus, ce qui pourrait suggérer une puissance statistique potentiellement insuffisante pour détecter une faible différence.

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 aux 3 semaines. 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]. Ces études rapportent des taux de SG ou de SSP chez des participants atteints d'un mélanome de stade avancé. L'étude de Ma et ses collaborateurs, effectuée chez des participants avec un CPNPC, rapporte un taux de survie sans progression à 6 mois plus élevé avec la dose de 10 mg/kg (42 %) comparativement à celle de 2 mg/kg (14,3 %) [Ma *et al.*, 2020]. Cependant, aucune comparaison statistique n'a été effectuée pour ce résultat; il n'est donc pas possible de déterminer si cette différence est statistiquement significative ou non. Par ailleurs, cette étude a été effectuée sur un très faible nombre de participants (soit 42). Dans 2 autres études, 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].

En ce qui concerne les durées de survie, les résultats des différentes études sont cohérents. Chez des participants atteints de CPNPC, un ECRA ne rapporte aucune différence statistiquement significative entre les doses de 2 mg/kg et de 10 mg/kg de pembrolizumab aux 3 semaines 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]. La SSP était aussi similaire entre ces doses dans un autre ECRA, mais aucune conclusion ne peut être tirée des SG et durées de réponse de cette même étude [Ma *et al.*, 2020]. 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]. Aucune étude recensée ne permet de comparer les taux et les durées de survie pour différentes doses administrées toutes les 2 semaines.

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 aux 3 semaines dans les 12 publications se rapportant aux 7 études dans lesquelles ce paramètre d'intérêt était évalué [Ma *et al.*, 2020; Loi *et al.*, 2019; Gadgeel *et al.*, 2018; 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 40 % à 100 %. Concernant les effets indésirables de grade 3 ou 4, ils sont quant à eux rapportés à une fréquence variant de 0 % à 58 % selon les différentes doses administrées toutes les 3 semaines. Quelques études ont présenté des données concernant les effets indésirables à médiation immunitaire [Ma *et al.*, 2020; Gadgeel *et al.*, 2018; 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 [Ma *et al.*, 2020; Loi *et al.*, 2019; Gadgeel *et al.*, 2018; 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 incluaient 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 pour les différentes doses aux 3 semaines. Le niveau de preuve scientifique est toutefois jugé insuffisant relativement à tous les résultats rapportés chez les personnes atteintes de cancers autres que le mélanome et le CPNPC, de même que relativement aux données sur le taux de SG et de SSP chez les personnes atteintes de CPNPC (voir le tableau H-7a du document *Annexes complémentaires*).

## En résumé

Selon l'information scientifique tirée des documents retenus concernant l'effet de l'intensité de la dose de 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 d'autres cancers que le mélanome et le CPNPC (**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**).

### 2.8.3.2 Effet d'une dose fixe (200 mg) comparé à l'effet d'une dose calculée selon le poids (2 mg/kg) toutes les 3 semaines

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de repérer une seule étude comparant l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab à une dose fixe (200 mg) à celles d'une dose calculée selon le poids du participant (2 mg/kg) toutes les 3 semaines, soit un ECRA effectué en Chine chez 44 personnes traitées pour un CPNPC localement avancé ou métastatique. Les participants ont reçu une dose de pembrolizumab de 2 mg/kg, 10 mg/kg ou 200 mg toutes les 3 semaines [Ma *et al.*, 2020].

Dans cette étude, la SSP était similaire entre les doses de 2 mg/kg (2,1 mois, IC 95 % : 2,0 – 4,2) et de 200 mg (2,1 mois, IC 95 % : 1,3 – 6,4). Les taux de SSP à 6 mois et de SG à 12 mois semblaient plus élevés chez les personnes qui ont reçu la dose de 200 mg comparativement à la dose de 2 mg/kg (SSP à 6 mois : 34,3 % contre 14,3 %; SG à 12 mois : 57,1 % contre 71,4 %), tout comme le taux de réponse objective globale (20 %, IC 95 % : 4,3 – 48,1 contre 0 %, IC 95 % : 0 – 23,2). Toutefois, les intervalles de confiance de ces résultats étaient très élevés et se croisaient entre les groupes. Par ailleurs, aucune comparaison statistique n'a pu être effectuée pour la SSP à 6 mois et la SSG à 12 mois, ce qui limite les conclusions qui peuvent en être tirées. Quant au taux d'effets indésirables liés au traitement, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes. La fréquence des effets indésirables liés au traitement de tous grades variait entre 53 et 79 %, alors que ceux de grade 3 ou plus étaient observés dans une moindre mesure chez 0 à 20 % des participants.

Cette étude comporte plusieurs limites. D'abord, elle a été réalisée sans insu. Il est aussi à noter que peu de détails sont fournis sur les tests statistiques utilisés. De plus, cette étude a été effectuée sur de faibles effectifs, ce qui pourrait engendrer une puissance statistique insuffisante pour détecter de faibles différences.

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].

À la lumière de ces informations, le niveau de preuve scientifique de l'efficacité et de l'innocuité d'une dose fixe (200 mg) de pembrolizumab comparée à celles d'une dose calculée selon le poids (2 mg/kg) est jugé faible pour la survie sans progression et l'innocuité. Vu l'absence de données, ce niveau de preuve est toutefois jugé insuffisant relativement aux autres paramètres d'efficacité (SG, taux de SG et taux de réponse objective globale) (voir le tableau H-7b du document *Annexes complémentaires*).

## En résumé

Selon l'information scientifique tirée des documents retenus concernant l'effet de la dose fixe (200 mg) du pembrolizumab :

- la survie sans progression semble similaire entre les doses de pembrolizumab de 200 mg et de 2 mg/kg administrées toutes les 3 semaines, chez les personnes atteintes d'un mélanome et d'un CPNPC (**niveau de preuve faible**);
- les données ne permettent pas de comparer les autres paramètres d'efficacité (SG, taux de SG et de réponse objective globale) du pembrolizumab 200 mg et 2 mg/kg administrées toutes les 3 semaines (**niveau de preuve insuffisant**);
- le taux d'effets indésirables liés au traitement est similaire entre les doses de pembrolizumab de 200 mg et de 2 mg/kg administrées toutes les 3 semaines, chez les personnes atteintes d'un mélanome et d'un CPNPC (**niveau de preuve faible**).

### 2.8.3.3 Effet de l'intervalle d'administration (toutes les 3 semaines, comparativement à toutes les 6 semaines)

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de repérer deux études de cohortes rétrospectives 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) [Hijmering-Kappelle *et al.*, 2022; Rowe *et al.*, 2021]. L'étude de Hijmering-Kappelle et ses collaborateurs inclut 41 participants traités par le pembrolizumab à intervalle standard et 50 par le pembrolizumab à intervalle prolongé, contre 110 et 63 participants dans chaque groupe, respectivement, pour l'étude de Rowe et ses collaborateurs.

