

Choix de la posologie du nivolumab et
du pembrolizumab
Annexes complémentaires

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

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

Le présent document contient les annexes complémentaires au rapport Choix de la posologie du nivolumab et du pembrolizumab.

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

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

Renseignements

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

2535, boulevard Laurier, 5^e étage

Québec (Québec) G1V 4M3

Téléphone : 418 643-1339

Télécopieur : 418 646-8349

2021, avenue Union, bureau 1200

Montréal (Québec) H3A 2S9

Téléphone : 514 873-2563

Télécopieur : 514 873-1369

inesss@inesss.qc.ca

www.inesss.qc.ca

Responsabilité

L'Institut rend accessibles les principales informations qui ont servi à la préparation du rapport Choix de la posologie du nivolumab et du pembrolizumab aux lecteurs qui désirent plus de détails sur sa démarche scientifique.

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

TABLE DES MATIÈRES

ANNEXE A.....	1
Stratégie de repérage d'information scientifique.....	1
ANNEXE B.....	11
Critères d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique.....	11
ANNEXE C.....	14
Sélection des publications.....	14
ANNEXE D.....	30
Évaluation de la qualité méthodologique des documents.....	30
ANNEXE E.....	39
Tableaux d'extractions des informations provenant des études retenues.....	39
ANNEXE F.....	56
Tableaux d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique.....	56
ANNEXE G.....	67
Tableaux d'extractions des informations provenant des guides de pratique clinique et monographies.....	67
ANNEXE H.....	90
Appréciation de l'ensemble de la preuve.....	90
ANNEXE I.....	99
Traitement des commentaires des lecteurs externes.....	99

LISTE DES TABLEAUX

Tableau B-1 Formulaire d'appréciation de la qualité des données scientifiques.....	11
Tableau C-1 Liste des études primaires incluses.....	15
Tableau C-2 Liste des guides de pratique clinique inclus.....	18
Tableau C-3 Liste des documents exclus avec les raisons d'exclusion.....	18
Tableau D-1 Évaluation des revues systématiques – Grille R-AMSTAR détaillée.....	30
Tableau D-2a Évaluation des articles scientifiques avec l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC).....	31
Tableau D-2b Évaluation des articles scientifiques avec l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC).....	32
Tableau D-2c Évaluation des articles scientifiques avec l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC).....	33
Tableau D-3a Évaluation des guides de pratique clinique - Grille AGREE-II détaillée.....	34
Tableau D-3b Évaluation des guides de pratique clinique - Grille AGREE-II détaillée (suite).....	35
Tableau D-4a Évaluation des guides de pratique clinique - Sommaire de la grille AGREE-II.....	37

Tableau D-4b	Évaluation des guides de pratique clinique - Sommaire de la grille AGREE-II (suite)	38
Tableau E-1a	Efficacité et innocuité du nivolumab selon différentes doses (0,1 à 10 mg/kg toutes les 2 semaines)	39
Tableau E-1b	Efficacité et innocuité du nivolumab selon différentes doses (0,1 à 10 mg/kg toutes les 2 semaines) (suite)	41
Tableau E-1c	Efficacité et innocuité du nivolumab selon différentes doses (0,1 à 10 mg/kg toutes les 2 semaines) (suite)	42
Tableau E-2	Efficacité et innocuité du nivolumab à dose fixe (240 mg) comparativement à dose standard (3 mg/kg) toutes les 2 semaines	43
Tableau E-3	Efficacité et innocuité du nivolumab à intervalle prolongé (480 mg toutes les 4 semaines) comparativement à l'intervalle standard (3 mg/kg toutes les 2 semaines)	44
Tableau E-4a	Efficacité et innocuité du pembrolizumab selon différentes doses (2 à 10 mg/kg toutes les 3 semaines) (Étude KEYNOTE-001 – patients avec cancers avancés)	46
Tableau E-4b	Efficacité et innocuité du pembrolizumab selon différentes doses (2 à 10 mg/kg toutes les 3 semaines) (Étude KEYNOTE-001 – patients avec CPNPC)	47
Tableau E-4c	Efficacité et innocuité du pembrolizumab selon différentes doses (2 à 10 mg/kg toutes les 3 semaines) (Étude KEYNOTE-001 – patients avec mélanome)	48
Tableau E-4d	Efficacité et innocuité du pembrolizumab selon différentes doses (2 à 10 mg/kg toutes les 3 semaines) (Étude KEYNOTE-002)	51
Tableau E-4e	Efficacité et innocuité du pembrolizumab selon différentes doses (2 à 10 mg/kg toutes les 3 semaines) (Étude KEYNOTE-010)	53
Tableau E-4f	Innocuité du pembrolizumab selon différentes doses (2 à 10 mg/kg toutes les 3 semaines)	54
Tableau E-5	Caractéristiques des études de modélisation rapportant des paramètres pharmacocinétique pour différentes doses de pembrolizumab	55
Tableau F-1	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du nivolumab en monothérapie en fonction de l'intensité de la dose (0,1 mg/kg à 10 mg/kg)	56
Tableau F-2	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité du nivolumab en monothérapie en fonction de l'intensité de la dose (0,1 mg/kg à 10 mg/kg)	58
Tableau F-3	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet du nivolumab à dose fixe (240 mg) comparée à une dose selon le poids (3 mg/kg)	59
Tableau F-4	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet de l'intervalle d'administration du nivolumab (toutes les 4 semaines comparativement à toutes les 2 semaines)	61
Tableau F-5	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du pembrolizumab en monothérapie en fonction de l'intensité de la dose (2 mg/kg à 10 mg/kg)	63
Tableau F-6	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité du pembrolizumab en monothérapie en fonction de l'intensité de la dose (2 mg/kg à 10 mg/kg)	66
Tableau G-1	Extraction des informations contenues dans les guides de pratique clinique retenus	67
Tableau G-2	Extraction des informations contenues dans les monographies canadiennes du nivolumab et du pembrolizumab	72

Tableau H-1	Critères décisionnels pour l'appréciation de la valeur de l'ensemble de la preuve	90
Tableau H-2	Critères décisionnels pour l'appréciation de la valeur de l'ensemble de la preuve concernant la posologie du nivolumab (combiné ou non à l'ipilimumab)	91
Tableau H-3	Critères décisionnels pour l'appréciation de la valeur de l'ensemble de la preuve concernant la posologie du pembrolizumab	95
Tableau I-1	Commentaires des lecteurs externes et réponses de l'équipe projet.....	99

LISTE DES FIGURES

Figure C-1	Diagramme de flux.....	14
------------	------------------------	----

ANNEXE A

Stratégie de repérage d'information scientifique

Bases de données bibliographiques

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

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

	cell cancer[tiab] OR renal cell carcinoma[tiab] OR renal mass*[tiab] OR renal neoplasm*[tiab] OR renal tumor[tiab] OR renal tumors[tiab] OR renal tumour[tiab] OR renal tumours[tiab] OR reninoma[tiab]
#27	cancer of kidney[ot] OR cancer of the kidney[ot] OR kidney cancer[ot] OR kidney neoplasm*[ot] OR kidney tumor[ot] OR kidney tumors[ot] OR kidney tumour[ot] OR kidney tumours[ot] OR nephroma[ot] OR renal adenocarcinoma[ot] OR renal cancer[ot] OR renal carcinoma[ot] OR renal cell cancer[ot] OR renal cell carcinoma[ot] OR renal mass*[ot] OR renal neoplasm*[ot] OR renal tumor[ot] OR renal tumors[ot] OR renal tumour[ot] OR renal tumours[ot] OR reninoma[ot]
#28	#25 OR #26 OR #27
#29	Melanoma[majr] OR Skin Neoplasms[majr]
#30	cancer of skin[tiab] OR cancer of the skin[tiab] OR malignant melanomatosis[tiab] OR malignant skin tumor[tiab] OR malignant skin tumors[tiab] OR malignant skin tumour[tiab] OR malignant skin tumours[tiab] OR melanocarcinoma[tiab] OR melanoma[tiab] OR melanomae[tiab] OR melanomalignoma[tiab] OR naevi and melanomas[tiab] OR naevocarcinoma[tiab] OR pigmentary cancer[tiab] OR skin cancer[tiab] OR skin neoplasm*[tiab]
#31	cancer of skin[ot] OR cancer of the skin[ot] OR malignant melanomatosis[ot] OR malignant skin tumor[ot] OR malignant skin tumors[ot] OR malignant skin tumour[ot] OR malignant skin tumours[ot] OR melanocarcinoma[ot] OR melanoma[ot] OR melanomae[ot] OR melanomalignoma[ot] OR naevi and melanomas[ot] OR naevocarcinoma[ot] OR pigmentary cancer[ot] OR skin cancer[ot] OR skin neoplasm*[ot]
#32	#29 OR #30 OR #31
#33	#8 OR #12 OR #16 OR #20 OR #24 OR #28 OR #32
#34	#4 AND #33
#35	Dose-Response Relationship, Drug[majr] OR Drug Dosage Calculations[majr] OR Drug Monitoring[majr] OR Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions[majr]
#36	adverse drug effect*[tiab] OR adverse drug event[tiab] OR adverse drug reaction[tiab] OR dosage calculation*[tiab] OR dosage effect[tiab] OR dose activity[tiab] OR dose calculation*[tiab] OR dose dependence[tiab] OR dose effect[tiab] OR dose finding[tiab] OR dose rate effect[tiab] OR dose response[tiab] OR drug adverse effect*[tiab] OR drug adverse reaction*[tiab] OR drug dosage scheme[tiab] OR drug dose calculation*[tiab] OR drug monitoring[tiab] OR drug response relation[tiab] OR drug side effect*[tiab] OR drug toxicity[tiab] OR medication monitoring[tiab] OR pharmaceutical arithmetic[tiab] OR pharmaceutical calculation*[tiab] OR "side effects of drugs"[tiab]
#37	adverse drug effect*[ot] OR adverse drug event[ot] OR adverse drug reaction[ot] OR dosage calculation*[ot] OR dosage effect[ot] OR dose activity[ot] OR dose calculation*[ot] OR dose dependence[ot] OR dose effect[ot] OR dose finding[ot] OR dose rate effect[ot] OR dose response[ot] OR drug adverse effect*[ot] OR drug adverse reaction*[ot] OR drug dosage scheme[ot] OR drug dose calculation*[ot] OR drug monitoring[ot] OR drug response relation[ot] OR drug side effect*[ot] OR drug toxicity[ot] OR medication monitoring[ot] OR pharmaceutical arithmetic[ot] OR pharmaceutical calculation*[ot] OR "side effects of drugs"[ot]
#38	fixed dosage[tiab] OR fixed dose[tiab] OR fixed dosing[tiab] OR flat dosage[tiab] OR flat dose[tiab] OR flat dosing[tiab] OR Q4W[tiab] OR Q6W[tiab]
#39	fixed dosage[ot] OR fixed dose[ot] OR fixed dosing[ot] OR flat dosage[ot] OR flat dose[ot] OR flat dosing[ot] OR Q4W[ot] OR Q6W[ot]
#40	#35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39
#41	#4 AND #40
#42	#34 OR #41
#43	adenocarcinoma of lung[ti] OR cancer of lung[ti] OR cancer of the lung[ti] OR lung cancer[ti] OR large cell carcinoma of lung OR large cell lung carcinoma* OR lung adenocarcinoma[ti] OR lung neoplasm*[ti] OR lung tumor[ti] OR lung tumors[ti] OR lung tumour[ti] OR lung tumours[ti] OR NSCLC[ti] OR non-small cell lung carcinoma[ti] OR pulmonary cancer[ti] OR pulmonary adenocarcinoma[ti] OR pulmonary cancer[ti] OR pulmonary neoplasm*[ti] OR pulmonary tumor[ti] OR pulmonary tumors[ti] OR pulmonary tumour[ti] OR pulmonary tumours[ti] OR squamous cell lung carcinoma*[ti] OR superior sulcus tumor[ti] OR superior sulcus tumors[ti] OR superior sulcus tumour[ti] OR superior sulcus tumours[ti]
#44	#7 OR #43

#45	cancer of liver[ti] OR cancer of the liver[ti] OR hepatic cancer[ti] OR hepatic carcinoma[ti] OR hepatic cell carcinoma[ti] OR hepatic neoplasm*[ti] OR hepatic tumor[ti] OR hepatic tumors[ti] OR hepatic tumour[ti] OR hepatic tumours[ti] OR hepatocarcinoma[ti] OR hepatocellular cancer[ti] OR hepatocellular carcinoma[ti] OR hepatoma[ti] OR liver cancer[ti] OR liver carcinoma[ti] OR liver cell carcinoma[ti] OR OR liver cell tumor[ti] OR liver cell tumors[ti] OR liver cell tumour[ti] OR liver cell tumours[ti] OR liver neoplasm*[ti] OR liver tumor[ti] OR liver tumors[ti] OR liver tumour[ti] OR liver tumours[ti]
#46	#11 OR #45
#47	transitional cell cancer[ti] OR transitional cell tumor[ti] OR transitional cell tumors[ti] OR transitional cell tumour[ti] OR transitional cell tumours[ti] OR urothelial cancer[ti] OR urothelial carcinoma[ti] OR urothelial cell carcinoma[ti] OR urothelial neoplasm*[ti]
#48	#15 OR #47
#49	cancer of head[ti] OR cancer of the head[ti] OR cancer of neck[ti] OR cancer of the neck[ti] OR cervicofacial cancer[ti] OR ear nose throat cancer[ti] OR ear nose throat tumor[ti] OR ear nose throat tumors[ti] OR ear nose throat tumour[ti] OR ear nose throat tumours[ti] OR ENT cancer[ti] OR ENT tumor[ti] OR ENT tumors[ti] OR ENT tumour[ti] OR ENT tumours[ti] OR head cancer[ti] OR head neck cancer[ti] OR head neoplasm*[ti] OR head and neck cancer[ti] OR head and neck squamous cell carcinoma[ti] OR neck cancer[ti] OR neck neoplasm*[ti] OR neck tumor[ti] OR neck tumors[ti] OR neck tumour[ti] OR neck tumour[ti] OR ORL cancer[ti] OR ORL tumor[ti] OR ORL tumors[ti] OR ORL tumour[ti] OR ORL tumours[ti] OR otorhinolaryngeal cancer[ti] OR otorhinolaryngeal tumor[ti] OR otorhinolaryngeal tumors[ti] OR otorhinolaryngeal tumour[ti] OR otorhinolaryngeal tumours[ti] OR otorhinolaryngologic cancer[ti] OR otorhinolaryngologic neoplasm*[ti] OR otorhinolaryngologic tumor[ti] OR otorhinolaryngologic tumors[ti] OR otorhinolaryngologic tumour[ti] OR otorhinolaryngologic tumours[ti] OR otorhinolaryngological cancer[ti] OR otorhinolaryngological tumor[ti] OR otorhinolaryngological tumors[ti] OR otorhinolaryngological tumour[ti] OR otorhinolaryngological tumours[ti] OR UADT neoplasm*[ti] OR upper aerodigestive tract neoplasm*[ti]
#50	#19 OR #49
#51	Hodgkin disease[ti] OR Hodgkin lymphoma[ti] OR Hodgkin sclerosis[ti] OR Hodgkin's disease[ti] OR Hodgkin's lymphoma[ti] OR Hodgkins disease[ti] OR lymphogranuloma maligne[ti] OR lymphogranuloma malignum[ti] OR lymphogranuloma, malignant[ti] OR lymphogranulomatosis[ti] OR malignant lymphogranuloma[ti] OR malignant lymphogranulomatosis[ti] OR morbus hodgkin[ti] OR reed sternberg disease[ti]
#52	#23 OR #51
#53	cancer of kidney[ti] OR cancer of the kidney[ti] OR kidney cancer[ti] OR kidney neoplasm*[ti] OR kidney tumor[ti] OR kidney tumors[ti] OR kidney tumour[ti] OR kidney tumours[ti] OR nephroma[ti] OR renal adenocarcinoma[ti] OR renal cancer[ti] OR renal carcinoma[ti] OR renal cell cancer[ti] OR renal cell carcinoma[ti] OR renal mass*[ti] OR renal neoplasm*[ti] OR renal tumor[ti] OR renal tumors[ti] OR renal tumour[ti] OR renal tumours[ti] OR reninoma[ti]
#54	#27 OR #53
#55	cancer of skin[ti] OR cancer of the skin[ti] OR malignant melanomatosis[ti] OR malignant skin tumor[ti] OR malignant skin tumors[ti] OR malignant skin tumour[ti] OR malignant skin tumours[ti] OR melanocarcinoma[ti] OR melanoma[ti] OR melanomae[ti] OR melanomaligoma[ti] OR naevi and melanomas[ti] OR naevocarcinoma[ti] OR pigmentary cancer[ti] OR skin cancer[ti] OR skin neoplasm*[ti]
#56	#31 OR #55
#57	#44 OR #46 OR #48 OR #50 OR #52 OR #54 OR #56
#58	guideline*[ti] OR guide line*[ti] OR guidance*[ti] OR practical guide*[ti] OR CPG[ti] OR CPGs[ti] OR algorithm*[ti] OR best practice*[ti] OR (best[ti] AND practice*[ti]) OR evidence base*[ti] OR evidence report*[ti] OR evidence synthes*[ti] OR research evidence*[ti] OR practice based evidence[ti] OR best evidence[ti] OR clinical path[ti] OR clinical paths[ti] OR clinical pathway*[ti] OR clinical protocol*[ti] OR committee opinion*[ti] OR consensus[ti] OR critical pathway*[ti] OR policy statement*[ti] OR position statement*[ti] OR practice parameter*[ti] OR practice pathway*[ti] OR practice protocol*[ti] OR recommendation*[ti] OR standard*[ti]
#59	meta-analy*[ti] OR metaanaly*[ti] OR met analy*[ti] OR metanaly*[ti] OR meta regression*[ti] OR metaregression*[ti] OR meta review*[ti] OR metareview*[ti] OR meta synthesis[ti] OR metasynthesis[ti] OR