Seule l'étude de Hijmering-Kappelle et ses collaborateurs présente des résultats d'efficacité. La survie sans progression médiane était de 118 semaines (IC 95 % : 50 à l'infini) pour le groupe traité selon un intervalle standard, comparativement à 152 semaines (IC 95 % : 102 à l'infini) pour le groupe traité selon un intervalle prolongé. La survie globale médiane n'a pas été atteinte pour le groupe traité toutes les 6 semaines et était de 189 semaines (IC 95 % : 121 à l'infini) pour le groupe traité toutes les 3 semaines [Hijmering-Kappelle *et al.*, 2022]. Aucune comparaison statistique n'a toutefois été présentée par les auteurs. Par contre, les intervalles de confiance sont très étendus et se croisent entre les groupes.

Les deux études rapportent des résultats d'innocuité pour différents intervalles d'administration du pembrolizumab. Dans l'étude de Rowe et ses collaborateurs, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes concernant l'incidence d'effets indésirables liés à l'immunité cliniquement significatifs de tous grades (ratio d'incidence : 1,23, IC 95 % : 0,64 – 2,26) et de grades 3 à 5 (ratio d'incidence 1,13, IC 95 % : 0,19 – 4,70) [Rowe *et al.*, 2021]. Dans l'autre étude, aucune différence statistiquement significative des taux d'ajustements de traitements dus aux effets indésirables n'a été observée entre les groupes [Hijmering-Kappelle *et al.*, 2022].

Ces études comportent plusieurs limites importantes. En premier lieu, la répartition des groupes n'était pas aléatoire et les participants ont tous reçu le pembrolizumab à intervalle standard avant de passer à un intervalle prolongé, ce qui a pu introduire un biais de sélection. Étant donné la nature rétrospective des études de cohortes, les effets indésirables ont été identifiés selon les mentions présentes dans les dossiers, ce qui peut également introduire un biais dans les résultats. Par ailleurs, l'étude néerlandaise ne présente pas les caractéristiques de base des participants selon les médicaments administrés; il est donc impossible de s'assurer que ces caractéristiques étaient bien équilibrées selon les groupes. Enfin, dans cette même étude, les intervalles de confiance rapportés étaient très étendus, ce qui pourrait suggérer une puissance statistique insuffisante pour détecter de faibles différences [Hijmering-Kappelle *et al.*, 2022].

À la lumière de ces informations, le niveau de preuve scientifique est jugé faible relativement à l'innocuité et insuffisant quant à l'efficacité d'une dose de 400 mg de pembrolizumab administrée toutes les 6 semaines, comparée à une dose de 200 mg administrée toutes les 3 semaines (voir le tableau H-7d du document *Annexes complémentaires*).

### En résumé

Selon l'information scientifique tirée des documents retenus pour une dose de 400 mg de pembrolizumab administrée toutes les 6 semaines :

- les données ne permettent pas de comparer l'efficacité du pembrolizumab 400 mg administré toutes les 6 semaines et 200 mg administré toutes les 3 semaines (**niveau de preuve insuffisant**);
- il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le pembrolizumab administré selon différents intervalles concernant l'incidence d'effets indésirables liés à l'immunité et les ajustements de traitements liés aux effets indésirables (**niveau de preuve faible**).

#### 2.8.4 Paramètres pharmacocinétiques

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de repérer et de retenir 5 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 [Patnaik *et al.*, 2015; Robert *et al.*, 2014], l'étude KEYNOTE-032 [Ma *et al.*, 2020] 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 G-7e du document *Annexes complémentaires*. La monographie canadienne du pembrolizumab rapporte aussi des paramètres pharmacocinétiques sur ce médicament [Merck Canada Inc., 2020].

Les  $C_{max1}$ ,  $C_{max\acute{e}q}$  et  $C_{min\acute{e}q}$  rapportées dans 2 études ainsi que l'ASC rapportée dans celle de Robert et ses collaborateurs semblent environ 5 fois plus élevées à la dose de 10 mg/kg qu'à la dose de 2 mg/kg administrées toutes les 3 semaines [Ma *et al.*, 2020; Robert *et al.*, 2014; Hamid *et al.*, 2013]. Ce constat de proportionnalité a aussi été remarqué entre les valeurs de  $C_{max\acute{e}q}$ ,  $C_{min\acute{e}q}$  et ASC prédites à ces doses dans l'étude de Freshwater et ses collaborateurs [Freshwater *et al.*, 2017], bien que les valeurs d'ASC soient très variables entre les études. Dans l'étude de Ma et ses collaborateurs, les données pharmacocinétiques obtenues chez 4 à 15 participants (selon les paramètres) indiquent des  $C_{max1}$  et des  $C_{max\acute{e}q}$  légèrement plus élevées avec la dose fixe de 200 mg aux 3 semaines qu'avec celle de 2 mg/kg, quoique moins élevées que celles obtenues avec une dose de 10 mg/kg [Ma *et al.*, 2020].

De plus, les valeurs de  $C_{min\acute{e}q}$  à la dose de 2 mg/kg aux 3 semaines 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 et ses collaborateurs 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 aux 3 semaines 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 [Ogungbenro *et al.*, 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 et ses collaborateurs, 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 aux 3 semaines, 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 ( $C_{\text{moy}}$ ) 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 ( $C_{\text{minéq}}$ ) 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  $C_{\text{minéq}}$  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  $C_{\text{minéq}}$  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 ( $C_{\text{max}}$ ) 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].

### 2.8.5 Aspects pharmacoéconomiques

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, 2019a]. 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, 2019c]. 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).

D'autres analyses ont été effectuées dans quelques avis transmis au ministre en 2021 et 2022 concernant l'ajout d'indications reconnues à la *Liste des médicaments – Établissements*. Pour le traitement du cancer de l'œsophage ou de l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne localement avancé non résécable ou métastatique, en tenant compte d'un poids moyen de 76 kg et d'une surface corporelle de 1,85 m<sup>2</sup>, l'INESSS a calculé que le ratio coût-utilité incrémental pour l'ensemble de la population est de 236 029 \$/QALY gagné pour la dose de 2 mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à un maximum de 200 mg, alors qu'il est de 308 030 \$/QALY gagné pour la dose fixe de 200 mg [INESSS, 2022b]. Une diminution de 24 % du coût du pembrolizumab a aussi été mentionnée en considérant la dose de 2 mg/kg jusqu'à un maximum de 200 mg comparativement à la dose fixe de 200 mg dans le traitement du lymphome de Hodgkin classique (LHc) récidivant ou réfractaire [INESSS, 2021a]. Enfin, l'INESSS souligne aussi que la dose fixe de 200 mg augmente de façon importante les coûts par rapport à une dose ajustée en fonction du poids. En utilisant la dose de 2 mg/kg jusqu'à un maximum de 200 mg pour une personne ayant un poids corporel moyen de 76 kg, le résultat de l'analyse pharmacoéconomique pour le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique diminue à 114 915 \$/QALY gagné (au lieu de 153 502 \$/QALY gagné pour la dose fixe) et le résultat de l'impact budgétaire net total, pour toutes les intentions, diminue à 41 M\$ (au lieu de 56,9 M\$ pour la dose fixe) [INESSS, 2021b].