	overview of review*[ti] OR overviews of review*[ti] OR (systematic*[ti] AND (review*[ti] OR overview*[ti] OR search*[ti] OR research*[ti])) OR (review[tw] AND (medline[ti] OR pubmed[ti]) AND (cinahl[ti] OR cochrane[ti] OR embase[ti] OR psycinfo[ti])) OR umbrella review*[ti] OR technology appraisal*[ti] OR technology assessment*[ti] OR technology overview*[ti] OR technology reassessment*[ti] OR HTA[ti] OR HTAs[ti] OR methodological overview*[ti] OR methodologic overview*[ti] OR methodological review*[ti] OR methodologic review*[ti] OR quantitative review*[ti] OR quantitative overview*[ti] OR quantitative syntheses*[ti] OR integrative review*[ti] OR integrative overview*[ti] OR integrative literature review*[ti]
#60	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR case report*[ti] OR comment*[ti] OR reply[ti] OR replies[ti] OR editorial*[ti] OR letter*[ti]
#61	(#58 OR #59) NOT #60
#62	#57 AND #61
#63	anti-pd1[tiab] OR biologic response modifier therapy[tiab] OR biological response modifier therapy[tiab] OR BRM therapy[tiab] OR BRM treatment[tiab] OR immune checkpoint inhibitor*[tiab] OR immune RNA manipulation[tiab] OR immune therapy[tiab] OR immune treatment[tiab] OR immunoglobulin therapy[tiab] OR immunoglobulin treatment[tiab] OR immunological therapy[tiab] OR immunological treatment[tiab] OR immunotherapy[tiab] OR vaccine therapy[tiab] OR vaccine treatment[tiab]
#64	anti-pd1[ot] OR biologic response modifier therapy[ot] OR biological response modifier therapy[ot] OR BRM therapy[ot] OR BRM treatment[ot] OR immune checkpoint inhibitor*[ot] OR immune RNA manipulation[ot] OR immune therapy[ot] OR immune treatment[ot] OR immunoglobulin therapy[ot] OR immunoglobulin treatment[ot] OR immunological therapy[ot] OR immunological treatment[ot] OR immunotherapy[ot] OR vaccine therapy[ot] OR vaccine treatment[ot]
#65	#63 OR #64
#66	#4 AND #65
#67	#61 AND #66
#68	#62 OR #67
#69	Immunotherapy, Active[majr] OR Immunotherapy[majr]
#70	#65 OR #69
#71	#40 AND #70
#72	Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guidelines as Topic[mh:noexp] OR Practice Guidelines as Topic[mh] OR Health Planning Guidelines[mh] OR Algorithms[mh] OR Clinical Conference[pt] OR Consensus[mh] OR Consensus Development Conference, NIH[pt] OR Consensus Development Conference[pt] OR Consensus Development Conferences, NIH as topic[mh] OR Consensus Development Conferences as Topic[mh] OR Critical Pathways[mh] OR Clinical Protocols[mh] OR Meta-Analysis[mh] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analysis as Topic[mh] OR Systematic Review[pt] OR Technology Assessment, Biomedical[mh]
#73	guideline*[tiab] OR guide line*[tiab] OR guidance*[tiab] OR practical guide*[tiab] OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR algorithm*[tiab] OR best practice*[tiab] OR (best[ti] AND practice*[ti]) OR evidence base*[tiab] OR evidence report*[tiab] OR evidence syntheses*[tiab] OR research evidence*[tiab] OR practice based evidence[tiab] OR best evidence[tiab] OR clinical path[tiab] OR clinical paths[tiab] OR clinical pathway*[tiab] OR clinical protocol*[tiab] OR committee opinion*[tiab] OR consensus[tiab] OR critical pathway*[tiab] OR policy statement*[tiab] OR position statement*[tiab] OR practice parameter*[tiab] OR practice pathway*[tiab] OR practice protocol*[tiab] OR recommendation*[tiab] OR standard*[ti] OR standard of care[tiab] OR standards of care[tiab] OR standard care*[tiab] OR gold standard*[tiab] OR practice standard*[tiab] OR standard practice*[tiab] OR standard of practice*[tiab]
#74	meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR met analy*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR meta review*[tiab] OR metareview*[tiab] OR meta synthesis[tiab] OR metasynthesis[tiab] OR overview of review*[tiab] OR overviews of review*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (review[tw] AND (medline[tiab] OR pubmed[tiab]) AND (cinahl[tiab] OR cochrane[tiab] OR embase[tiab] OR psycinfo[tiab])) OR umbrella review*[tiab] OR technology appraisal*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR technology reassessment*[tiab] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR methodological overview*[tiab] OR methodologic overview*[tiab] OR methodological review*[tiab] OR methodologic

	review*[tiab] OR quantitative review*[tiab] OR quantitative overview*[tiab] OR quantitative syntheses*[tiab] OR integrative review*[tiab] OR integrative overview*[tiab] OR integrative literature review*[tiab]
#75	(#72 OR #73 OR #74) NOT #60
#76	#71 AND #75
#77	#68 OR #76
#78	#42 OR #77

Embase (Ovid)	
Date du repérage : décembre 2019	
Limites : anglais, français; adulte (18-64 ans), âgées (65 ans+); 2014- (énoncé 58)	
1	Nivolumab/ OR Pembrolizumab/
2	(BMS936558 OR BMS-936558 OR CMAB819 OR CMAB-819 OR keytruda OR lambrolizumab OR MDX1106 OR MDX-1106 OR MK3475 OR MK-3475 OR nivolumab OR ONO4538 OR ONO-4538 OR opdivo OR pembrolizumab OR SCH900475 OR SCH-900475).ti,ab,kw.
3	OR/1-2
4	*Lung Adenocarcinoma/ OR *Lung Tumor/
5	(adenocarcinoma of lung OR cancer of lung OR cancer of the lung OR lung cancer OR large cell carcinoma of lung OR large cell lung carcinoma* OR lung adenocarcinoma OR lung neoplasm* OR lung tumor OR lung tumors OR lung tumour OR lung tumours OR NSCLC OR non-small cell lung carcinoma OR pulmonary adenocarcinoma OR pulmonary cancer OR pulmonary neoplasm* OR pulmonary tumor OR pulmonary tumors OR pulmonary tumour OR pulmonary tumours OR squamous cell lung carcinoma* OR superior sulcus tumor OR superior sulcus tumors OR superior sulcus tumour OR superior sulcus tumours).ti,ab,kw.
6	OR/4-5
7	*Liver Cell Carcinoma/ OR *Liver Tumor/
8	(cancer of liver OR cancer of the liver OR hepatic cancer OR hepatic carcinoma OR hepatic cell carcinoma OR hepatic neoplasm* OR hepatic tumor OR hepatic tumors OR hepatic tumour OR hepatic tumours OR hepatocarcinoma OR hepatocellular cancer OR hepatocellular carcinoma OR hepatoma OR liver cancer OR liver carcinoma OR liver cell carcinoma OR liver cell tumor OR liver cell tumors OR liver cell tumour OR liver cell tumours OR liver neoplasm* OR liver tumor OR liver tumors OR liver tumour OR liver tumours).ti,ab,kw.
9	OR/7-8
10	*Transitional Cell Carcinoma/
11	(transitional cell cancer OR transitional cell tumor OR transitional cell tumors OR transitional cell tumour OR transitional cell tumours OR urothelial cancer OR urothelial carcinoma OR urothelial cell carcinoma OR urothelial neoplasm*).ti,ab,kw.
12	OR/10-11
13	**"Head and Neck Cancer"/ OR **"Head and Neck Tumor"/
14	(cancer of head OR cancer of the head OR cancer of neck OR cancer of the neck OR cervicofacial cancer OR ear nose throat cancer OR ear nose throat tumor OR ear nose throat tumors OR ear nose throat tumour OR ear nose throat tumours OR ENT cancer OR ENT tumor OR ENT tumors OR ENT tumour OR ENT tumours OR head cancer OR head neck cancer OR head neoplasm* OR head and neck cancer OR head and neck squamous cell carcinoma OR neck cancer OR neck neoplasm* OR neck tumor OR neck tumors OR neck tumour OR neck tumour OR ORL cancer OR ORL tumor OR ORL tumors OR ORL tumour OR ORL tumours OR otorhinolaryngeal cancer OR otorhinolaryngeal tumor OR otorhinolaryngeal tumour OR otorhinolaryngeal tumours OR otorhinolaryngologic cancer OR otorhinolaryngologic neoplasm* OR otorhinolaryngologic tumor OR otorhinolaryngologic tumors OR otorhinolaryngologic tumour OR otorhinolaryngologic tumours OR otorhinolaryngological cancer OR otorhinolaryngological tumor OR otorhinolaryngological tumors OR otorhinolaryngological tumour OR otorhinolaryngological tumours OR UADT neoplasm* OR upper aerodigestive tract neoplasm*).ti,ab,kw.
15	OR/13-14
16	*Hodgkin Disease/
17	(Hodgkin disease OR Hodgkin lymphoma OR Hodgkin sclerosis OR "Hodgkin's disease" OR "Hodgkin's lymphoma" OR Hodgkins disease OR lymphogranuloma maligne OR lymphogranuloma malignum OR lymphogranuloma, malignant OR lymphogranulomatosis OR malignant lymphogranuloma OR malignant lymphogranulomatosis OR morbus hodgkin OR reed sternberg disease).ti,ab,kw.
18	OR/16-17
19	*Kidney Tumor/

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

39	(cancer of skin OR cancer of the skin OR malignant melanomatosis OR malignant skin tumor OR malignant skin tumors OR malignant skin tumour OR malignant skin tumours OR melanocarcinoma OR melanoma OR melanomae OR melanomalignoma OR naevi and melanomas OR naevocarcinoma OR pigmentary cancer OR skin cancer OR skin neoplasm*).ti,kw.
40	OR/33-39
41	(guideline* OR guide line* OR guidance* OR practical guide* OR CPG OR CPGs OR algorithm* OR best evidence OR (best ADJ3 practice*) OR clinical path OR clinical paths OR (clinical ADJ3 pathway*) OR clinical protocol* OR committee opinion* OR consensus OR (critical ADJ3 pathway*) OR policy statement* OR position statement* OR practice parameter* OR practice pathway* OR practice protocol* OR recommendation* OR standard*).ti.
42	(meta-analy* OR metaanaly* OR met analy* OR metanaly* OR meta regression* OR metaregression* OR meta review* OR metareview* OR meta synthesis OR metasynthesis OR overview of review* OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR search* OR research*)) OR evidence base* OR evidence report* OR evidence synthesis OR evidence syntheses OR research evidence* OR technology appraisal* OR technology assessment* OR technology overview* OR technology reassessment* OR umbrella review* OR HTA OR HTAs).ti. OR (review.ti. AND ((medline OR pubmed) AND (cinahl OR cochrane OR embase OR psycinfo)).ti,ab.)
43	case report/ OR editorial/ OR letter/
44	(41 OR 42) NOT 43
45	40 AND 44
46	(anti-pd1 OR biologic response modifier therapy OR biological response modifier therapy OR BRM therapy OR BRM treatment OR immune checkpoint inhibitor* OR immune RNA manipulation OR immune therapy OR immune treatment OR immunoglobulin therapy OR immunoglobulin treatment OR immunological therapy OR immunological treatment OR immunotherapy OR vaccine therapy OR vaccine treatment).ti,ab,kw.
47	3 AND 46
48	44 AND 47
49	45 OR 48
50	*Active Immunotherapy/ OR *Immunotherapy/
51	46 OR 50
52	30 AND 51
53	exp practice guideline/ OR health care planning/ OR algorithm/ OR consensus/ OR consensus development/ OR clinical pathway/ OR clinical protocol/ OR meta-analysis/ OR "meta analysis (topic)"/ OR biomedical technology assessment/ OR systematic review/ OR "systematic review (topic)"/
54	(guideline* OR guide line* OR guidance* OR practical guide* OR CPG OR CPGs OR algorithm* OR best evidence OR (best ADJ3 practice*) OR clinical path OR clinical paths OR (clinical ADJ3 pathway*) OR clinical protocol* OR committee opinion* OR consensus OR (critical ADJ3 pathway*) OR policy statement* OR position statement* OR practice parameter* OR practice pathway* OR practice protocol* OR recommendation* OR standard of care OR standards of care OR standard care* OR gold standard* OR practice standard*).ti,ab. OR standard*.ti.
55	(meta-analy* OR metaanaly* OR met analy* OR metanaly* OR meta regression* OR metaregression* OR meta review* OR metareview* OR meta synthesis OR metasynthesis OR overview of review* OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR search* OR research*)) OR evidence base* OR evidence report* OR evidence synthesis OR evidence syntheses OR research evidence* OR technology appraisal* OR technology assessment* OR technology overview* OR technology reassessment* OR umbrella review* OR HTA OR HTAs).ti,ab. OR (review.tw. AND ((medline OR pubmed) AND (cinahl OR cochrane OR embase OR psycinfo)).ti,ab.)
56	(53 OR 54 OR 55) NOT 43
57	52 AND 56
58	49 OR 57
59	32 OR 58