#### **2.8.6 Perspectives des parties prenantes**

Les membres du comité consultatif sont unanimement en faveur de l'utilisation des doses en fonction du poids avec dose maximale toutes les 3 et 6 semaines pour le pembrolizumab. Ils mentionnent par ailleurs que cette posologie est celle utilisée en pratique dans la majorité des milieux au Québec.

Des membres du comité consultatif rapportent l'intérêt de certains cliniciens pour l'utilisation d'une posologie toutes les 2 semaines pour le pembrolizumab. En effet, des protocoles de recherche récents utilisent le pembrolizumab administré toutes les 3 semaines en combinaison avec une chimiothérapie toutes les 2 semaines, comme dans le cas de l'étude KEYNOTE-651 [Kim *et al.*, 2022]. Étant donné que ce traitement entraîne des visites presque hebdomadaires dans un centre de chimiothérapie pour les personnes traitées, certains médecins se sont informés sur la possibilité d'administrer le pembrolizumab toutes les 2 semaines, soit en même temps que la chimiothérapie. Toutefois, aucune étude n'a été repérée pour évaluer l'efficacité ou l'innocuité de doses entre 1 et 3 mg/kg toutes les 2 semaines en comparaison avec une dose standard toutes les 3 semaines.

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. La monographie canadienne du pembrolizumab mentionne toutefois que les solutions diluées peuvent être conservées sur une plus longue période, soit jusqu'à 4 jours au réfrigérateur [Merck Canada, 2022].

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. Ils précisent par ailleurs que d'autres centres transfèrent le reste de la fiole dans un sac de diluant compatible, afin d'étendre la stabilité à 4 jours au réfrigérateur.

Enfin, comme dans le cas du nivolumab, 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.

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES – POSOLOGIE DU PEMBROLIZUMAB

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie, les posologies suivantes **devraient être utilisées** pour le pembrolizumab (dans toutes les indications approuvées) :

- 2 mg/kg IV toutes les 3 semaines (maximum 200 mg);
- OU
- 4 mg/kg IV toutes les 6 semaines (maximum 400 mg).

## 2.9 Considérations générales concernant les médicaments

### 2.9.1 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 [Novakovic *et al.*, 2020; 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. C'est aussi le cas des autres molécules, à l'exception du durvalumab qui est disponible en deux formats permettant un ajustement des doses selon le poids. L'argument de ces auteurs a toutefois 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 [ACMTS, 2019b]. La plupart des membres du comité consultatif ont mentionné que, pour limiter le gaspillage de médicament, on peut regrouper les patients qui reçoivent des anticorps monoclonaux ciblant le PD-1 ou le PD-L1 et leur administrer ceux-ci 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 des autres molécules. 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 d'autres molécules. 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 et ses collaborateurs 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.

### **2.9.2 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. Certains cliniciens consultés ont par ailleurs souligné que les personnes traitées par immunothérapie

reçoivent un enseignement pour les aider à identifier les toxicités de ces traitements, et ce, quel que soit l'intervalle d'administration du médicament.

### **2.9.3 Influence du poids**

Quelques études de modélisation mathématique montrent que les doses fixes de l'ensemble des anticorps ciblant le PD-1 et le PD-L1 permettraient d'obtenir des expositions au médicament qui se superposent en grande partie à celles prédites pour les doses calculées selon le poids pour une large étendue de poids [Masters *et al.*, 2022; Yang *et al.*, 2021; Morrissey *et al.*, 2019b; Freshwater *et al.*, 2017; Zhao *et al.*, 2017].

Les membres du comité consultatif se sont dits 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.

### **2.9.4 Précautions et contre-indications (2022)**

En 2020, la seule contre-indication mentionnée dans les monographies des anticorps monoclonaux ciblant le PD-1 ou le PD-L1 concernait 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 pour la version de 2020 [Thompson *et al.*, 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 [Thompson *et al.*, 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 de l'avélumab, du cémipimab, du nivolumab et du pembrolizumab, on ne mentionne pas les maladies auto-immunes comme précautions lors de l'utilisation de ces médicaments, sauf dans les informations destinées aux patients. Dans la monographie de l'atézolizumab, il est toutefois souligné qu'un traitement chez des personnes atteintes d'une maladie auto-

immune commande la prudence et doit être précédé d'une évaluation des risques possibles par rapport aux bienfaits escomptés [Hoffmann-La Roche Limitée, 2022].

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 de 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 [Thompson *et al.*, 2020]. Dans les deux GPC, on recommande une implication multidisciplinaire dans le traitement de ces patients. Les monographies du cémipimab, du dostarlimab, du nivolumab et du pembrolizumab contiennent aussi une mise en garde contre le risque augmenté de rejet chez les receveurs de greffe d'organe solide qui utilisent ces médicaments.

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) [Thompson *et al.*, 2020]. Dans les monographies du cémipimab, du dostarlimab, du nivolumab et du pembrolizumab, 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 aiguë ou suraiguë 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.

Selon les membres du comité consultatif, il pourrait être préférable de commencer le traitement à intervalles standards pendant quelques mois avant de faire la transition vers un traitement à intervalles prolongés chez des personnes atteintes de maladies auto-immunes actives. Par contre, ils ajoutent qu'il serait aussi adéquat de commencer le traitement à intervalles prolongés si un suivi médical est prévu entre les doses. Les catégories de personnes mentionnées par les membres comme étant les plus à risque sont celles atteintes 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 un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1. 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.

## PRINCIPAUX CONSTATS

Les travaux menant à l'élaboration de l'outil clinique ont été entrepris en 2020 puisqu'il y avait plusieurs choix de posologies dans les monographies canadiennes du nivolumab et du pembrolizumab. Depuis, de nouvelles molécules ont fait leur apparition sur le marché canadien des anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, et certaines d'entre elles offrent également plusieurs options de posologies. Le présent projet avait donc pour mandat la mise à jour partielle de l'outil clinique sur le choix de la posologie du nivolumab et du pembrolizumab, en y ajoutant aussi les posologies pour l'atézolizumab, l'avélumab, le cémiplimab, le dostarlimab et le durvalumab. 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 schémas posologiques de ces médicaments. Cette information a par la suite été triangulée avec les perspectives de cliniciens du domaine de l'oncologie. Les principaux constats qui se dégagent de l'ensemble des données scientifiques analysées sont présentés ci-dessous.

### **Des médicaments présentant une pharmacocinétique linéaire et saturable et qui sont efficaces et sécuritaires de façon semblable à différentes doses**

Aucune différence statistiquement significative d'efficacité ou d'innocuité n'a été observée entre les intensités de doses pour l'atézolizumab, l'avélumab, le durvalumab, le nivolumab et le pembrolizumab, selon un niveau de preuve généralement faible (pour l'atézolizumab, l'avélumab, le durvalumab et le nivolumab) à modéré (pour le pembrolizumab). De plus, les paramètres pharmacocinétiques d'exposition aux médicaments et de concentrations maximales ( $C_{max}$ ) varient de façon proportionnelle à la dose donnée pour tous les médicaments à l'étude dans ce rapport, lorsque des doses en fonction du poids sont administrées. Considérant la pharmacocinétique linéaire des anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, les auteurs de quelques guides de pratique ont extrapolé certaines doses selon le poids, telles que les doses de 6 mg/kg de nivolumab toutes les 4 semaines, de 4 mg/kg de pembrolizumab toutes les 6 semaines, ou encore de 15 mg/kg de durvalumab toutes les 3 semaines et de 20 mg/kg toutes les 4 semaines. Les membres du comité consultatif sont en accord avec ces extrapolations, ainsi qu'avec l'extrapolation de doses en fonction du poids pour le nivolumab toutes les 3 semaines (4,5 mg/kg), qui ne sont rapportées dans aucune monographie ni aucun guide de pratique clinique. Malgré l'absence de données cliniques pour plusieurs types de cancers pour lesquels ces médicaments sont indiqués au Canada, notamment le nivolumab et le pembrolizumab, les membres du comité consultatif considèrent par ailleurs qu'il serait adéquat d'utiliser la même dose d'anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, et ce, peu importe l'indication étant donné le mécanisme d'action de ces médicaments.

### **Des posologies adaptées en fonction du poids avec une dose maximale qui devraient être privilégiées, lorsque cela est possible**

Aucune différence statistiquement significative d'efficacité ou d'innocuité n'a été observée entre les doses fixes et celles calculées selon le poids, selon un niveau de preuve généralement faible. Toutefois, aucune donnée comparative d'efficacité n'était disponible pour l'atézolizumab, ni aucune donnée comparative d'efficacité ou d'innocuité pour le durvalumab (niveau de preuve insuffisant). Par ailleurs, les paramètres pharmacocinétiques prédits pour des doses fixes par rapport à ceux prédits pour des doses selon le poids étaient généralement similaires. De plus, malgré quelques différences observées entre les paramètres pharmacocinétiques, ceux-ci se chevauchaient lorsqu'ils étaient évalués selon les percentiles de poids.

Bien qu'aucune analyse pharmacoéconomique n'ait été publiée par l'INESSS concernant l'atézolizumab, l'avélumab, le durvalumab ou le dostarlimab, celles réalisées pour le nivolumab et le pembrolizumab laissent entrevoir une possible augmentation des ratios pharmacoéconomiques avec l'utilisation de doses fixes au lieu de doses selon le poids, du moins pour des personnes avec un poids moyen de 70 kg. Cependant, selon l'INESSS, la dose fixe de cémiplimab réduit les coûts, puisque celle-ci est administrée toutes les 3 semaines, par rapport à la dose calculée selon le poids qui est donnée toutes les 2 semaines. Il est toutefois important de noter que les doses fixes d'atézolizumab sont atteintes chez toutes les personnes de 60 kg ou plus, soit la majorité des personnes traitées avec ce médicament, que l'avélumab n'est indiqué qu'en dose selon le poids d'après la monographie canadienne, et que le dostarlimab n'a été étudié qu'en doses fixes. Pour ces raisons, seulement des doses fixes ont été recommandées pour l'atézolizumab, le cémiplimab ainsi que le dostarlimab.

Bien que peu de guides de pratique clinique retenus dans les présents travaux se prononcent sur le choix de la dose de ces molécules, les membres du comité consultatif ont toutefois souligné leur désaccord avec les arguments mis de l'avant par les fabricants pour justifier l'usage de doses fixes. Entre autres, le risque d'erreur demeure très faible avec les doses selon le poids et l'argument soulevé par les fabricants selon lequel l'usage de telles doses entraîne des pertes de médicaments peut aussi être appliqué à l'usage de doses fixes si l'on considère le surplus de médicament administré aux personnes de plus faible poids. Les membres du comité consultatif sont donc en faveur de l'usage d'une dose calculée selon le poids, avec la dose fixe comme dose maximale, pour toutes les indications de l'avélumab, du durvalumab, du nivolumab et du pembrolizumab. Cette posologie est d'ailleurs déjà mise en pratique dans plusieurs milieux au Québec pour limiter le gaspillage de ces médicaments et ainsi réduire le fardeau économique lié à leur usage. Ils soulignent toutefois que des doses fixes devraient plutôt être utilisées pour l'atézolizumab, le cémiplimab et le dostarlimab, en raison, respectivement, de l'atteinte rapide des doses maximales (à partir de 60 kg), de l'administration moins fréquente et donc plus économique de la dose fixe ainsi que de l'absence de données pour des doses calculées selon le poids. Enfin, en accord avec les recommandations de plusieurs sociétés savantes, les membres du comité consultatif soulignent l'importance de mettre en place des stratégies de minimisation des pertes de

médicaments coûteux comme les anticorps ciblant le PD-1 et la PD-L1, par exemple le regroupement des personnes traitées le même jour de la semaine.

### **Un choix entre un intervalle standard ou un intervalle prolongé qui devrait être laissé à la discrétion du prescripteur**

Dans les études repérées, aucune différence statistiquement significative d'efficacité n'a été détectée pour le dostarlimab, le durvalumab et le nivolumab entre les doses données à intervalle prolongé et celles à intervalle standard, selon un niveau de preuve jugé faible. Cependant, aucune conclusion ne peut être tirée quant à l'efficacité du pembrolizumab et de l'atézolizumab administrés à intervalle prolongé comparativement à l'intervalle standard (niveau de preuve insuffisant). Quant à l'innocuité, il n'y avait généralement aucune différence statistiquement significative entre les deux modalités posologiques pour l'ensemble des molécules dont l'administration à intervalle prolongé a été étudiée, selon un niveau de preuve jugé faible.

Pour tous les médicaments évalués, les données pharmacocinétiques font ressortir des  $C_{\max}$  plus élevées avec l'administration de hautes doses à intervalle prolongé, de façon logique. Dans les cas du nivolumab et du pembrolizumab, ces valeurs de concentrations maximales sont toutefois en dessous de celles observées avec la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, une dose bien tolérée par les participants d'études cliniques. Par ailleurs, les concentrations minimales prédites sont plus faibles avec l'administration à intervalle prolongé qu'avec l'administration à intervalle standard. Toutefois, cette baisse des concentrations seuils semble peu significative (de l'ordre de 3 jours pour le pembrolizumab) et peu susceptible d'avoir un impact important sur l'efficacité.

Aucune donnée pharmacoéconomique n'a été recensée en lien avec l'administration des doses plus élevées à intervalles prolongés et très peu des guides de pratique clinique consultés se prononcent sur l'intervalle d'administration à privilégier. Cependant, il a été rapporté par les membres du comité consultatif et un des GPC que les administrations à intervalles prolongés pouvaient mener à une diminution de certains frais, dont, par exemple, les coûts de stationnement pour les patients ainsi que les coûts liés aux tests de laboratoire à effectuer avant le traitement. Il a donc été jugé acceptable de recommander tous les intervalles, prolongés ou standards, pour l'atézolizumab, le durvalumab, le nivolumab et le pembrolizumab, le choix étant laissé à la discrétion du prescripteur lorsque plusieurs intervalles d'administration sont possibles. Il a toutefois été souligné que, pour les personnes recevant une dose élevée à intervalle prolongé, un suivi plus fréquent des effets indésirables, de la non-réponse thérapeutique et de l'hyperprogression pourrait être envisagé pour être en mesure de détecter rapidement un problème et d'ajuster la thérapie au besoin dans les meilleurs délais.