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

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

Sites Web, registres d'essais cliniques, moteurs de recherche et autres bases de données

Date de la consultation : janvier 2020

Limites : 2014- ; anglais et français

International

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

Europe

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

Canada

- Agence canadienne des médicaments et des technologies/Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (ACMTS/CADTH) (<https://www.cadth.ca/fr>)
- Alberta Health Services (<https://www.albertahealthservices.ca/>)
- Association médicale canadienne (<https://www.cma.ca/>)
- British Columbia Cancer Agency (<http://www.bccancer.bc.ca/>)
- Cancer Care Manitoba (<https://www.cancercare.mb.ca/>)
- Cancer Care Ontario (<https://www.cancercareontario.ca/>)
- On target- ON cible (<https://ontargetonco.com/>)
- Health Quality Ontario (HQO) (<https://www.hqontario.ca/Evidence-to-Improve-Care>)

États-Unis

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

Australie et Nouvelle-Zélande

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

Belgique

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

France

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

Royaume-Uni

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

Tables des matières récentes de périodiques clés, dont :

- Annals of Oncology (<https://www.sciencedirect.com/journal/annals-of-oncology>)
- British Journal of Cancer (<https://www.nature.com/bjc/>)
- CA (<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/journal/15424863>)
- Cancer (<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/journal/10970142>)
- Clinical Cancer Research (<https://clincancerres.aacrjournals.org/>)
- Clinical Oncology (<https://www.journals.elsevier.com/clinical-oncology>)
- European Journal of Cancer (<https://www.ejancer.com/>)
- International Journal of Cancer (<https://onlinelibrary.wiley.com/journal/10970215>)
- JAMA Oncology (<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology>)
- Journal of the American Medical Association (<https://jamanetwork.com/journals/jama>)
- Journal of Clinical Oncology (<https://ascopubs.org/journal/jco>)
- Journal of Hematology and Oncology (<https://jhoonline.biomedcentral.com/>)
- Journal for ImmunoTherapy of Cancer (<https://jitc.biomedcentral.com/>)
- Journal of Immunotherapy (<https://journals.lww.com/immunotherapy-journal/pages/default.aspx>)
- Journal of the National Cancer Institute (<https://academic.oup.com/jnci>)
- Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN (<https://jnccn.org/>)
- Journal of Oncology Practice (<https://ascopubs.org/journal/op>)
- Journal of Thoracic Oncology (<https://www.jto.org/>)
- Seminars in Oncology (<https://www.journals.elsevier.com/seminars-in-oncology>)
- The Lancet Oncology (<https://www.thelancet.com/journals/lanonc/home>)
- The New England Journal of Medicine (<https://www.nejm.org/>)
- The Oncologist (<https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/toc/1549490x/current>)
- Therapeutic Advances in Medical Oncology (<https://journals.sagepub.com/home/tam>)

Autres :

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

ANNEXE B

Critères d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique

Les quatre critères d'appréciation suivants ont été établis pour juger de la qualité des énoncés de preuve scientifique. Chacun de ces critères est associé à des dimensions permettant de mieux circonscrire leur évaluation selon l'échelle proposée (tableau B-1).

Limites méthodologiques des études

Le critère des limites méthodologiques des études juge du niveau selon lequel les données des études incluses dans la synthèse de la littérature pour établir les données de l'effet d'une intervention sur un résultat d'intérêt sont exemptes de biais associés au plan (devis) et à la conduite de ces études. L'appréciation de ce critère s'effectue en considérant les dimensions suivantes :

- La **quantité d'études** incluses dans la revue systématique de la littérature pour chaque question d'évaluation. Si la revue systématique est basée sur la revue des études de synthèses (revues systématiques avec ou sans méta-analyse), le nombre d'études primaires incluses dans ces synthèses sera considéré.
- Le **plan d'étude optimal** pour répondre à la question d'évaluation associée au résultat d'intérêt. Selon l'objet de la prise de décision au niveau de la gouverne ou au niveau clinique, une question clinique ou décisionnelle peut être répondu en analysant des résultats issus de différentes sortes de plan d'études ; il peut s'agir d'études quantitatives comparatives ou non comparatives, des études qualitatives ou des études mixtes. Pour la détermination du plan d'étude optimal, voir le tableau B-2.
- Les **risques de biais** incluant l'évaluation de la **qualité méthodologique des études**. Ce critère permet de juger de l'adéquation : 1) du processus adopté pour mener les études selon le plan envisagé et des mesures prises par éliminer les biais potentiels ; et 2) des méthodes de mesure des résultats d'intérêt. L'évaluation du risque de biais et de la qualité méthodologique se fera en fonction des outils proposés.
- La **précision** qui renvoie au niveau de certitude de l'estimation de l'effet d'une intervention par rapport à un résultat d'intérêt.

Tableau B-1 Formulaire d'appréciation de la qualité des données scientifiques

Critère d'appréciation	Échelles d'appréciation
Qualité méthodologique des études <ul style="list-style-type: none">• La quantité d'études incluses dans la synthèse de données.• Le plan d'étude optimal pour répondre à la question d'évaluation.	Qualité très élevée ✓ Au moins une étude ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais OU

Critère d'appréciation	Échelles d'appréciation
<ul style="list-style-type: none"> • Le risque de biais/respect des critères méthodologiques. • La précision (taille optimale de l'échantillon et puissance statistique) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais <p>Qualité élevée</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Une ou deux études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais ✓ Une synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés pour la question d'évaluation ou clinique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais <p>Qualité modérée</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de moyenne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais ✓ Une ou deux études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais <p>Qualité faible</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais ✓ Au moins une étude ou une synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais
<p>Cohérence des études</p> <ul style="list-style-type: none"> • La cohérence dans l'effet de l'intervention, en considérant la comparabilité des populations, des méthodes et des outils de mesure. • La complémentarité et la diversité des méthodes et des mesures 	<p>Cohérence très élevée</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Toutes les études sont cohérentes <p>Cohérence élevée</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ La plupart des études sont cohérentes et l'incohérence peut être expliquée <p>Cohérence modérée</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ L'incohérence reflète une véritable incertitude relativement à la question clinique. <p>Cohérence faible</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Les études sont incohérentes <p>Sans objet (1 seule étude)</p>

Critère d'appréciation	Échelles d'appréciation
<p>Impact clinique ou organisationnel</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'importance clinique/organisationnelle/sociale de l'effet. • L'atteinte des objectifs d'intervention. 	<p>Impact très élevé ✓ L'impact clinique des résultats est très grand</p> <p>Impact élevé ✓ L'impact clinique des résultats est substantiel ou important.</p> <p>Impact modéré ✓ L'impact clinique des résultats est modéré.</p> <p>Impact faible ✓ L'impact clinique des études est limité ou insuffisant.</p>
<p>La généralisabilité</p> <ul style="list-style-type: none"> • La similarité entre les populations et les contextes à l'étude et ceux ciblés. • La possibilité d'adaptation de l'intervention. 	<p>Généralisabilité/transférabilité très élevée ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude sont les mêmes que la population et le contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population et au contexte cibles.</p> <p>Généralisabilité/transférabilité élevée ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude sont similaires à la population et au contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population et au contexte cibles avec quelques mises en garde.</p> <p>Généralisabilité/transférabilité modérée ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude diffèrent de la population et du contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population et au contexte cibles, mais ils pourraient être appliqués de façon judicieuse à la population et au contexte ciblés.</p> <p>Généralisabilité/transférabilité faible ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude diffèrent de la population et du contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population et au contexte cibles; il est difficile de juger s'il est judicieux de les appliquer à la population ciblée.</p>

ANNEXE C

Sélection des publications

Figure C-1 Diagramme de flux

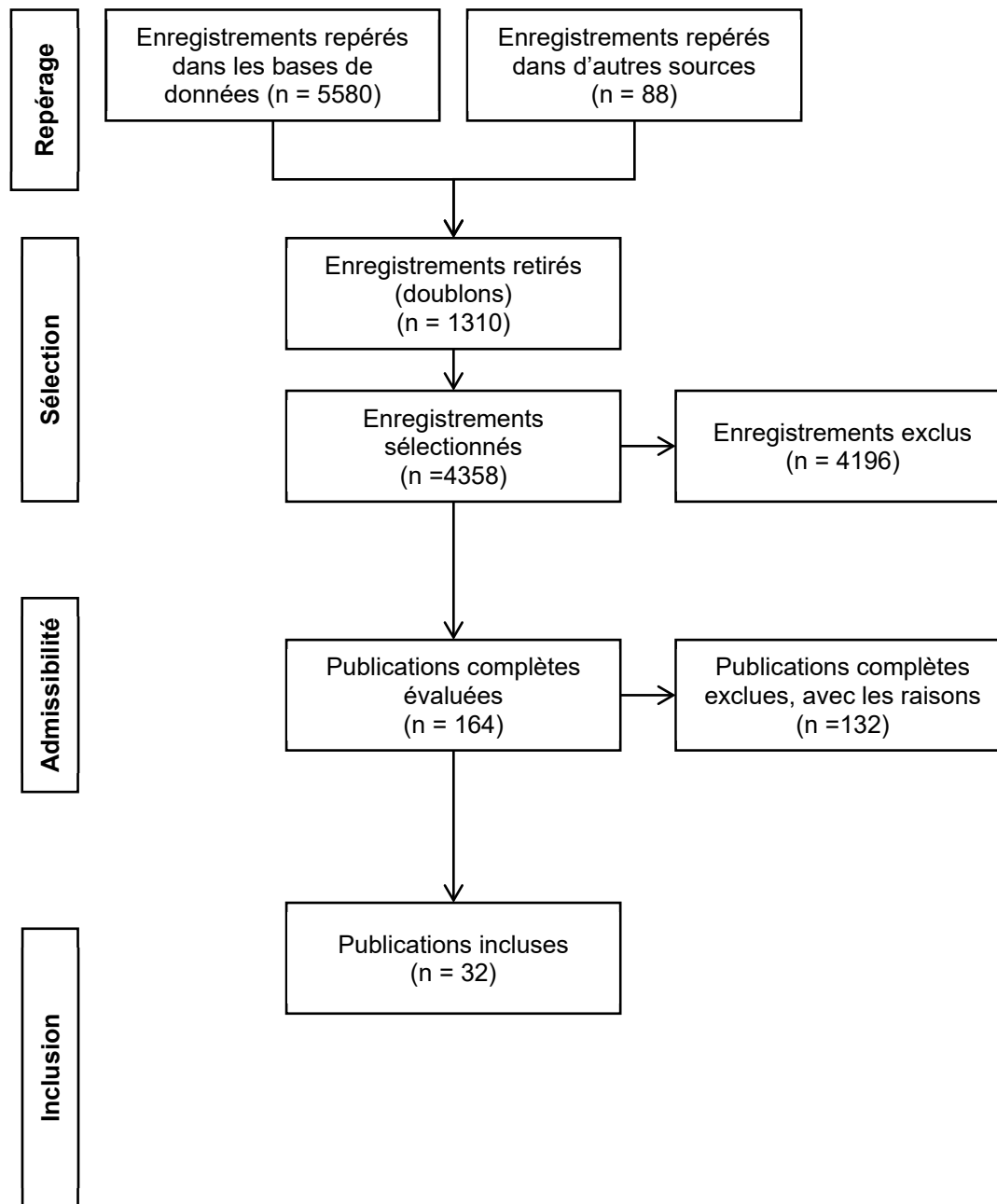


Tableau C-1 Liste des études primaires incluses

Référence	Identification	Type d'étude
Abdel-Rahman O. Evaluation of efficacy and safety of different pembrolizumab dose/schedules in treatment of non-small-cell lung cancer and melanoma: A systematic review. <i>Immunotherapy</i> 2016;8(12):1383-91.	Abdel-Rahman 2016	RS
El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): An open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. <i>Lancet</i> 2017;389(10088):2492-502.	El-Khoueiry 2017	ECRNA
Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, Li CH, de Greef R, de Alwis D, Stone JA. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. <i>J Immunother Cancer</i> 2017;5(1):43.	Freshwater 2017	Modèle mathématique
Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. <i>N Engl J Med</i> 2015;372(21):2018-28.	Garon 2015	ECRNA
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. <i>J Clin Oncol</i> 2015;33(18):2004-12.	Gettinger 2015	ECRNA
Gettinger S, Horn L, Jackman D, Spigel D, Antonia S, Hellmann M, et al. Five-year follow-up of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: Results from the CA209-003 study. <i>J Clin Oncol</i> 2018;36(17):1675-84.	Gettinger 2018	ECRNA
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. <i>N Engl J Med</i> 2013;369(2):134-44.	Hamid 2013	ECRNA
Hamid O, Puzanov I, Dummer R, Schachter J, Daud A, Schadendorf D, et al. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. <i>Eur J Cancer</i> 2017;86:37-45.	Hamid 2017	ECRA
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. <i>Lancet</i> 2016;387(10027):1540-50.	Herbst 2016	ECRA

Référence	Identification	Type d'étude
Hui R, Garon EB, Goldman JW, Leigh 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. <i>Ann Oncol</i> 2017;28(4):874-81.	Hui 2017	ECRA
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. <i>Eur J Cancer</i> 2020;131:68-75.	Lala 2020	Modèle mathématique
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. <i>Ann Oncol</i> 2018;29(11):2208-13.	Long 2018	Modèle mathématique
McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, et al. Survival, durable response, and long-term safety in patients with previously treated advanced renal cell carcinoma receiving nivolumab. <i>J Clin Oncol</i> 2015;33(18):2013-20.	McDermott 2015	ECRMA
Ogungbenro K, Patel A, Duncombe R, Nuttall R, Clark J, Lorigan P. Dose rationalization of pembrolizumab and nivolumab using pharmacokinetic modeling and simulation and cost analysis. <i>Clin Pharmacol Ther</i> 2018;103(4):582-90.	Ogungbenro 2018	Modèle mathématique
Patnaik A, Kang SP, Rasco D, Papadopoulos KP, Elassaiss-Schaap J, Beeram M, et al. Phase I study of pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced solid tumors. <i>Clin Cancer Res</i> 2015;21(19):4286-93.	Patnaik 2015	ECRA
Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): A randomised, controlled, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2015;16(8):908-18.	Ribas 2015	ECRA
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. <i>JAMA</i> 2016;315(15):1600-9.	Ribas 2016	ECRMA
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. <i>Lancet</i> 2014;384(9948):1109-17.	Robert 2014	ECRA

Référence	Identification	Type d'étude
Sanlorenzo M, Vujic I, Daud A, Algazi A, Gubens M, Luna SA, et al. Pembrolizumab cutaneous adverse events and their association with disease progression. <i>JAMA Dermatol</i> 2015;151(11):1206-12.	Sanlorenzo 2015	Étude de cohorte rétrospective
Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. <i>N Engl J Med</i> 2012;366(26):2443-54.	Topalian 2012	ECRNA
Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Five-year survival and correlates among patients with advanced melanoma, renal cell carcinoma, or non-small cell lung cancer treated with nivolumab. <i>JAMA Oncol</i> 2019;5(10):1411-20	Topalian 2019	ECRNA
Xu C, Chen Y-P, Du X-J, Liu J-Q, Huang C-L, Chen L, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: Systematic review and network meta-analysis. <i>BMJ</i> 2018;363:k4226.	Xu 2018	RS et méta-analyse
Yamamoto N, Nokihara H, Yamada Y, Shibata T, Tamura Y, Seki Y, et al. Phase I study of Nivolumab, an anti-PD-1 antibody, in patients with malignant solid tumors. <i>Invest New Drugs</i> 2017;35(2):207-16.	Yamamoto 2017	ECRNA
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. <i>Ann Oncol</i> 2017;28(8):2002-8.	Zhao 2017	Modèle mathématique
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. <i>Ann Oncol</i> 2020;31(2):302-9.	Zhao 2020	Modèle mathématique

Tableau C-2 Liste des guides de pratique clinique inclus

Référence	Identification
Alberta Health Services (AHS). Systemic therapy for unresectable stage III or metastatic cutaneous melanoma. Clinical Practice Guideline CU-012 – Version 3. Edmonton, AB : AHS; 2015.	Alberta 2015
Alberta Health Services (AHS). Renal cell carcinoma. Clinical Practice Guideline GU-003 – Version 8. Edmonton, AB : AHS; 2020.	Alberta 2020
Walker S, de Léséleuc L, Butcher R. Dosing and timing of immuno-oncology drugs. CADTH Technology Review: Optimal Use 360 Report; no. 25. Ottawa, ON : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)/Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS); 2019	ACMTS 2019
Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM). Nivolumab (Opdivo ^{MD}). Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale? Rapport d'évaluation. Sherbrooke, Qc : PGTM; 2018.	PGTM - nivolumab 2018
Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM). Pembrolizumab (Keytruda ^{MC}). Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale? Rapport d'évaluation. Sherbrooke, Qc : PGTM; 2018.	PGTM – pembrolizumab 2018
National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Management of immunotherapy-related toxicities. Version 1.2020. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2020.	NCCN 2020
Brahmer JR, Govindan R, Anders RA, Antonia SJ, Sagorsky S, Davies MJ, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). J Immunother Cancer 2018;6(1):75.	Brahmer 2018

Tableau C-3 Liste des documents exclus avec les raisons d'exclusion

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
Nivolumab	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.	Analyse d'une étude déjà incluse (Topalian 2012)
Innocuité	Agrawal S, Waxman I, Lambert A, Roy A, Darbenzio R. Evaluation of the potential for QTc prolongation in patients with solid tumors receiving nivolumab. Cancer Chemother Pharmacol 2016;77(3):635-41.	Comparateur inadéquat (fréquence différente de l'indication au Canada)

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
Pharmacocinétique	Ahamadi M, Freshwater T, Prohn M, Li C, De Alwis D, De Greef R, et al. Model-Based Characterization of the Pharmacokinetics of Pembrolizumab: A Humanized Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Advanced Solid Tumors. <i>CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol</i> 2017;6(1):49-57.	Absence des résultats d'intérêt
Cancer du poumon (nivolumab)	Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2016;17(7):883-95.	Hors sujet (cancer du poumon à petites cellules)
Pharmacocinétique	Bajaj G, Feng Y, Statkevich P, Roy A. Exposure-Response Analysis of Nivolumab in Patients With Previously Treated or Untreated Advanced Melanoma. <i>J Clin Pharmacol</i> 2017;57(12):1527-33.	Devis inapproprié
Pharmacocinétique	Bajaj G, Wang X, Agrawal S, Gupta M, Roy A, Feng Y. Model-Based Population Pharmacokinetic Analysis of Nivolumab in Patients With Solid Tumors. <i>CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol</i> 2017;6(1):58-66.	Devis inapproprié
Aspects économiques	Baker JP et Jones SE. Rationalisation of chemotherapy services in the University Hospital Birmingham National Health Science Trust. <i>J Oncol Pharm Pract</i> 1998;4(1):10-4.	Absence des résultats d'intérêt
Aspects économiques	Barata PC, Alpuim Costa D, Passos Coelho JL, da Luz R. The costly war against cancer treatment: The example of metastatic renal cell carcinoma in Portugal. <i>Acta Medica Portuguesa</i> 2018;31(7-8):373-5.	Comparateur inadéquat
Analyse pharmacoéconomique	Bayle A, Besse B, Annereau M, Bonastre J. Switch to anti-programmed cell death protein 1 (anti-PD-1) fixed-dose regimen: What is the economic impact? <i>Eur J Cancer</i> 2019;113:28-31.	Contexte pharmacoéconomique différent du Québec
Efficacité et coûts	Bearz A, Berretta M, Tirelli U. Clinical Effectiveness and Cost-effectiveness of Target Therapies for Adult Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. <i>Curr Cancer Drug Targets</i> 2018;18(5):405-9.	Comparateur inadéquat
Dose fixe par rapport à dose selon le poids	Bei D, Osawa M, Uemura S, Ohno T, Gobburu J, Roy A, Hasegawa M. Benefit-risk assessment of nivolumab 240 mg flat dose relative to 3 mg/kg Q2W regimen in Japanese patients with advanced cancers. <i>Cancer Sci</i> 2019;	Population japonaise
Pharmacocinétique	Bi Y, Liu J, Furmanski B, Zhao H, Yu J, Osgood C, et al. Model-informed drug development approach supporting approval of the 4-week (Q4W) dosing schedule for nivolumab (Opdivo) across multiple indications: a regulatory perspective. <i>Ann Oncol</i> 2019;30(4):644-51.	Absence des résultats d'intérêt
Cancer du poumon	Bentea G, Sculier C, Grigoriu B, Meert AP, Durieux V, Berghmans T, Sculier JP. Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: A systematic review of the literature: Part 3: Neurological paraneoplastic syndromes, involving the central nervous system. <i>Lung Cancer</i> 2017;106:83-92.	Hors sujet
Tumeurs avancées	Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. <i>J Clin Oncol</i> 2010;28(19):3167-75.	Absence des résultats d'intérêts

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
Tumeurs avancées	Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu W-J, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. <i>N Engl J Med</i> 2012;366(26):2455-65.	Hors sujet (atezolizumab)
Mélanome (nivolumab et ipilimumab)	Callahan MK, Kluger H, Postow MA, Segal NH, Lesokhin A, Atkins MB, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Updated Survival, Response, and Safety Data in a Phase I Dose-Escalation Study. <i>J Clin Oncol</i> 2018;36(4):391-8.	Comparateur inadéquat
Lymphome de Hodgkin (pembrolizumab)	Chan TS, Luk TH, Lau JS, Khong PL, Kwong YL. Low-dose pembrolizumab for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: high efficacy with minimal toxicity. <i>Ann Hematol</i> 2017;96(4):647-51.	Pas de comparateur
Pharmacocinétique	Chatterjee MS, Elassaiss-Schaap J, Lindauer A, Turner DC, Sostelly A, Freshwater T, et al. Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Tumor Size Dynamics in Pembrolizumab-Treated Advanced Melanoma. <i>CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol</i> 2017;6(1):29-39.	Absence des résultats d'intérêt
Pharmacocinétique	Chatterjee M, Turner DC, Felip E, Lena H, Cappuzzo F, Horn L, et al. Systematic evaluation of pembrolizumab dosing in patients with advanced non-small-cell lung cancer. <i>Ann Oncol</i> 2016;27(7):1291-8.	Absence des résultats d'intérêt
Immunothérapie	Chen R, Peng P-C, Wen B, Li F-Y, Xie S, Chen G, et al. Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 Immunotherapy for Malignant Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Transl Oncol</i> 2016;9(1):32-40.	Absence des résultats d'intérêt
Carcinome tête et cou (Pembrolizumab)	Chen WC, Chu PY, Lee YT, Lu WB, Liu CY, Chang PM, Yang MH. Pembrolizumab for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma in an Asian population. <i>Medicine (Baltimore)</i> 2017;96(52):e9519.	Pas de comparateur
Carcinome rénal (nivolumab)	Choueiri TK, Fishman MN, Escudier B, McDermott DF, Drake CG, Kluger H, et al. Immunomodulatory Activity of Nivolumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma. <i>Clin Cancer Res</i> 2016;22(22):5461-71.	Comparateur inadéquat (fréquence différente de l'indication au Canada)
Carcinome tête et cou (Pembrolizumab)	Chow LQM, Haddad R, Gupta S, Mahipal A, Mehra R, Tahara M, et al. Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results From the Phase Ib KEYNOTE-012 Expansion Cohort. <i>J Clin Oncol</i> 2016;34(32):3838-45.	Pas de comparateur
Patients avec maladies auto-immunes pré-existantes	Cortellini A, Buti S, Santini D, Perrone F, Giusti R, Tiseo M, et al. Clinical Outcomes of Patients with Advanced Cancer and Pre-Existing Autoimmune Diseases Treated with Anti-Programmed Death-1 Immunotherapy: A Real-World Transverse Study. <i>Oncologist</i> 2019;24(6):e327-e37.	Comparateur inadéquat
Patients avec maladies auto-immunes pré-existantes	Danlos FX, Voisin AL, Dyevev V, Michot JM, Routier E, Taillade L, et al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. <i>Eur J Cancer</i> 2018;91:21-9.	Comparateur inadéquat
Mélanome (pembrolizumab)	Daud AI, Wolchok JD, Robert C, Hwu WJ, Weber JS, Ribas A, et al. Programmed Death-Ligand 1 Expression and Response to the Anti-Programmed Death 1 Antibody Pembrolizumab in Melanoma. <i>J Clin Oncol</i> 2016;34(34):4102-9.	Comparateur inadéquat

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
Patients avec transplantation d'organes	DeLeon TT, Salomao MA, Aqel BA, Sonbol MB, Yokoda RT, Ali AH, et al. Pilot evaluation of PD-1 inhibition in metastatic cancer patients with a history of liver transplantation: The Mayo Clinic experience. <i>J Gastrointest Oncol</i> 2018;9(6):1054-62.	Comparateur inadéquat
Pharmacocinétique	Feng Y, Wang X, Bajaj G, Agrawal S, Bello A, Lestini B, et al. Nivolumab exposure-response analyses of efficacy and safety in previously treated squamous or nonsquamous non-small cell lung cancer. <i>Clin Cancer Res</i> 2017;23(18):5394-405.	Absence des résultats d'intérêt
Cancer du poumon (pembrolizumab)	Gadgeel SM, Stevenson JP, Langer CJ, Gandhi L, Borghaei H, Patnaik A, et al. Pembrolizumab and platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer: Phase 1 cohorts from the KEYNOTE-021 study. <i>Lung Cancer</i> 2018;125:273-81.	Comparateur inadéquat
Aspects économiques	Gao L et Li SC. Modelled Economic Evaluation of Nivolumab for the Treatment of Second-Line Advanced or Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer in Australia Using Both Partition Survival and Markov Models. <i>Appl Health Econ Health Policy</i> 2019;17(3):371-80.	Comparateur inadéquat
Cancer du poumon (pembrolizumab)	Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, Carcereny E, Leighl NB, Ahn MJ, et al. Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: Results from the phase I KEYNOTE-001 study. <i>J Clin Oncol</i> 2019;37(28):2518-27.	Absence des résultats d'intérêt
Cancer du poumon (nivolumab)	Garon EB, Reinmuth N, Falchero L, Garcia YG, Hureaux J, Gore I, et al. CheckMate 384: Phase IIIb/IV trial of nivolumab (nivo) 480 mg Q4W versus 240 mg Q2W after ≤ 12 months of nivo in previously treated advanced NSCLC. <i>J Clin Oncol</i> 2019;37(8 suppl):100-.	Devis inapproprié
Cancer du poumon (pembrolizumab)	Garon E, Reck M, Rodriguez-Abreu D et al. Use of a 200-Mg fixed dose of Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). <i>J Thorac Oncol</i> 2017;12(1),S1290-S1291.	Devis inapproprié
Carcinome rénal (nivolumab)	George S, Motzer RJ, Hammers HJ, Redman BG, Kuzel TM, Tykodi SS, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated Beyond Progression: A Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Oncol</i> 2016;2(9):1179-86.	Comparateur inadéquat
Évaluation pharmacoéconomique	Goldstein DA, Gordon N, Davidescu M, Leshno M, Steuer CE, Patel N, et al. A Pharmacoeconomic Analysis of Personalized Dosing vs Fixed Dosing of Pembrolizumab in Firstline PD-L1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2017;109(11)	Contexte économique différent du Québec
Aspects économiques	Giuliani J, Albanese V, Ponturo G, Bonetti A. Economic sustainability of nivolumab at flat dose for second-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer in real life. <i>J Oncol Pharm Pract</i> 2019;25(8):2059-60.	Devis inapproprié
Mélanome (pembrolizumab)	Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. <i>Ann Oncol</i> 2019;30(4):582-8.	Comparateur inadéquat

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
Carcinome rénal (nivolumab et ipilimumab)	Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, Rini BI, McDermott DF, Lewis LD, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: The CheckMate 016 Study. <i>J Clin Oncol</i> 2017;35(34):3851-8.	Comparateur inadéquat
Pharmacocinétique	Hamuro L, Statkevich P, Bello A, Roy A, Bajaj G. Nivolumab Clearance Is Stationary in Patients With Resected Melanoma on Adjuvant Therapy: Implications of Disease Status on Time-Varying Clearance. <i>Clin Pharmacol Ther</i> 2019;106(5):1018-27.	Absence des résultats d'intérêt
Cancer du poumon (nivolumab)	Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. <i>N Engl J Med</i> 2018;378(22):2093-104.	Hors sujet (nivolumab combiné à ipilimumab non indiqué au Canada pour cancer pulmonaire)
Patients avec transplantation d'organes	Kittai AS, Oldham H, Cetnar J, Taylor M. Immune Checkpoint Inhibitors in Organ Transplant Patients. <i>J Immunother</i> 2017;40(7):277-81.	Devis inapproprié
Cancer du poumon (pembrolizumab)	Leighl NB, Hellmann MD, Hui R, Carcereny E, Felip E, Ahn MJ, et al. Pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001): 3-year results from an open-label, phase 1 study. <i>Lancet Respir Me</i> 2019;7(4):347-57.	Comparateur inadéquat
Lymphome de Hodgkin (nivolumab)	Lepik KV, Kozlov AV, Borzenkova ES, Popova MO, Moiseev IS, Darskaya EI, et al. Safety and efficacy of nivolumab applied at different dosage in the patients with relapsing hodgkin lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. <i>Cell Ther Transplant</i> 2018;7(2):28-35.	Devis inapproprié
Pharmacocinétique	Li H, Yu J, Liu C, Liu J, Subramaniam S, Zhao H, et al. Time dependent pharmacokinetics of pembrolizumab in patients with solid tumor and its correlation with best overall response. <i>J Pharmacokinet Pharmacodyn</i> 2017;44(5):403-14.	Absence des résultats d'intérêt
Carcinome tête et cou	Mehra R, Seiwert TY, Gupta S, Weiss J, Gluck I, Eder JP, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. <i>Br J Cancer</i> 2018;119(2):153-9.	Comparateur inadéquat
Aspects économiques	Meng Y, Hertel N, Ellis J, Morais E, Johnson H, Philips Z, et al. The cost-effectiveness of nivolumab monotherapy for the treatment of advanced melanoma patients in England. <i>Eur J Health Econ</i> 2018;19(8):1163-72.	Comparateur inadéquat
Patients avec maladies auto-immunes pré-existantes	Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. <i>Ann Oncol</i> 2017;28(2):368-76.	Comparateur inadéquat
Carcinome rénal	Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase II trial. <i>J Clin Oncol</i> 2015;33(13):1430-7.	Comparateur inadéquat (fréquence différente de l'indication au Canada)
Aspects économiques	Mukherjee S, Ibrahim S, Machiorlatti M, Roman D, Saleem R, Hassan A, et al. Personalized Dosing Versus Fixed Dosing of Immune Checkpoint Inhibitors: A Cost Analysis Study. <i>Am J Ther</i> 2018;25(6):e767-8.	Devis inapproprié
Cancer du poumon	Nosaki K, Saka H, Hosomi Y, Baas P, de Castro G, Reck M, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive	Comparateur inadéquat