## FORCES ET LIMITES

Ces travaux reposent sur une méthodologie rigoureuse et transparente, comprenant une recherche systématique de la littérature, une sélection minutieuse des publications repérées de même qu'une évaluation critique de la qualité des publications retenues. De plus, l'élaboration des recommandations a tenu compte du savoir expérientiel de différentes parties prenantes, y compris des experts dans le domaine de l'oncologie au Québec. Parmi les six guides de pratique clinique se positionnant sur le choix entre différentes posologies ou différents intervalles, cinq sont bien adaptés au contexte puisqu'ils sont québécois (PGTM) et canadiens (ACMTS, Cancer Care Alberta).

Certaines limites de la présente revue systématique doivent toutefois être soulignées. La principale limite est en lien avec la faible quantité de données cliniques comparant les posologies entre elles. Les posologies utilisées dans les études cliniques plus récentes favorisent généralement les doses fixes au détriment des doses en fonction du poids. Cette tendance se répercute également dans les mises à jour des monographies canadiennes et américaines, généralement pour des raisons de simplification lors de la prescription et de la préparation des doses. Pour certaines molécules, des doses en fonction du poids n'ont jamais été indiquées dans les monographies, comme c'est le cas de l'atézolizumab et du dostarlimab. En effet, la plupart des études cliniques repérées comparent différentes intensités de doses, alors que peu d'études comparent entre elles les différentes modalités posologiques (doses fixes et intervalles prolongés). Qui plus est, certaines posologies recommandées dans les monographies n'ont pas fait l'objet d'une comparaison avec d'autres doses approuvées et ont donc été approuvées à partir d'extrapolations. Les études cliniques étaient pour la plupart réalisées sans insu, menées sur de faibles effectifs et sans analyse statistique permettant de comparer l'effet de différentes doses ou posologies. Par ailleurs, plusieurs études ayant servi à déterminer les doses fixes ou les intervalles prolongés sont basées sur des modèles mathématiques dont il est difficile d'évaluer la qualité méthodologique. Comme les monographies, la plupart des GPC ne fournissent pas d'information pouvant soutenir le choix d'une posologie par rapport à une autre. En outre, une incertitude demeure quant aux doses à privilégier dans certaines populations potentiellement plus à risque. En effet, les personnes atteintes de maladies auto-immunes préexistantes ou qui nécessitent la prise d'immunosuppresseurs, telles que les personnes ayant subi une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques, étaient généralement exclues des études retenues.

## MISE À JOUR

La pertinence de mettre à jour ce document sera évaluée dans deux ans à partir de la date de publication, en fonction de l'avancement des données scientifiques, de l'inscription ou de l'introduction de nouvelles molécules ou de nouvelles posologies pour les molécules considérées dans les présents travaux, ainsi que des besoins du réseau de la santé et des services sociaux au regard de travaux futurs. Le cas échéant, une recherche exploratoire sera effectuée afin de recenser de nouvelles posologies approuvées dans les positions et les recommandations issues de la littérature ainsi que dans les mises à jour des monographies canadiennes. Une revue exploratoire de la littérature scientifique pourrait également être effectuée. Au besoin, les cliniciens ayant accompagné les travaux pourraient être consultés pour vérifier s'ils jugent pertinent d'effectuer une mise à jour des documents et outils.

## CONCLUSION

Le présent projet avait pour objectif de mettre à jour l'outil d'aide à la décision pour le choix de la posologie du nivolumab et du pembrolizumab, en plus d'y inclure les posologies des nouveaux anticorps ciblant le PD-1 et le PD-L1. Pour élaborer ces recommandations, l'INESSS a adopté une approche permettant la triangulation des données scientifiques, des informations contextuelles et des savoirs expérientiels recueillis. Il se veut un outil simple d'utilisation pouvant guider les cliniciens pratiquant en oncologie dans le choix d'une posologie pour ces médicaments. La publication de la nouvelle version de l'outil devrait avoir plusieurs impacts positifs sur la pratique en oncologie au Québec, notamment en limitant la confusion pouvant être générée par la multiplication des indications et posologies possibles pour l'ensemble des médicaments appartenant à cette classe. Cet outil pourra être mis à jour selon les nouvelles données scientifiques éventuellement disponibles ainsi que des changements de posologies recommandées dans les monographies canadiennes.

## 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.
- ACMTS. Dosing and Timing of Immuno-Oncology Drugs. CADTH Technology Review: Optimal Use 360 Report Agence canadienne des médicaments et technologies de la santé. Agence des médicaments et des technologies de la santé du Canada; 2019a. Disponible à : <https://www.cadth.ca/sites/default/files/ou-tr/ho0008-dosing-timing-immuno-oncology-drugs.pdf> (consulté le 7 février 2020).
- ACMTS. Dosing and Timing of Immuno-Oncology Drugs. CADTH Technology Review: Optimal Use 360 Report Agence canadienne des médicaments et technologies de la santé; 2019b. Disponible à : <https://www.cadth.ca/sites/default/files/ou-tr/ho0008-dosing-timing-immuno-oncology-drugs.pdf> (consulté le 7 février 2020).
- 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,. Merkel Cell Carcinoma. Effective Date: March, 2019. 2019:16.
- Alberta, Health Services. Renal Cell Carcinoma. 2017. Disponible à : <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu003-renal-cell.pdf> (consulté le 7 février 2017).
- Alberta CC. Renal Cell Carcinoma. 2021. Disponible à : <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu003-renal-cell.pdf>.
- Alberta Health Services. Renal Cell Carcinoma. 2017. Disponible à : <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu003-renal-cell.pdf> (consulté le 7 février 2020).
- Alberta Health Services. Systemic Therapy for Unresectable Stage III or Metastatic Cutaneous Melanoma. 2015. Disponible à : <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-cu012-systemic-therapy.pdf> (consulté le 7 février 2020).
- Antonia SJ, Balmanoukian A, Brahmer J, Ou SI, Hellmann MD, Kim SW, et al. Clinical Activity, Tolerability, and Long-Term Follow-Up of Durvalumab in Patients With Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2019;14(10):1794-806.

- Arkenau HT, Kelly K, Patel MR, Neuteboom B, Speit I, Chin K, et al. Phase I JAVELIN solid tumor trial of avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody: Safety and pharmacokinetics. *Annals of Oncology* 2015;26:viii1.
- Astra Zeneca Canada. Monographie avec renseignements destinés aux patients. Imfinzi - durvalumab pour injection (Date de révision: 4 avril 2022). 2022. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00065567.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00065567.PDF) (consulté le 20 juillet 2022).
- Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2021;397(10272):375-86.
- 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*, 11e. New York, NY : McGraw-Hill Education; 2020. Disponible à : [accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?aid=1174388916](https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?aid=1174388916) (consulté le 2020/06/25).
- Baverel PG, Dubois VFS, Jin CY, Zheng Y, Song X, Jin X, et al. Population Pharmacokinetics of Durvalumab in Cancer Patients and Association With Longitudinal Biomarkers of Disease Status. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103(4):631-42.
- Bei D, Osawa M, Uemura S, Ohno T, Gobburu J, Roy A, Hasegawa M. Benefit-risk assessment of nivolumab 240 mg flat dose relative to 3 mg/kg Q2W regimen in Japanese patients with advanced cancers. *Cancer Sci* 2020;111(2):528-35.
- Bi Y, Liu J, Furmanski B, Zhao H, Yu J, Osgood C, et al. Model-informed drug development approach supporting approval of the 4-week (Q4W) dosing schedule for nivolumab (Opdivo) across multiple indications: a regulatory perspective. *Ann Oncol* 2019;30(4):644-51.
- 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.
- Brahmer JR, Govindan R, Anders RA, Antonia SJ, Sagorsky S, Davies MJ, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal for immunotherapy of cancer* 2018;6(1):75-.