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
	advanced non-small-cell lung cancer: Pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies. <i>Lung Cancer</i> 2019;135:188-95.	
Mélanome	Pasquali SH, Andreas V.; Chiarion Sileni, Vanna; Rossi, Riccardo Carlo; Mocellin, Simone. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2018;(2)	Comparateur inadéquat
Mélanome	Petrella TM, Robert C, Richtig E, Miller WH J., Masucci GV, Walpole E, et al. Patient-reported outcomes in KEYNOTE-006, a randomised study of pembrolizumab versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. <i>Eur J Cancer</i> 2017;86:115-24.	Comparateur inadéquat
Mélanome	Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. <i>N Engl J Med</i> 2015;372(26):2521-32.	Comparateur inadéquat
Mélanome	Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, Adhikari C, Bierman C, van de Wiel BA, et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): A multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. <i>Lancet Oncol</i> 2019;20(7):948-60.	Comparateur inadéquat
Mélanome (pembrolizumab)	Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). <i>Lancet</i> 2017;390(10105):1853-62.	Comparateur inadéquat
Mélanome	Schadendorf D, Dummer R, Hauschild A, Robert C, Hamid O, Daud A, et al. Health-related quality of life in the randomised KEYNOTE-002 study of pembrolizumab versus chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. <i>Eur J Cancer</i> 2016;67:46-54.	Absence des résultats d'intérêt
Carcinome urothélial	Sharma P, Siefker-Radtke A, de Braud F, Basso U, Calvo E, Bono P, et al. Nivolumab alone and with ipilimumab in previously treated metastatic urothelial carcinoma: CheckMate 032 nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg expansion cohort results. <i>J Clin Oncol</i> 2019;37(19):1608-16.	Comparateur inadéquat
Cancer du poumon (pembrolizumab)	Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, Veruttipong D, Goldman JW, Formenti SC, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2017;18(7):895-903.	Comparateur inadéquat
Tumeurs solides (pembrolizumab)	Shimizu T, Seto T, Hirai F, Takenoyama M, Nosaki K, Tsurutani J, et al. Phase 1 study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in Japanese patients with advanced solid tumors. <i>Invest New Drugs</i> 2016;34(3):347-54.	Comparateur inadéquat
Aspects économiques	Smare C, Lakhdari K, Doan J, Posnett J, Johal S. Evaluating Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling Approaches for Use in Cost-Effectiveness Analysis: Estimating and Comparing Survival Outcomes. <i>PharmacoEconomics</i> 2019;	Comparateur inadéquat
Pharmacocinétique	Wang X, Feng Y, Bajaj G, Gupta M, Agrawal S, Yang A, et al. Quantitative characterization of the exposure-response relationship for cancer immunotherapy: A case study of nivolumab in patients with advanced	Absence des résultats d'intérêt

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
	melanoma. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2017;6(1):40-8.	
Cancer du poumon	Yoo SH, Keam B, Kim M, Kim SH, Kim YJ, Kim TM, et al. Low-dose nivolumab can be effective in non-small cell lung cancer: Alternative option for financial toxicity. ESMO Open 2018;3(5)	Comparateur inadéquat
Pharmacocinétique	Zhang J, Sanghavi K, Shen J, Zhao X, Feng Y, Statkevich P, et al. Population Pharmacokinetics of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Malignancies. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2019;	Comparateur inadéquat
Général	Anon. Clinical Trials of PD-1 and PD-L1 inhibitors in NSCLC. Clin Adv Hematol Oncol 2014;12(1 Suppl 1):14-6.	Devis inapproprié
Cancer du poumon	Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicolson M, Paz-Ares L, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. Ann Oncol 2014;25(8):1475-84.	Absence de méthodologie
Lymphome de Hodgkin	Bröckelmann PJ, Eichenauer DA, Jakob T, Follmann M, Engert A, Skoetz N. Hodgkin Lymphoma in Adults. Dtsch Arztebl Int 2018;115(31-32):535-40.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Lymphome de Hodgkin	Follows GA, Ardeschna KM, Barrington SF, Culligan DJ, Hoskin PJ, Linch D, et al. Guidelines for the first line management of classical Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2014;166(1):34-49.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Gestion des toxicités de l'immunothérapie	Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(suppl 4):iv119-iv42.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Carcinome rénal	Marszalek M. First-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: current standard of care. memo - Magazine of European Medical Oncology 2019;12	Absence de méthodologie
Lymphome de Hodgkin	McKay P, Fielding P, Gallop-Evans E, Hall GW, Lambert J, Leach M, et al. Guidelines for the investigation and management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2016;172(1):32-43.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Évaluation d'une masse au cou	Pynnonen MA, Gillespie MB, Roman B, Rosenfeld RM, Tunkel DE, Bontempo L, et al. Clinical Practice Guideline: Evaluation of the Neck Mass in Adults. Otolaryngol Head Neck Surg 2017;157(2_suppl):S1-S30.	Hors sujet
Cancer tête et cou	Szturz P, Bossi P, Vermorken JB. Systemic treatment in elderly head and neck cancer patients: Recommendations for clinical practice. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2019;27(2):142-50.	Devis inapproprié (pas un GPC, absence de méthodologie)
Carcinome rénal	Thana M et Wood LA. What Do International Guidelines Say About First-line Therapy for Clear-cell Metastatic Renal Cell Carcinoma? Eur Urol Focus 2020;6(1):48-52.	Devis inapproprié (pas un GPC, absence de méthodologie)
Cancer tête et cou	Wierzbicka M et Napierała J. Updated National Comprehensive Cancer Network guidelines for treatment of head and neck cancers 2010-2017. Otolaryngol Pol 2017;71(6):1-6.	N'est pas un GPC. Publication plus récente (2019) disponible.
Carcinome hépatocellulaire	Alberta Health Services. Hepatocellular carcinoma	Absence de recommandations de

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
		doses ou pour les populations particulières
Lymphome de Hodgkin	Alberta Health Services. Lymphoma	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Carcinome rénal	Bensalah K, Albiges L, Bernhard JC, Bigot P, Bodin T, Boissier R, et al. French ccAFU guidelines - Update 2018-2020: Management of kidney cancer. Prog Urol 2018;28 Suppl 1:R5-R33.	Absence de méthodologie
Lymphome de Hodgkin	Boyiadzis M, Bishop MR, Abonour R, Anderson KC, Ansell SM, Avigan D, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of hematologic malignancies: multiple myeloma, lymphoma, and acute leukemia. J Immunother Cancer 2016;4:90-.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Gestion des toxicités de l'immunothérapie	Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2018;36(17):1714-68.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Lymphome de Hodgkin	ACMTS. Immune Checkpoint Inhibitors for Classical Hodgkin Lymphoma in Brentuximab Vedotin-naïve Patients: A Review of Clinical Effectiveness, Cost Effectiveness, and Guidelines. 2019.	N'est pas un GPC
Immunothérapie	ACMTS. Cancer Immunotherapy After Adjuvant Immunotherapy: Clinical Effectiveness and Guidelines. 2019.	N'est pas un GPC
Mélanome	Cancer Care Manitoba. Consensus Recommendations for Management of Malignant Melanoma. 2016	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Lymphome de Hodgkin	Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018;29(Suppl 4):iv19-iv29.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Cancer du poumon	Cancer Care Ontario. Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. 2016	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Carcinome rénal	Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol 2019;30(5):706-20.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Carcinome rénal	European Association of Urology. Renal Cell Carcinoma. 2019. Disponible : https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Cancer du poumon	Gubens MA et Davies M. NCCN Guidelines Updates: New Immunotherapy Strategies for Improving Outcomes in Non-Small Cell Lung Cancer. J Natl Compr Canc Netw 2019;17(5.5):574-8.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Cancer du poumon	Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S Jr, Brahmer J, Ellis PM, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2017;35(30):3484-515.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
Carcinome rénal	Hotte S, Brown J, Canil C, Emmenegger C, Walker-Dilks E, Winquist E. The Use of Targeted Therapies in Patients with Inoperable Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Cancer: Updated Guideline. Cancer Care Ontario. 2017	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Lymphome de Hodgkin	Hutchings M, Ladetto M, Buske C, de Nully Brown P, Ferreri AJM, Pfreundschuh M, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: management of 'ultra-high-risk' patients. Ann Oncol 2018;29(8):1687-700.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Lymphome de Hodgkin	INESSS. Algorithme en lymphome de Hodgkin. 2016	N'est pas un GPC
Patients avec maladies auto-immunes pré-existantes	Kennedy LC, Bhatia S, Thompson JA, Grivas P. Preexisting Autoimmune Disease: Implications for Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Solid Tumors. J Natl Compr Canc Netw 2019;17(6):750-7.	N'est pas un GPC
Cancer du poumon	Kris MG, Gaspar LE, Chaff JE, Kennedy EB, Azzoli CG, Ellis PM, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2017;35(25):2960-74.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Carcinome hépatocellulaire	Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2018;68(2):723-50.	N'est pas un GPC
Mélanome	Melanoma Institute Australia. Immunotherapy for melanoma. 2019	Absence de méthodologie
Mélanome	Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U, Committee tEG. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol 2019;30(12):1884-901.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Carcinome hépatique	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Hepatobiliary Cancers. Version 4.2019. 2019	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Lymphome de Hodgkin	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Hodgkin Lymphoma. Version 1.2020. 2020	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Mélanome	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Hepatobiliary Cancers. Version 1.2020. 2019	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Cancer du poumon	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2020. 2019	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Carcinome rénal	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Kidney Cancer. Version 2.2020. 2019	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Cancer tête et cou	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Head and Neck Cancers. Version 3.2019. 2019	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
Mélanome	National Cancer Control Programme (NCCP). Systemic anti-cancer therapy of patients with metastatic melanoma. Evidence into Practice – a rapid review. Juin 2019.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Cancer du poumon	National Cancer Control Programme (NCCP). Diagnosis, staging and treatment of patients with lung cancer. National Clinical Guideline No.16. Novembre 2017.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Carcinome rénal	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance. 2019	N'est pas un GPC
Mélanome	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for adjuvant treatment of completely resected melanoma with lymph node involvement or metastatic disease. Technology appraisal guidance. 2019	N'est pas un GPC
Mélanome	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected melanoma with high risk of recurrence. Technology appraisal guidance. 2018.	N'est pas un GPC
Lymphome de Hodgkin	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. Technology appraisal guidance. 2018.	N'est pas un GPC
Cancer du poumon	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for untreated PDL1-positive metastatic non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance. 2018.	N'est pas un GPC
Carcinome urothélial	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive locally advanced or metastatic urothelial cancer when cisplatin is unsuitable. Technology appraisal guidance. 2018.	N'est pas un GPC
Carcinome urothélial	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for treating locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-containing chemotherapy. Technology appraisal guidance. 2018.	N'est pas un GPC
Cancer tête et cou	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for treating squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-based chemotherapy. Technology appraisal guidance. 2017.	N'est pas un GPC
Cancer du poumon	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for previously treated non-squamous non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance. 2017.	N'est pas un GPC
Cancer du poumon	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for previously treated squamous non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance. 2017.	N'est pas un GPC
Lymphome de Hodgkin	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. Technology appraisal guidance. 2017.	N'est pas un GPC
Cancer du poumon	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after chemotherapy. Technology appraisal guidance. 2017.	N'est pas un GPC

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
Carcinome rénal	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance. 2016.	N'est pas un GPC
Mélanome	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma. Technology appraisal guidance. 2016.	N'est pas un GPC
Mélanome	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma. Technology appraisal guidance. 2016.	N'est pas un GPC
Mélanome	Petrella TM, Baetz TD, Fletcher GG, Knight G, McWhirter E, Rajagopal S, et al. Systemic Adjuvant Therapy for Adult Patients at High Risk for Recurrent Melanoma. A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO). Guideline 8-1 version 5. 2019.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Cancer du poumon	Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Carcinome rénal	Reaume MN, Basappa NS, Wood L, Kapoor A, Bjarnason GA, Blais N, et al. Management of advanced kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum (CKCF) consensus update 2017. Can Urol Assoc J 2017;11(10):310-20.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Carcinome rénal	Rini BI, McDermott DF, Hammers H, Bro W, Bukowski RM, Faba B, et al. Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of renal cell carcinoma. J Immunother Cancer 2016;4:81-.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Mélanome	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Cutaneous melanoma: A national clinical guideline. 2017.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Mélanome	Sullivan RJ, Atkins MB, Kirkwood JM, Agarwala SS, Clark JI, Ernstoff MS, et al. An update on the Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumor immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma: version 2.0. J Immunother Cancer 2018;6(1):44-.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Mélanome	Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol 2019;80(1):208-50.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Gestion des toxicités de l'immunothérapie	Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019. J Natl Compr Canc Netw 2019;17(3):255-89.	Version plus récente disponible déjà incluse
Carcinome hépatocellulaire	Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet J, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018;29(Suppl 4):iv238-55.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Cancer du poumon	Wu YL, Planchard D, Lu S, Sun H, Yamamoto N, Kim DW, et al. Pan-Asian adapted Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: A CSCO-ESMO	S'adresse à population asiatique

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
	initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS. Ann Oncol 2019;30(2):171-210.	
Cancer du poumon	Akamatsu H, Ninomiya K, Kenmotsu H, Morise M, Daga H, Goto Y, et al. The Japanese Lung Cancer Society Guideline for non-small cell lung cancer, stage IV. Int J Clin Oncol 2019;24(7):731-70.	S'adresse à population asiatique
Mélanome	Société française de dermatologie (SFD). Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV. Recommandations et référentiels. 2017.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières
Mélanome	Guillot B, Dupuy A, Pracht M, Jeudy G, Hindie E, Desmedt E, et al. Actualisation des données concernant le mélanome stade III : nouvelles recommandations du groupe français de cancérologie cutanée. Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2019;146(3):204-14.	Absence de recommandations de doses ou pour les populations particulières

ANNEXE D

Évaluation de la qualité méthodologique des documents

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

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

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

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

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

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

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

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

Tableau D-3a Évaluation des guides de pratique clinique - Grille AGREE-II détaillée

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

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

Tableau D-3b Évaluation des guides de pratique clinique - Grille AGREE-II détaillée (suite)

	PGTM – nivolumab 2018		PGTM – pembrolizumab 2018		Brahmer 2018	
	1	2	1	2	1	2
Évaluateurs						
1. Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement.	2	5	2	5	5	7
2. La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement.	7	7	7	7	7	7
3. La population à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement.	7	7	7	7	7	5
4. Le groupe de travail ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés.	7	7	7	7	6	6
5. Les opinions et les préférences de la population cible ont été identifiées.	1	1	1	1	1	1
6. Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis.	1	1	1	1	7	7
7. Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher les preuves scientifiques.	7	6	7	6	7	7

	PGTM – nivolumab 2018		PGTM – pembrolizumab 2018		Brahmer 2018	
	1	2	1	2	1	2
Évaluateurs						
8. Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits.	7	7	7	7	7	7
9. Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies.	6	2	6	2	3	1
10. Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites.	1	3	1	3	3	3
11. Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en termes de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations.	7	7	7	7	3	7
12. Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent.	7	7	7	7	6	7
13. La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication.	4	5	4	5	4	1
14. Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite.	2	1	2	1	1	3
15. Les recommandations sont précises et sans ambiguïté.	6	7	6	7	5	7
16. Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées.	7	7	7	7	7	7
17. Les recommandations clés sont facilement identifiables.	7	7	7	7	3	5
18. La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles.	1	1	1	1	1	1
19. La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique.	3	1	3	1	3	3
20. Les répercussions potentielles sur les ressources de l'application des recommandations ont été examinées.	6	7	6	7	1	1
21. La RPC propose des critères de suivi et de vérification.	1	1	1	1	1	1
22. Le point de vue des organismes de financement n'a pas influencé le contenu de la RPC.	1	1	1	1	7	7
23. Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés.	3	1	3	1	7	4
Score total (/161)	101	99	101	99	102	105
Qualité générale du guide (1 à 7)	6	6	6	6	5	6
Recommandation de l'utilisation du guide	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI

Tableau D-4a Évaluation des guides de pratique clinique - Sommaire de la grille AGREE-II

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

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

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

* Score total évaluateurs 1 et 2.