- Bristol-Myers Squibb. Monographie de produit incluant les renseignements sur le médicaments pour les patients. Opdivo. Nivolumab pour injection (Date de révision: 18 août 2022). 2022. Disponible à : [https://www.bms.com/assets/bms/ca/documents/productmonograph\\_fr/OPDIVO\\_FR\\_PM.pdf](https://www.bms.com/assets/bms/ca/documents/productmonograph_fr/OPDIVO_FR_PM.pdf) (consulté le 19 octobre 2022).
- Bristol-Myers Squibb Canada. Opdivo (nivolumab pour injection): Monographie de produit. 2020.
- 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.
- Cancer Care Alberta. Locally Advanced/Metastatic Bladder Cancer (T4bNxM0, TxN2-3M0, TxNxM1). Effective Date: October, 2021. 2021a. Disponible à : <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu014-ambc.pdf>.
- Cancer Care Alberta. Hepatocellular Carcinoma. Effective Date: September 2021. 2021b. Disponible à : <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi007-hepatocellular-carcinoma.pdf> (consulté le 14 juillet 2022).
- Creelan BC, Yeh TC, Kim SW, Nogami N, Kim DW, Chow LQM, et al. A Phase 1 study of gefitinib combined with durvalumab in EGFR TKI-naïve patients with EGFR mutation-positive locally advanced/metastatic non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2021;124(2):383-90.
- Denault MH, Kuang S, Shokoohi A, Leung B, Liu M, Berthelet E, et al. Comparison of 2-Weekly Versus 4-Weekly Durvalumab Consolidation for Locally Advanced NSCLC Treated With Chemoradiotherapy: A Brief Report. *JTO Clin Res Rep* 2022;3(5):100316.
- Doi T, Iwasa S, Muro K, Satoh T, Hironaka S, Esaki T, et al. Phase 1 trial of avelumab (anti-PD-L1) in Japanese patients with advanced solid tumors, including dose expansion in patients with gastric or gastroesophageal junction cancer: the JAVELIN Solid Tumor JPN trial. *Gastric Cancer* 2019;22(4):817-27.
- EI-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.
- EMA. Imfinzi : EPAR - Product information (Date de révision: 1er septembre 2022). Agence européenne des médicaments; 2022. Disponible à : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_en.pdf) (consulté le 19 octobre 2022).
- EMD Serrono. Monographie de produit, incluant les renseignements pour le patient sur le médicament. Bavencia - avelumab pour injection (Date de révision: 10 mars 2022). 2022. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00065198.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00065198.PDF) (consulté le 20 juillet 2022).

- Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, Li CH, de Greef R, de Alwis D, Stone JA. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2017;5(1):43.
- Fujiwara Y, Iguchi H, Yamamoto N, Hayama M, Nii M, Ueda S, et al. Tolerability and efficacy of durvalumab in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Sci* 2019;110(5):1715-23.
- Gadgeel SM, Stevenson JP, Langer CJ, Gandhi L, Borghaei H, Patnaik A, et al. Pembrolizumab and platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer: Phase 1 cohorts from the KEYNOTE-021 study. *Lung Cancer* 2018;125:273-81.
- 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015;33(18):2004-12.
- GlaxoSmithKline Inc. Monographie de produit. Jemperli. Dostarlimab pour injection, solution pour perfusion. . 23 décembre 2021 éd 2021. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00064253.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00064253.PDF) (consulté le 12 juillet 2022).
- 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. *The New England journal of medicine* 2013;369(2):134-44.
- Hamuro L, Hu Z, Passarell J, Barcomb H, Zhang J, Goldstein S, et al. Exposure-Response Analysis to Support Nivolumab Once Every 4 Weeks Dosing in Combination with Cabozantinib in Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2022;28(8):1603-13.
- Heery CR, O'Sullivan-Coyne G, Madan RA, Cordes L, Rajan A, Rauckhorst M, et al. Avelumab for metastatic or locally advanced previously treated solid tumours (JAVELIN Solid Tumor): a phase 1a, multicohort, dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 2017;18(5):587-98.

- 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.
- Hijmering-Kappelle LBM, Hiltermann TJN, Bensch F. Safety and Efficacy of Extended Interval Dosing for Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer During the COVID-19 Pandemic. *Clin Lung Cancer* 2022;23(2):143-50.
- Hoffmann-La Roche Limitée. Monographie - Tecentriq - Atézolizumab pour injection, concentré pour perfusion intraveineuse, 60 mg/ml (Date de révision: 17 juin 2022). 2022. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00066558.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00066558.PDF) (consulté le 14 juillet 2022).
- 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2017;28(4):874-81.
- INESSS. Jemperli MC. Cancer de l'endomètre. Avis transmis au ministre en octobre 2022. . 2022a. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Novembre\\_2022/Jemperli\\_2022\\_10.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2022/Jemperli_2022_10.pdf).
- INESSS. KEYTRUDAMC. Cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne. Avis transmis au ministre en janvier 2022. 2022b. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Mars\\_2022/Keytruda\\_2022\\_01.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2022/Keytruda_2022_01.pdf) (consulté le 17 octobre 2022).
- INESSS. Libtayo MC - Carcinome basocellulaire. Avis transmis au ministre en juin 2022. 2022c. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/libtayo-5999.html> (consulté le 11 octobre 2022).
- INESSS. Libtayo MC. Cancer du poumon non à petites cellules. Avis transmis au ministre en octobre 2022. . 2022d. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Novembre\\_2022/Libtayo\\_CPNPC\\_2022\\_10.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2022/Libtayo_CPNPC_2022_10.pdf).
- INESSS. OPDIVOMC : Cancer avancé de l'œsophage, de la jonction gastro-œsophagienne ou de l'estomac. Avis transmis au ministre en février 2022. 2022e. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Mars\\_2022/Opdivo\\_metastatique\\_2022\\_02.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2022/Opdivo_metastatique_2022_02.pdf) (consulté le 17 octobre 2022).
- INESSS. Keytruda MC. Cancer de l'endomètre - association. Avis transmis au ministre en octobre 2022. . 2022f. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Novembre\\_2022/Keytruda\\_association\\_Lenvima\\_2022\\_10.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2022/Keytruda_association_Lenvima_2022_10.pdf).

- INESSS. Keytruda MC. Cancer de l'endomètre - monothérapie. Avis transmis au ministre en octobre 2022. . 2022g. Disponible à :  
[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Novembre\\_2022/Keytruda\\_monotherapie\\_2022\\_10.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2022/Keytruda_monotherapie_2022_10.pdf).
- INESSS. KEYTRUDAMC. Lymphome de Hodgkin. Avis transmis au ministre en octobre 2021. 2021a. Disponible à :  
[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Novembre\\_2021/Keytruda\\_LHc\\_2021\\_10.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2021/Keytruda_LHc_2021_10.pdf) (consulté le 17 octobre 2022).
- INESSS. KEYTRUDAMC. Cancer colorectal métastatique. Avis transmis au ministre en mai 2021. 2021b. Disponible à :  
[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juin\\_2021/Keytruda\\_2021\\_05.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2021/Keytruda_2021_05.pdf) (consulté le 17 octobre 2022).
- INESSS. Choix de la posologie du nivolumab et du pembrolizumab. 2020a. Disponible à :  
<https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/choix-de-la-posologie-du-nivolumab-et-du-pembrolizumab.html> (consulté le 2022-04-11).
- INESSS. Libtayo MC - Carcinome épidermoïde cutané. Avis transmis à la ministre en février 2020. 2020b. Disponible à :  
[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Mars\\_2020/Libtayo\\_2020\\_02.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2020/Libtayo_2020_02.pdf) (consulté le 11 juillet 2022).
- INESSS. KEYTRUDA – Cancer du poumon non à petites cellules. Avis transmis à la ministre en avril 2019. 2019a.
- INESSS. Keytruda MC - Mélanome. Avis transmis à la ministre en mai 2019. 2019b.
- INESSS. KEYTRUDA – Cancer du poumon non à petites cellules épidermoïde. Avis transmis à la ministre en août 2019. 2019c.
- INESSS. OPDIVO<sup>MC</sup> – Toutes indications. Avis transmis à la ministre en décembre 2018. 2018. Disponible à :  
[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Janvier\\_2019/Opdivo\\_cgt\\_critere\\_2018.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Janvier_2019/Opdivo_cgt_critere_2018.pdf).
- Joshi K, Muhith A, Obeid M, Milner-Watts C, Yousaf N, Popat S, et al. Safety monitoring of two and four-weekly adjuvant durvalumab for patients with stage III NSCLC: implications for the COVID-19 pandemic and beyond. *Lung Cancer* 2021;156:147-50.
- Kato R, Ikarashi D, Matsuura T, Maekawa S, Kato Y, Kanehira M, et al. Analyses of Nivolumab Exposure and Clinical Safety Between 3-mg/kg Dosing and 240-mg Flat Dosing in Asian Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma in the Real-World Clinical Setting. *Transl Oncol* 2020;13(6):100771.

- Kim RD, Tehfe M, Kavan P, Chaves J, Kortmansky JS, Chen EX, et al. Pembrolizumab (pembro) plus mFOLFOX7 or FOLFIRI for metastatic colorectal cancer (CRC) in KEYNOTE-651: Long-term follow-up of cohorts B and D. American Society of Clinical Oncology; 2022.
- 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.
- Loi S, Giobbie-Hurder A, Gombos A, Bachelot T, Hui R, Curigliano G, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab in trastuzumab-resistant, advanced, HER2-positive breast cancer (PANACEA): a single-arm, multicentre, phase 1b-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(3):371-82.
- 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.
- Ma Y, Fang W, Zhang Y, Yang Y, Hong S, Zhao Y, et al. A Phase I/II Open-Label Study of Nivolumab in Previously Treated Advanced or Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma and Other Solid Tumors. *Oncologist* 2019;24(7):891-e431.
- Ma Y, Fang W, Zhang Y, Yang Y, Hong S, Zhao Y, et al. KEYNOTE-032: A Randomized Phase I Study of Pembrolizumab in Chinese Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist* 2020;25(8):650-e1145.
- Masters JC, Khandelwal A, di Pietro A, Dai H, Brar S. Model-informed drug development supporting the approval of the avelumab flat-dose regimen in patients with advanced renal cell carcinoma. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2022;11(4):458-68.
- McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015;33(18):2013-20.
- Melhem M, Hanze E, Lu S, Alskär O, Visser S, Gandhi Y. Population pharmacokinetics and exposure-response of anti-programmed cell death protein-1 monoclonal antibody dostarlimab in advanced solid tumours. *Br J Clin Pharmacol* 2022;
- Merck Canada. Monographie de produit incluant les renseignements destinés aux patients. Keytruda - pembrolizumab (Date de révision: 2022-09-14). 2022. Disponible à : [https://www.merck.ca/fr/wp-content/uploads/sites/83/2021/07/KEYTRUDA-PM\\_F.pdf](https://www.merck.ca/fr/wp-content/uploads/sites/83/2021/07/KEYTRUDA-PM_F.pdf).
- Merck Canada Inc. Keytruda (pembrolizumab): Monographie de produit. 2020.

- Mizugaki H, Yamamoto N, Murakami H, Kenmotsu H, Fujiwara Y, Ishida Y, et al. Phase I dose-finding study of monotherapy with atezolizumab, an engineered immunoglobulin monoclonal antibody targeting PD-L1, in Japanese patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* 2016;34(5):596-603.
- Morrissey K, Marchand M, Patel H, Zhang R, Wu B, Phyllis Chan H, et al. Alternative dosing regimens for atezolizumab: an example of model-informed drug development in the postmarketing setting. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019a;84(6):1257-67.
- Morrissey KM, Marchand M, Patel H, Zhang R, Wu B, Phyllis Chan H, et al. Alternative dosing regimens for atezolizumab: an example of model-informed drug development in the postmarketing setting. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2019b;84(6):1257-67.
- Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. *Journal of clinical oncology* 2015;33(13):1430.
- NCCN. Gastric Cancer. Version 2.2022 - January 11, 2022. 2022a.
- NCCN. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2022. 2022b. 16 mars 2022.
- NCCN. Melanoma : cutaneous. Version 3. 2022 - April 11, 2022. 2022c.
- NCCN. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 2.2022 - February 11, 2022. 2022d.
- NCCN. Rectal Cancer. Version 1.2022 - February 25, 2022. 2022e.
- NCCN. Small Cell Lung Cancer. 2021. 24 novembre 2021.
- Novakovic AM, Wilkins JJ, Dai H, Wade JR, Neuteboom B, Brar S, et al. Changing Body Weight-Based Dosing to a Flat Dose for Avelumab in Metastatic Merkel Cell and Advanced Urothelial Carcinoma. *Clin Pharmacol Ther* 2020;107(3):588-96.
- Ogasawara K, Newhall K, Maxwell SE, Dell'Aringa J, Komashko V, Kilavuz N, et al. Population Pharmacokinetics of an Anti-PD-L1 Antibody, Durvalumab in Patients with Hematologic Malignancies. *Clin Pharmacokinet* 2020;59(2):217-27.
- Ogunbenro K, Patel A, Duncombe R, Nuttall R, Clark J, Lorigan P. Dose Rationalization of Pembrolizumab and Nivolumab Using Pharmacokinetic Modeling and Simulation and Cost Analysis. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2018;103(4):582-90.
- OnCible. Inhibiteurs du récepteur PD-1/PD-L1. 2020. Disponible à : <https://ontargetonco.com/>.
- OPQ. Préparation de produits stériles dangereux en pharmacie. Norme 2014.02. 2017.