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

† Score moyen corrigé (%).

ANNEXE E

Tableaux d'extractions des informations provenant des études retenues

Tableau E-1a Efficacité et innocuité du nivolumab selon différentes doses (0,1 à 10 mg/kg toutes les 2 semaines)

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

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats				
						Nivolumab 1 mg/kg	Nivolumab 3 mg/kg (comparateur)	Nivolumab 10 mg/kg	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
									(1 mg/kg vs 3 mg/kg)	(10 mg/kg vs 3 mg/kg)
McDermott, 2015, États-Unis (2008- 2012) (étude de suivi des patients inclus dans l'étude de Topalian 2012)			n=34 (analyse des patients avec cancer rénal) Nivolumab 1 mg/kg (n=18) Nivolumab 10 mg/kg (n=16)		Taux de réponse objective ³ Survie sans progression médiane (mois) (IC à 95%) ³ Taux d'effets indésirables liés au traitement (≥ 3%) ^{2,4} - Tous grades - Grade 3 ou 4	5/18 (28%) 4,7 (1,9-10,9) 15/18 (83%) 2/18 (11%)	n.d. n.d. n.d. n.d.	5/16 (31%) 8,0 (1,7-14,0) 14/16 (88%) 2/16 (25%)	p=0,825* (1 mg/kg vs 10 mg/kg) n.d. p=0,7304* (1 mg/kg vs 10 mg/kg) p=0,9002* (1 mg/kg vs 10 mg/kg)	
Gettinger, 2015, États-Unis (2008 –2012) (étude de suivi des patients CPNPC inclus dans l'étude de Topalian 2012)			n=129 (analyse des patients avec CPNPC) 1 mg/kg (n=33) 3 mg/kg (n=37) 10 mg/kg (n=59)		Taux d'effets indésirables liés au traitement (≥ 3%) ^{2,4} - Tous grades - Grade 3 ou 4 Durée de réponse (mois) Taux de réponse objective	21/33 (64%) 5/33 (15%) 14,7 1/33 (3%)	25/37 (68%) 5/37 (14%) 17,0 9/37(24%)	45/59 (76%) 8/59 (14%) 19,1 12/59 (20%)	p=0,7305* p=0,8450* n.d. p=0,0425	p=0,3697* p=0,9949* n.d. p=0,6446
Gettinger, 2018, États-Unis (2008- 2016) (étude de suivi des patients inclus dans l'étude de Topalian 2012)					Taux de survie globale à 5 ans (IC à 95%)	13% (4 à 27)	26% (12-43)	11% (4 à 21)	n.d.	n.d.

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; ECRNA : Étude comparative à répartition non aléatoire; NE : non évaluable; n.d. : non disponible.

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

Tableau E-1b Efficacité et innocuité du nivolumab selon différentes doses (0,1 à 10 mg/kg toutes les 2 semaines) (suite)

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats				
						1 mg/kg	3 mg/kg (comparateur)	10 mg/kg	Effet (IC à 95 %) Valeur de p (1 mg/kg vs 3 mg/kg)	Effet (IC à 95 %) Valeur de p (10 mg/kg vs 3 mg/kg)
El-Khoueiry, 2017, International (2012- 2016)	ECRNA (Essai de phase II multi-centrique, sans insu) 7 sites (phase d'escalade) et 39 sites (phase d'expansion)	Types de cancer : - Carcinome hépatocellulaire avancé confirmé (non prédisposé à chirurgie curative ou traitement localisé) avec ou sans VHB ou VHC Âge médian (étendue) : 62 ans (55-69) (phase d'escalade de dose) 64 ans (56-70) (phase d'expansion) Sexe : 12F/36M (phase d'escalade de dose) 43F/171M (phase d'expansion)	n=262 (répartis : n=48 (phase d'escalade de dose 0,1 mg/kg (n=6) 0,3 mg/kg (n=9) 1 mg/kg (n=10) 3 mg/kg (n=10) 10 mg/kg (n=13) et n=214 (phase d'expansion de dose, sans répartition selon les doses)	Traitement : Nivolumab IV toutes les 2 semaines - Escalade de dose selon un design 3+3 - Patients traités jusqu'à une réponse complète confirmée ou progression de la maladie ou toxicité inacceptable. - Poursuite du traitement permise après progression initiale (à la discrétion des investigateurs)	Taux d'effets indésirables sérieux liés au traitement ¹ - Tous grades - Grade 3 ou 4	0/10 (0%) 0/10 (0%)	0/10 (0%) 1/10(10%)	1/13 (8%) 1/13 (8%)	n.d. p=1*	p=1* p=1*

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

Tableau E-1c Efficacité et innocuité du nivolumab selon différentes doses (0,1 à 10 mg/kg toutes les 2 semaines) (suite)

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats				
						1 mg/kg	3 mg/kg (comparateur)	20 mg/kg	Effet (IC à 95 %) Valeur de p	
									(1 mg/kg vs 3 mg/kg)	(20 mg/kg vs 3 mg/kg)
Yamamoto 2017, Japon (2008- 2010)	ECRNA (étude d'escalade dose, sans insu) 1 seul site	Âge médian (étendue) : 61 ans (34-74) Sexe : 7F/10M Types de cancer : - Adénocarcinome du poumon (n=5) - Mélanome (n=4) - Autres cancers (rectal, thymique, esophagien, colon, thyroïde) (n=8)	n=17 Nb de patients par groupe : - 1 mg/kg (n=3) - 3 mg/kg (n=5) - 10 mg/kg (n=6) - 20 mg/kg (n=3)	Traitement : Nivolumab IV toutes les 2 semaines - Dose de 1, 3, 10 ou 20 mg/kg - Patients traités jusqu'à 24 mois, à moins de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable - Paramètres d'efficacité mesurés à l'aide des critères RECIST version 1.0 - Effets indésirables mesurés avec NCI-CTCAE ver.3. - Toxicités limitant la dose mesurées durant la période de 7 semaines après la 1re dose de nivolumab. - Concentrations sériques de nivolumab prélevées avant la dose, avant la fin de l'infusion et à 2h et 8h post-dose, aux jours 2, 3, 4, 8, 15, 22, et à la fin de l'étude.	Taux de réponse objective (y compris réponses complètes et réponses partielles) Taux d'effets indésirables - Tous grades - Grade 3 ou 4	1/3 (33%) 3/3 (100%) 0/3 (0%)	1/5 (20%) 5/5 (100%) 1/5 (20%)	0/3 (0%) 3/3 (100%) 1/3 (33%)	p=1* n.d. p=1*	p=1* n.d. p=1*

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; ECRNA : Étude comparative à répartition non aléatoire; NCI-CTCAE : National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.d. : non disponible.

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

Tableau E-2 Efficacité et innocuité du nivolumab à dose fixe (240 mg) comparativement à dose standard (3 mg/kg) toutes les 2 semaines

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

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; RRI : risque relatif instantané; n.d. : donnée non disponible.

Tableau E-3 Efficacité et innocuité du nivolumab à intervalle prolongé (480 mg toutes les 4 semaines) comparativement à l'intervalle standard (3 mg/kg toutes les 2 semaines)

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						480 mg q4sem	3 mg/kg q2sem (comparateur)	Effet (IC à 95 %)
Long, 2018, Australie, États-Unis, France (n.d.)	Étude de modélisation (à partir de données d'études cliniques publiées)	Poids : médiane 76,2 kg (34,1 à 180 kg) Types de cancer : - Mélanome - CPNPC - Cancer du poumon à petites cellules - Carcinome rénal - Lymphome de Hodgkin classique - cancer urothélial - carcinome tête et cou - cancer gastrique - cancer colorectal - carcinome hépatocellulaire	n= 3817	Traitement : Nivolumab - 3 mg/kg toutes les 2 semaines - 480 mg toutes les 4 semaines - 240 mg toutes les 2 semaines Données cliniques d'innocuité avec 480 mg toutes les 4 semaines disponibles pour 61 patients (études de phase III) Effets indésirables notés avec échelle NCI-CTCAE v 4.0	Effets indésirables liés au traitement <70 kg ≥70 to <90 kg ≥90 kg Effets indésirables sérieux liés au traitement <70 kg ≥70 to <90 kg ≥90 kg Effets indésirables liés au traitement ayant mené à cessation du traitement <70 kg ≥70 to <90 kg ≥90 kg	9/61 (14,8%) 1/15 (6,7%) 6/30 (20%) 2/16 (12,5%) 1/61 (1,6%) 0/15 (0%) 1/30 (3,3%) 0/16 (0%) 0/61 (0%) 0/15 (0%) 0/30 (0%) 0/16 (0%)	747/1030 (72,5%) n.d. n.d. n.d. 96/1030 (9,3%) n.d. n.d. n.d. 54/1030 (5,2%) - - -	p < 0.0001* n.d. n.d. n.d. p=0,081* n.d. n.d. n.d. p=0,184* n.d. n.d. n.d.
Zhao, 2020, États-Unis (n.d.)	Étude de modélisation (données simulées à partir de données d'études cliniques publiées)	Poids : 34-180 kg (médiane 77 kg) Types de cancer : - mélanome - CPNPC - carcinome rénal - carcinome tête et cou - carcinome urothélial - LHc	n= 3203 (n=2560 pour analyse d'innocuité; n=3194 pour analyses d'efficacité)	Nivolumab à 240 mg IV toutes les 2 semaines Nivolumab à 3 mg/kg IV toutes les 2 semaines Nivolumab à 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines	Proportion de patients avec effets indésirables liés à l'immunité grade ≥ 2 -mélanome -CPNPC (épidermoïde) -CPNPC (non épidermoïde) -carcinome rénal -carcinome tête et cou -carcinome urothélial -LHc Proportion de patients avec effets indésirables de grade ≥ 3 -mélanome -CPNPC (épidermoïde) -CPNPC (non épidermoïde) -carcinome rénal -carcinome tête et cou -carcinome urothélial -LHc	32% 28% 30% 43% 20% 37% 35% 57% 69% 61% 65% 66% 72% 31%	29% 25% 26% 38% 17% 33% 31% 56% 68% 60% 63% 65% 71% 30%	n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d.

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						480 mg q4sem	3 mg/kg q2sem (comparateur)	Effet (IC à 95 %)
					Proportion de patients avec effets indésirables menant à l'arrêt du traitement ou au décès			
					-mélanome	29%	26%	n.d.
					-CPNPC (épidermoïde)	47%	44%	n.d.
					-CPNPC (non épidermoïde)	42%	38%	n.d.
					-carcinome rénal	28%	26%	n.d.
					-carcinome tête et cou	44%	41%	n.d.
					-carcinome urothélial	46%	44%	n.d.
					-LHc	6%	6%	n.d.
					Survie globale comparativement au bras de contrôle (des études cliniques utilisées selon l'indication) (RRI)			
					-mélanome	0,34	0,36	n.d.
					-CPNPC (épidermoïde)	0,63	0,59	n.d.
					-CPNPC (non épidermoïde)	0,75	0,74	n.d.
					-carcinome rénal	0,76	0,73	n.d.