- Paccaly AJ, Migden MR, Papadopoulos KP, Yang F, Davis JD, Rippley RK, et al. Fixed Dose of Cemiplimab in Patients with Advanced Malignancies Based on Population Pharmacokinetic Analysis. *Adv Ther* 2021;38(5):2365-78.
- Patnaik A, Kang SP, Rasco D, Papadopoulos KP, Elassaiss-Schaap J, Beeram M, et al. Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clinical cancer research* 2015;21(19):4286-93.
- Patnaik A, Weiss GJ, Rasco DW, Blaydorn L, Mirabella A, Beeram M, et al. Safety, antitumor activity, and pharmacokinetics of dostarlimab, an anti-PD-1, in patients with advanced solid tumors: a dose-escalation phase 1 trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2022;89(1):93-103.
- PGTM. Durvalumab (Imfinzi MC) - Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier: dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec dose maximale? Programme de gestion thérapeutique des médicaments; 2021. Disponible à : [http://pgtm.org/documentation/FSW/RE\\_Durvalumab\\_Strate%CC%81gie%20posologique\\_final4.pdf](http://pgtm.org/documentation/FSW/RE_Durvalumab_Strate%CC%81gie%20posologique_final4.pdf).
- PGTM. Pembrolizumab (Keytruda MC): Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale? Rapport d'évaluation. Programme de gestion thérapeutique des médicaments; 2018a. Disponible à : [http://www.pgtm.org/documentation/FSW/Pembrolizumab\\_Strat%C3%A9gie%20posologique.pdf](http://www.pgtm.org/documentation/FSW/Pembrolizumab_Strat%C3%A9gie%20posologique.pdf) (consulté le 7 février 2020).
- 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. Programme de gestion thérapeutique des médicaments; 2018b. Disponible à : [http://www.pgtm.org/documentation/FSW/Nivolumab\\_Strat%C3%A9gie%20posologique.pdf](http://www.pgtm.org/documentation/FSW/Nivolumab_Strat%C3%A9gie%20posologique.pdf) (consulté le 7 février 2020).
- Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM). Pembrolizumab (Keytruda <sup>MC</sup>): Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale? Rapport d'évaluation. 2018a. Disponible à : [http://www.pgtm.org/documentation/FSW/Pembrolizumab\\_Strat%C3%A9gie%20posologique.pdf](http://www.pgtm.org/documentation/FSW/Pembrolizumab_Strat%C3%A9gie%20posologique.pdf).
- Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM). Nivolumab (Opdivo <sup>MD</sup>): 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. 2018b. Disponible à : [http://www.pgtm.org/documentation/FSW/Nivolumab\\_Strat%C3%A9gie%20posologique.pdf](http://www.pgtm.org/documentation/FSW/Nivolumab_Strat%C3%A9gie%20posologique.pdf).

- RAMQ. Liste des médicaments - Établissements (mise à jour: 28 septembre 2022). 2022. Disponible à : <https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/media/13906> (consulté le 13 octobre 2022).
- 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. *The Lancet Oncology* 2015;16(8):908-18.
- Rischin D, Migden MR, Lim AM, Schmults CD, Khushalani NI, Hughes BGM, et al. Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing. *J Immunother Cancer* 2020;8(1)
- 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.
- Robinson AG, Vella ET, Ellis PM, Goffin R, Hanna W, Maziak D, et al. Recommendations for the Treatment of Patients with Clinical Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Endorsement of the 2019 National Institute for Health and Care Excellence Guidance and the 2018 Society for Immunotherapy of Cancer Guidance. 2020. Disponible à : <https://www.cancercareontario.ca/en/file/54406/download?token=oMLjCMXY>.
- Rowe M, Eastlake L, Norris T, Farley T, Talbot T. A Multicentre Retrospective Analysis of Toxicity in 6-weekly Versus 3-weekly Pembrolizumab. *J Immunother* 2021;44(4):175-8.
- Sanghavi K, Vuppala P, Ivaturi V, Hamuro L, Roy A, Suryawanshi S. Nivolumab exposure-response analysis for adjuvant treatment of melanoma supporting a change in posology. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2021;10(7):748-59.
- 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.
- Sanofi-Aventis Canada Inc. Monographie de produit. Libtayo MC - cémipilimab pour injection. Solution pour perfusion (50 mg/mL). Date de révision: 23 mars 2022. 22 mars 2022 éd 2022. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00065288.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00065288.PDF) (consulté le 11 juillet 2022).
- Senant M, Giusti D, Weiss L, Dragon-Durey M-A. Auto-immunité et gestion des toxicités des traitements par anti-check point inhibiteurs. *Bulletin du Cancer* 2016;103:S175-S85.

- Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(33):3947-70.
- Sonpavde GP, Grivas P, Lin Y, Hennessey D, Hunt JD. Immune-related adverse events with PD-1 versus PD-L1 inhibitors: a meta-analysis of 8730 patients from clinical trials. *Future Oncol* 2021;17(19):2545-58.
- Stroh M, Winter H, Marchand M, Claret L, Eppler S, Ruppel J, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Atezolizumab in Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102(2):305-12.
- Su GL, Altayar O, O'Shea R, Shah R, Estfan B, Wenzell C, et al. AGA Clinical Practice Guideline on Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2022;162(3):920-34.
- 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.
- Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer JR. Management of Immunotherapy-Related Toxicities. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) National Comprehensive Cancer Network*; 2020. Decembre 16, 2019.
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Five-Year Survival and Correlates Among Patients With Advanced Melanoma, Renal Cell Carcinoma, or Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Nivolumab. *JAMA oncology* 2019:e192187.
- Topalian 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 Société française de pharmacie oncologique (SFPO)*; 2017. Disponible à : <https://www.stabilis.org/InfostabPublicationPdf/140.pdf?1590593685> (consulté le 27 mai 2020).
- Wang X, Ludwig EA, Passarelli J, Bello A, Roy A, Hruska MW. Population Pharmacokinetics and Exposure - Safety Analyses of Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *J Clin Pharmacol* 2019;59(3):364-73.
- Wu YL, Cheng Y, Chen H, Tu H, Xu C, Wang Z, et al. Phase I/Ib dose-escalation study of avelumab in Chinese patients with advanced solid tumors. *Future Oncol* 2022;18(17):2053-62.

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. *Investigational new drugs* 2017;35(2):207-16.

Yang F, Paccaly AJ, Rippley RK, Davis JD, DiCioccio AT. Population pharmacokinetic characteristics of cemiplimab in patients with advanced malignancies. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2021;48(4):479-94.

Zhao X, Shen J, Ivaturi V, Gopalakrishnan M, Feng Y, Schmidt BJ, et al. Model-based evaluation of the efficacy and safety of nivolumab once every 4 weeks across multiple tumor types. *Annals of Oncology* 2020;31(2):302-9.

Zhao 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<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

#### Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12<sup>e</sup> étage, bureau 1200  
Montréal (Québec) H3A 2S9  
514 873-2563

[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