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

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

Tableau E-4a Efficacité et innocuité du pembrolizumab selon différentes doses (2 à 10 mg/kg toutes les 3 semaines) (Étude KEYNOTE-001 – patients avec cancers avancés)

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						2 mg/kg q3 semaines (comparateur)	10 mg/kg q3 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Patnaik, 2015, États-Unis (2011-2013)	ECRA (2 sites) (étude à devis ouvert, escalade de dose et cohortes d'expansion)	Types de cancer : - Tumeurs solides avancées, avec progression de la maladie, intolérance ou non éligibilité à une thérapie standard Âge médian (étendue) : 66 ans (33-87) Sexe : 7F/23M	n=32 (2 patients non pas reçu de traitement) Plusieurs types de cancers, entre autres (partie A-2, n=13) : -mélanome (n=5) -CPNPC (n=1)	Traitement : Parties A et A-1 - Pembrolizumab 1 mg/kg toutes les 2 semaines (n=4) - Pembrolizumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines (n=3) - Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines (n=10) Partie A-2 - Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines (n=7) - Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines (n=6) - Effets indésirables notés avec échelle NCI-CTCAE v 4.0	Taux d'effets indésirables liés au traitement Taux de réponse objective (incluant réponses complète ou partielle)	7/7 (100%) 2/7 (29%)	4/6 (67%) 1/6 (17%)	p=0,192 [†] p=1 [†]

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; ECRA : Étude comparative à répartition aléatoire; NCI-CTCAE : National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Tableau E-4b Efficacité et innocuité du pembrolizumab selon différentes doses (2 à 10 mg/kg toutes les 3 semaines) (Étude KEYNOTE-001 – patients avec CPNPC)

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						2 mg/kg q3 semaines (comparateur)	10 mg/kg q3 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Garon, 2015, International (2012-2014) (phase d'expansion de l'étude de Patnaik 2015 pour patients avec CPNPC avancé) Suivi médian : 10,9 mois	ECRNA (phase d'expansion, sans insu) Multicentrique	Type de cancer : - CPNPC localement avancé ou métastatique Âge médian (étendue) : 64 ans (28-93) Sexe : 234F/261M	n= 495	Traitement : - Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines (n=6) - Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines (n=287) - Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines (n=202) Traitement poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable ou la perte du consentement - Réponse évaluée avec les critères RECIST version 1.1 - Effets indésirables notés avec échelle NCI-CTCAE v 4.0	Taux d'effets indésirables liés au traitement - Fatigue - Prurit - Diminution de l'appétit - Rash - Arthralgie - Hypothyroïdie - Pneumonites Taux de réponse objective	0/6 (0%)	62/287 (22%)	p=0,416*
						1/6 (16,7%)	31/287 (11%)	
Hui, 2017 International (2013-2015) (étude des patients avec CPNPC métastatique naïfs au traitement de l'étude de Garon 2015) Suivi médian : 22,2 mois	ECRA		n=101 (patients inclus aussi dans Garon 2015)	- Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines (n=6) - Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines (n=49) - Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines (n=46)	Taux de réponse objective (incluant réponses complète ou partielle) Taux d'effets indésirables liés au traitement - Tous grade - Grade 3 ou 4 Taux d'effets indésirables liés à l'immunité - Tous grade	2/6 (33%)	13/49 (26%)	p=0,715*
						5/6 (83%)	42/49 (86%)	p=0,883*
						0/6 (0%)	9/49 (18%)	p=0,483*
						1/6 (17%)	12/49 (25%)	p=0,684*

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; ECRNA : Étude comparative à répartition non aléatoire; NCI-CTCAE : National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Tableau E-4c Efficacité et innocuité du pembrolizumab selon différentes doses (2 à 10 mg/kg toutes les 3 semaines) (Étude KEYNOTE-001 – patients avec mélanome)

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						2 mg/kg q3 semaines (comparateur)	10 mg/kg q3 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Hamid, 2013 International (2011-2012) <i>(étude des patients avec mélanome au stade avancé)</i> Suivi médian : 11 mois	ECRNA (sans insu)	Type de cancer : - Mélanome métastatique ou localement avancé non résecable Âge moyen (étendue) : 60 ans (25-94) Sexe : 79M/56F	n=135	- Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines (n=57)	Taux de réponse objective confirmée (RECIST) - sans traitement préalable à l'ipilimumab	5/20 (25%)	12/45 (27%)	p=0,8883*
				- Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines (n=22)	- traitement préalable à l'ipilimumab	5/20 (25%)	5/19 (26%)	p=0,925
				- Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines (n=56)	- traitement préalable à l'ipilimumab	n.d.	7/26 (27%)	n.d.
					Taux de réponse objective confirmée (irCR) - sans traitement préalable à l'ipilimumab	3/22 (14%)	15/56 (27%)	p=0,245*
					- traitement préalable à l'ipilimumab	3/22 (14%)	8/24 (33%)	p=0,142
					Durée de réponse (temps de la première réponse jusqu'à progression) (mois) avec ou sans traitement préalable à l'ipilimumab	n.d.	7/32 (22%)	n.d.
	Taux d'effets indésirables liés au traitement - Tous grades - grade 3 ou 4	2,1-5,5	2,6-8.3	n.d.				
		14/22 (64%) 2/22 (9%)	41/56 (73%) 2/56 (4%)	p=0,437* p=0,334*				

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						2 mg/kg q3 semaines (comparateur)	10 mg/kg q3 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Robert, 2014, International (2012-2014) Suivi médian : 8 mois (au moment des analyses)	ECRA (phase 1 sans insu) Multicentrique (15 sites dans 4 pays)	Type de cancer : - Mélanome avancé ayant progressé après l'ipilimumab et après traitement préalable avec un inhibiteur BRAF et/ou MEK. Âge moyen (étendue) : pembrolizumab 2 mg/kg: 57 ans (18-88) pembrolizumab 10 mg/kg: 61 ans (27-86) Sexe : pembrolizumab 2 mg/kg: 41F/48M pembrolizumab 10 mg/kg: 27F/57M	n= 173	Traitement : Pembrolizumab - 2 mg/kg toutes les 3 semaines (n=91 randomisés, 89 traités) - 10 mg/kg toutes les 3 semaines (n=87 randomisés, 84 traités) Taux de réponse globale mesurée avec RECIST 1.1 et par irRC.	Taux de réponse globale (IC 95%) - RECIST - irRC Taux de survie sans progression à 24 semaines (IC 95%) - RECIST - irRC Survie sans progression médiane (semaines, IC 95%) - RECIST - irRC Taux d'effets indésirables liés au traitement - Tous grades - Tous grades, menant à l'arrêt du traitement - grade 3 ou 4 - grade 3 ou 4, menant à l'arrêt du traitement - sérieux Taux d'effets indésirables liés à l'immunité - tous grades - grade 3 ou 4 - sérieux - menant à l'arrêt du traitement	26% (17-37) 27% (18-37) 45% (34-55) 57%(46-67) 22 (12-36) 31 (22-48) 73/89 (82%) 5/89 (6%) 13/89 (15%) 2/89(2%) 7/89 (8%) 14/89 (16%) 1/89(1%) 3/89 (3%) 3/89 (3%)	26% (17-38) 32% (22-43) 37% (27-48) 57% (45-67) 14 (12-24) 35 (24-NA) 69/84 (82%) 1/84 (1%) 7/84 (8%) 1/84 (1%) 11/84 (13%) 2/84 (2%) 1/84 (1%) 1/84 (1%)	Différence: 0 % (-14, 13); p=0,96 Différence -5% (-19; 8); p=0,46 n.d. n.d. n.d. n.d. p=0,984* p=0,153* p=0,206* p=0,601* p=0,074* p=0,6231* p=0,537* p=0,363* p=0,363*

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						2 mg/kg q3 semaines (comparateur)	10 mg/kg q3 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Ribas, 2016, International (2011-2014) Suivi médian : 15 mois	ECRNA	Type de cancer : -Mélanome avancé	n=655 (inclut les 173 de Robert 2014 et 135 de Hamid 2013)	Traitement : Pembrolizumab - 2 mg/kg toutes les 3 semaines (n=162) - 10 mg/kg toutes les 3 semaines (n=313) - 10 mg/kg toutes les 2 semaines (n=180)	Taux de réponse objective - préalablement traités à l'ipilimumab - naïfs à l'ipilimumab Survie sans progression médiane (mois, IC 95%) - préalablement traités à l'ipilimumab - naïfs à l'ipilimumab Survie globale médiane (mois, IC 95%) - préalablement traités à l'ipilimumab - naïfs à l'ipilimumab Taux de survie sans progression à 12 mois (% , IC 95%) - préalablement traités à l'ipilimumab - naïfs à l'ipilimumab Taux de survie globale à 12 mois (% , IC 95%) - préalablement traités à l'ipilimumab - naïfs à l'ipilimumab	45/143 (32%) 22/79 (28%) 16/45 (36%) 5 (3-8) 5 (3-14) 18 (11-NA) NA (14-NA) 33% (23-43) 38% (24-51) 60% (49-69) 72% (57-82)	86/272 (32%) 21/76 (28%) 18/47 (38%) 3 (3-6) 4 (3-10) 19 (11-25) NA (10-NA) 30% (20-40) 29% (17-42) 58% (47-68) 64% (49-75)	p=0,975* Différence 0,22% (-14;14) p=1 Différence - 2,74% (-22;-17) p=0,8 n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d.

ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; ECRNA : essai clinique à répartition non aléatoire; irRC: immune-related response criteria; NA : valeur non atteinte; NCI-CTCAE : National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.d. : donnée non disponible.

† Valeur de p calculée à partir de <https://www.scistat.com/statisticaltests/fisher.php> *Valeur de p calculée à partir de https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php.

**Tableau E-4d Efficacité et innocuité du pembrolizumab selon différentes doses (2 à 10 mg/kg toutes les 3 semaines)
(Étude KEYNOTE-002)**

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude (nb étab.)	Caractéristiques des participants	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						2 mg/kg q3sem (comparateur)	10 mg/kg q3sem	Effet (IC à 95 %)
Ribas, 2015, International (2012-2014) durée médiane de suivi: 10 mois	ECRA (phase 2) Multicentrique (73 sites dans 12 pays)	Type de cancer : - mélanome non résecable de stade III ou IV ne répondant pas à thérapie locale Âge médian (étendue) : pembrolizumab 2 mg/kg: 62 ans (15-87) pembrolizumab 10 mg/kg: 60 ans (27-89) Sexe : - pembrolizumab 2 mg/kg: 76F/104M - pembrolizumab 10 mg/kg : 72F/109M	n= 540	Traitement : - Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines (n=180 randomisés, 178 traités) - Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines (n=181 randomisés, 179 traités) - Chimiothérapie au choix de l'investigateur (n=179 randomisés, 171 traités) Stratification par statut ECOG, LDH, statut BRAF. Taux de réponse globale mesurée avec RECIST 1.1 et modified RECIST v.1.1 Effets indésirables notés avec échelle NCI-CTCAE v 4.0	Survie médiane sans progression selon le comité indépendant (mois)	2,9 (2,8; 3,8)	2,9 (2,8;4,7)	n.d.
					Survie médiane sans progression selon les investigateurs (mois)	3,7 (2,9;5,4)	5,4 (3,8;6,8)	n.d.
					Taux de survie sans progression à 9 mois - RECIST selon le comité indépendant	24% (17-31)	29% (23-37)	RRI 0,91 (0,71; 1,16)
					- modified RECIST selon les investigateurs	35% (27-43)	38% (30-46)	RRI 0,82 (0,63, 1,07) p=0,15
					Taux de réponse objective (réponse complète ou réponse partielle)	38/180 (21%)	46/181 (25%)	p=0,335*
					Taux d'effets indésirables liés au traitement - Grade 3 - Grade 4	18/178 (10%) 1/178 (<1%)	23/179 (13%) 2/179 (1%)	p=0,419* p=0,573*

Hamid, 2017, International (2012-2015) (Poursuite et fin de l'étude de Ribas et al. 2015) durée médiane de suivi: 28 mois				Survie globale médiane (mois) (IC 95%)	13,4 (11-16,4)	14,7 (11,3-19,5)	RRI 0,87 (0,67-1,12) p=0,290
				Taux de survie globale à 2 ans	36%	38%	n.d.
				Taux de survie sans progression à 2 ans (%) (IC 95%)	16% (10,9-22,1)	22% (16,1-28,3)	n.d.
				Taux de réponse objective	40/180 (22%)	50/181 (28%)	p=0,2374*
				Durée de la réponse médiane (mois, étendue) (temps de la première réponse complète ou partielle jusqu'à la progression ou au décès)	22,8 (1,4+,25,3+)	NA (1,1+, 28,3+)	n.d.
				Taux d'effets indésirables liés au traitement			
				- Tous grade	125/178 (70%)	136/179 (76%)	p =0,222*
				- Grade 3 à 4	24/178 (13%)	29/179 (16%)	p=0,471*
			Taux d'effets indésirables à médiation immunitaire (tous grade)	32/178 (18%)	38/179 (21%)	p=0,44*	

ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; irRC (immune-related response criteria); LDH : lactate déshydrogénase; NA : non atteinte.; NCI-CTCAE : National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.d. : donnée non disponible; RRI : Risque relatif instantané.

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

Tableau E-4e Efficacité et innocuité du pembrolizumab selon différentes doses (2 à 10 mg/kg toutes les 3 semaines) (Étude KEYNOTE-010)

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						2 mg/kg q3 semaines (comparateur)	10 mg/kg q3 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Herbst, 2016, États-Unis (2013-2015) Suivi médian : 13,1 mois	ECRA (phase 2/3 sans insu) Multicentrique (202 centres dans 24 pays)	Type de cancer : - CPNPC épidermoïde ou non épidermoïde, au stade localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après l'administration d'au moins une chimiothérapie à base de sels de platine Âge médian (écart interquartile) : - pembrolizumab 2 mg/kg : 63 ans (56-69) - pembrolizumab 10 mg/kg : 63 ans (56-69) Sexe : - pembrolizumab 2 mg/kg : 132F/212M - pembrolizumab 10 mg/kg : 133F/213M	n= 1034	Traitement : Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines (n=344) Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines (n=346) docetaxel 75 mg/m ² (n=343) (Traitement poursuivi pour 24 mois ou jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable) Réponse évaluée avec les critères RECIST version 1.1 Effets indésirables notés avec échelle NCI-CTCAE v 4.0	Survie globale médiane (mois) (IC 95%) - niveau d'expression PDL1 ≥50%	10,4 (9,4-11,9) 14,9 (10,4 – n.a.)	12,7 (10-17,3) 17,3 (11,8-n.a.)	1,17 (0,94-1,45)* 1,12 (0,77-1,62)*
					SSP médiane (mois) (IC 95%) - niveau d'expression PDL1 ≥50%	3,9 (3,1-4,1) 5 (4-6,5)	4 (2,7-4,3) 5,2 (4,1-8,1)	1,09 (0,92-1,3)* 1,01 (0,75-1,36)*
					Taux de réponse globale - niveau d'expression PLD1 plus de 50%	62/344 (18%) 42/139 (30%)	64/346(19%) 44/151(29%)	p=0,872** p=0,841**
					Taux d'effets indésirables - Tous grades - Grade 3 -5	215/339(63%) 43/339 (13%)	226/343 (66%) 55/343 (16%)	p=0,5** p=0,841**
					Taux d'effets indésirables liés au traitement - Grade 3-5	43/339 (13%)	55/343 (16%)	p=0,214**
					Taux d'effets indésirables de tous grades d'intérêts particuliers à médiation immunitaire	69/339 (20%)	64/343 (19%)	p=0,577**

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

* Pour cette étude, le comparateur est le groupe pembrolizumab 10 mg/kg aux 3 semaines.**Valeur de p calculée à partir de https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php.

Tableau E-4f Innocuité du pembrolizumab selon différentes doses (2 à 10 mg/kg toutes les 3 semaines)

Auteur, Année, Pays (Période à l'étude)	Type d'étude	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques interventions	Paramètres de résultats (Temps de mesure)	Résultats		
						2 mg/kg q3 semaines (comparateur)	10 mg/kg q3 semaines	Effet (IC à 95 %) Valeur de p
Sanlorenzo, 2015 États-Unis (2011- 2014) Suivi médian : 15 semaines	Étude de cohortes rétrospective (à partir des études KEYNOTE-001 et KEYNOTE-006)	Types de cancers: - mélanome - cancer du poumon - cancer de la prostate - carcinome à cellules de Merkel Âge médian (étendue) : 66 ans (18-90) Sexe : 31F/52M	n= 83 (dont 71 patients de l'étude KEYNOTE-001 et 12 de l'étude KEYNOTE-006)	Traitement : Pembrolizumab 2 mg/kg toutes les 3 semaines (n=16) Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 3 semaines (n=43) Pembrolizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines (n=24) Effets indésirables notés avec échelle NCI-CTCAE v 4.03	Taux d'effets indésirables cutanés - Tous - Grade 3 - Grade 4	9/16 (56%) 0/9 (0%) 0/9 (0%)	19/43 (44%) 1/19 (11%) 0/19 (0%)	p=0,3874* p=0,7983* p=0,724*

NCI-CTCAE : National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. *Valeur de p calculée à partir de https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php.

Tableau E-5 Caractéristiques des études de modélisation rapportant des paramètres pharmacocinétique pour différentes doses de pembrolizumab

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

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

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

ANNEXE F

Tableaux d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique

Tableau F-1 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du nivolumab en monothérapie en fonction de l'intensité de la dose (0,1 mg/kg à 10 mg/kg)

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité (taux de réponse, survie globale, survie sans progression) du nivolumab pour des doses faibles comparativement à des doses plus élevées ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus atteintes d'une des indications retenues traitées avec le nivolumab						
Intervention : Traitement par le nivolumab à faible dose (1 mg/kg) et à haute dose (10 à 20 mg/kg)						
Comparaison : Traitement par le nivolumab à dose standard (3 mg/kg)						
Paramètres de résultat	Dose faible (1 mg/kg) et dose élevée (10 mg/kg) VS dose élevée (3 mg/kg)	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Taux de réponse objective	Aucune différence SS (2 ECRNA)	n = 313 (2 études)	Qualité méthodologique	Faible	<p>Quantité d'études : 2 études</p> <p>Plan d'étude : ECRNA</p> <p>Risque de biais : Élevé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence d'un groupe non-traité (ou avec autre traitement actif); - Études sans insu; - Comparaison entre les groupes selon les doses non présentée; - Commanditaire des études impliquées dans plusieurs étapes pour 1 ECRNA, justesse de la conduite éthique non précisée pour 1 ECRNA. <p>Précision : faible</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taille d'échantillon modérée pour 1 ECRNA (16 à 130 par groupe de dose) et faible (de 3 à 6 pour 1 ECRNA) - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS) - Puissance statistique potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences 	Faible
			Cohérence	Modérée	L'amplitude et la direction de l'effet sont généralement similaires entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est positif. Selon le type de cancer, l'amplitude de l'effet varie entre 6% et 41%	
			Généralisabilité	Modérée	<ul style="list-style-type: none"> - 1 ECRNA réalisées sur 13 sites en Amérique du Nord (États-Unis), mais l'autre est réalisée au Japon sur un seul site. - 1 ECRNA inclut des patients avec autres cancers que ceux pour lesquels le nivolumab est indiqué au Canada. - Patients avec maladies auto-immunes ou avec prise d'immunosuppresseurs exclus pour les 2 études. 	

Paramètres de résultat	Dose faible (1 mg/kg) et dose élevée (10 mg/kg) VS dose élevée (3 mg/kg)	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Taux de survie	Les données ne permettent pas de comparer l'effet des différentes doses de nivolumab en ce qui concerne les taux de survie sans progression ainsi que les taux de survie globale	n=296 (1 étude) ¹	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : ECRNA Risque de biais : Élevé : - Absence d'un groupe non-traité (ou avec autre traitement actif); - Étude sans insu; - Comparaison entre les groupes selon les doses non présentée; - Commanditaire de l'étude impliqué dans plusieurs étapes. Précision : faible - Taille d'échantillon faible (n=17 à 59 selon les groupes) et IC 95% larges - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS)	Faible
			Cohérence	s.o.	1 étude	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique semble positif et l'amplitude de l'effet varie de faible à élevée (11% à 67%).	
			Généralisabilité	Modérée	L'étude a été réalisée sur 13 sites aux États-Unis. Les patients avec maladies auto-immunes ou avec prise d'immunosuppresseurs ont été exclus.	
Durée de survie	Les données ne permettent pas de comparer l'effet des différentes doses de nivolumab en ce qui concerne les durées de survie sans progression et de survie globale	n = 279 (1 étude) ²	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : ECRNA Risque de biais : Élevé : - Absence d'un groupe non-traité (ou avec autre traitement actif); - Étude sans insu; - Comparaison entre les groupes selon les doses non présentée; - Commanditaire de l'étude impliqué dans plusieurs étapes. Précision : faible - Taille d'échantillon faible (n=16 à 35 selon les groupes); - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS)	Faible
			Cohérence	s.o.	1 étude	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique semble nul et l'amplitude de l'effet varie de modérée (pour la SSP médiane) à élevée (pour la survie globale médiane)	
			Généralisabilité	Modérée	L'étude a été réalisée sur 13 sites aux États-Unis. Les patients avec maladies auto-immunes ou avec prise d'immunosuppresseurs ont été exclus.	

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

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

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

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'innocuité du nivolumab pour des doses faibles comparativement à des doses plus élevées ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus atteintes d'une des indications retenues traitées avec le nivolumab						
Intervention : Traitement par le nivolumab à faible dose (1 mg/kg) et à haute dose (10 à 20 mg/kg)						
Comparaison : Traitement par le nivolumab à dose standard (3 mg/kg)						
Paramètres de résultat	Dose faible (0,1 à 1 mg/kg) VS dose élevée (10 mg/kg)	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Taux d'effets indésirables liés au traitement	Aucune différence SS entre les doses	n = 558 ¹ (3 études)	Qualité méthodologique	Faible	<p>Quantité d'études : 3 études Plan d'étude : ECRNA Risque de biais : Élevé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence d'un groupe non-traité (ou avec autre traitement actif); - Études sans insu; - Comparaison entre les groupes selon les doses non présentée; - Commanditaire de l'étude impliqué dans plusieurs étapes pour 2 ECRNA, justesse de la conduite éthique non précisée pour 1 ECRNA. <p>Précision : faible</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taille d'échantillon modérée pour 1 ECRNA (16 à 130 par groupe de dose) et faible (de 3 à 6 pour 1 ECRNA et de 6 à 13 pour 1 ECRNA). - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS) 	Modéré
			Cohérence	Modérée	L'amplitude de l'effet est similaire pour 2 ECRNA, avec des taux élevés pour les effets indésirables de tous grades et des taux faibles pour les effets indésirables de grade 3 ou 4. La direction de l'effet est similaire entre les études	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique semble important, avec un taux d'effets indésirables variant de faible à élevé selon le type d'effets indésirables rapportés (liés à l'immunité, effets de grades 3 ou 4, effets de tous grades).	
			Généralisabilité	Modérée	Une étude a été réalisée sur 13 sites aux États-Unis. Une autre a été réalisée sur 46 sites répartis en Europe, en Amérique du Nord et en Asie. 1 étude inclut des patients avec autres cancers que ceux pour lesquels le nivolumab est indiqué au Canada. Toutes les études ont exclu les patients avec maladies auto-immunes ou prise d'immunosuppresseurs.	

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

Tableau F-3 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet du nivolumab à dose fixe (240 mg) comparée à une dose selon le poids (3 mg/kg)

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité d'une dose fixe (240 mg) de nivolumab comparativement à une dose selon le poids (3 mg/kg) ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus atteintes d'une des indications retenues traitées avec le nivolumab						
Intervention : Traitement par le nivolumab à dose fixe (240 mg)						
Comparaison : Traitement par le nivolumab à dose standard (3 mg/kg)						
Paramètres de résultat	Dose fixe (240 mg) VS dose standard (3 mg/kg)	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Survie globale	Le taux de survie globale semble similaire entre les doses de nivolumab	n = 3458 participants (1 étude de modélisation)	Qualité méthodologique	Faible	<p>Quantité d'études : 1 étude</p> <p>Plan d'étude : étude de modélisation mathématique</p> <p>Risque de biais : Élevé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence de comparaison directe entre les deux régimes posologiques; - Résultats simulés en utilisant seulement certaines variables (possibilité que d'autres caractéristiques des participants aient pu influencer les résultats); - Comparaison entre les groupes selon les doses non présentée; - Auteurs de l'étude employés de la compagnie pharmaceutique commercialisant le nivolumab <p>Précision : Faible</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taille d'échantillon adéquate (mais participants simulés) - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses. 	Faible
			Cohérence	s.o.	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact et l'effet ne sont pas quantifiables	
			Généralisabilité	Faible	Les études primaires sur lesquelles se base le modèle sont faites chez des participants atteints de mélanome, de CPNPC ou d'un cancer rénal. Ces études n'incluent vraisemblablement pas les patients avec maladies auto-immunes ou avec prise d'immunosuppresseurs. Le modèle pharmacocinétique sur lequel se base l'étude ne semble pas avoir fait l'objet d'une validation externe.	
Effets indésirables	Le taux d'effets indésirables semble similaire entre les deux doses de nivolumab	n = 3458 participants (1 étude de modélisation)	Qualité méthodologique	Faible	<p>Quantité d'études : 1 étude</p> <p>Plan d'étude : étude de modélisation mathématique</p> <p>Risque de biais : Élevé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence de comparaison directe entre les deux régimes posologiques; - Résultats simulés en utilisant seulement certaines variables (possibilité que d'autres caractéristiques des participants aient pu influencer les résultats); - Comparaison entre les groupes selon les doses non présentée; - Auteurs de l'étude employés de la compagnie pharmaceutique commercialisant le nivolumab <p>Précision : Faible</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taille d'échantillon adéquate (mais participants simulés) - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses. 	Faible

Paramètres de résultat	Dose fixe (240 mg) VS dose standard (3 mg/kg)	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
			Cohérence	s.o.	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact et l'effet ne sont pas quantifiables	
			Généralisabilité	Faible	Les études primaires sur lesquelles se base le modèle n'incluent vraisemblablement pas les patients avec maladies auto-immunes ou avec prise d'immunosuppresseurs. Le modèle pharmacocinétique sur lequel se base l'étude ne semble pas avoir fait l'objet d'une validation externe.	

Tableau F-4 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'effet de l'intervalle d'administration du nivolumab (toutes les 4 semaines comparativement à toutes les 2 semaines)

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité et l'innocuité du nivolumab administré toutes les 4 semaines comparativement à toutes les 2 semaines ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus atteintes d'une des indications retenues traitées avec le nivolumab						
Intervention : Traitement par le nivolumab administré toutes les 4 semaines (intervalle prolongé)						
Comparaison : Traitement par le nivolumab administré toutes les 2 semaines (intervalle standard)						
Paramètres de résultat	Intervalle prolongé VS intervalle standard	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Survie globale	Les durées de survie globale et risques de décès sont similaires	n = 3293 participants (1 étude de modélisation)	Qualité méthodologique	Faible	<p>Quantité d'études : 1 étude</p> <p>Plan d'étude : étude de modélisation mathématique</p> <p>Risque de biais : Élevé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Résultats simulés en utilisant seulement certaines variables (possibilité que d'autres caractéristiques des participants aient pu influencer les résultats); - Comparaison entre les groupes selon les doses non présentée; - Auteurs de l'étude employés de la compagnie pharmaceutique commercialisant le nivolumab <p>Précision : Faible</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taille d'échantillon adéquate (mais participants simulés) - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses. 	Faible
			Cohérence	s.o.	1 seule étude	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact sur les durées de survie globale et risques de décès est positif.	
			Généralisabilité	Faible	Les études primaires sur lesquelles se base le modèle n'incluent vraisemblablement pas les patients avec maladies auto-immunes ou avec prise d'immunosuppresseurs. Le modèle pharmacocinétique sur lequel se base l'étude ne semble pas avoir fait l'objet d'une validation externe.	

Paramètres de résultat	Intervalle prolongé VS intervalle standard	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Effets indésirables	Les taux d'effets indésirables sont similaires (2 études) Différence SS à l'avantage de l'intervalle prolongé (1 étude)	n = 3354 participants (2 études)	Qualité méthodologique	Faible	<p>Quantité d'études : 2 études</p> <p>Plan d'étude : études de modélisation mathématique</p> <p>Risque de biais : Élevé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Résultats simulés en utilisant seulement certaines variables (possibilité que d'autres caractéristiques des participants aient pu influencer les résultats) (1 étude); - Courte période d'exposition à la dose de 480 mg (1 étude) - Comparaison entre les groupes selon les doses non présentée (2 études); - Auteurs des études employés de la compagnie pharmaceutique commercialisant le nivolumab <p>Précision : <i>Faible</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taille d'échantillon faible (1 étude) 	Faible
			Cohérence	Modérée	Les 2 études montrent des taux d'effets indésirables similaires, pour la plupart des résultats	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique semble important, avec un taux d'effets indésirables variant de faible à élevé selon le type d'effets indésirables rapportés	
			Généralisabilité	Faible	Les études primaires sur lesquelles se base le modèle n'incluent vraisemblablement pas les patients avec maladies auto-immunes ou avec prise d'immunosuppresseurs. Le modèle pharmacocinétique sur lequel se base l'étude ne semble pas avoir fait l'objet d'une validation externe.	

Tableau F-5 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du pembrolizumab en monothérapie en fonction de l'intensité de la dose (2 mg/kg à 10 mg/kg)

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'efficacité (taux de réponse, survie globale, survie sans progression) du pembrolizumab pour des doses élevées comparativement aux doses standard ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus atteintes d'une des indications retenues traitées avec le pembrolizumab						
Intervention : Traitement par le pembrolizumab à haute dose (10 mg/kg)						
Comparaison : Traitement par le pembrolizumab à dose standard (2 mg/kg)						
Paramètres de résultat	Dose élevée (10 mg/kg) VS dose standard (2 mg/kg)	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Taux de réponse objective	Aucune différence SS (2 ECRA et 1 étude à devis ouvert comportant 6 publications)	n = 2756 (3 études) ¹	Qualité méthodologique	Modérée	<p>Quantité d'études : 3 études Plan d'étude : ECRA et étude à devis ouvert (répartition en partie aléatoire et en partie non aléatoire) Risque de biais : Élevé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence d'un groupe non-traité (ou avec autre traitement actif) (2 ECRA et 1 étude à devis ouvert); - Études sans insu (1 ECRA, 1 étude à devis ouvert); - Comparaison entre les groupes selon les doses non présentée (3 publications de l'étude à devis ouvert); - Commanditaire de l'étude impliqué dans plusieurs étapes pour (toutes les études) <p>Précision : Moyenne</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taille d'échantillon faible pour 4 publications de l'étude à devis ouvert avec puissance statistique potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences; adéquate pour les autres études; - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses pour 1 ECRA et 5 publications de l'étude à devis ouvert (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS) 	Modéré
			Cohérence	Élevée	L'amplitude et la direction de l'effet sont similaires entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique semble positif avec une amplitude modérée.	
			Généralisabilité	Modérée	Les études ont toutes été réalisées dans plusieurs centres répartis dans plusieurs pays d'Amérique du Nord et d'Europe. 1 ECRA et certaines cohortes de l'étude à devis ouvert incluait des patients avec mélanome et 1 ECRA et certaines cohortes de l'étude à devis ouvert incluait des patients avec CPNPC. Les patients avec maladies auto-immunes ou avec prise d'immunosuppresseurs ont été exclus.	

Paramètres de résultat	Dose élevée (10 mg/kg) VS dose standard (2 mg/kg)	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Taux de survie	<p>Taux de survie globale : Similaires entre les doses à 12 mois (1 étude à devis ouvert) et à 2 ans (1 ECRA) en mélanome</p> <p>Taux de survie sans progression : Similaires entre les doses à 24 semaines (1 étude à devis ouvert), à 12 mois (1 étude à devis ouvert) et à 2 ans (1 ECRA) en mélanome Aucune différence SS à 9 mois (1 ECRA)</p>	n=1195 (2 études) ²	Qualité méthodologique	Modérée	<p>Quantité d'études : 2 études Plan d'étude : ECRA, étude à devis ouvert (répartition en partie aléatoire et en partie non aléatoire) Risque de biais : Élevé</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence d'un groupe non-traité (ou avec autre traitement actif) (1 étude à devis ouvert); - Études sans insu (1 étude à devis ouvert); - Comparaison entre les groupes selon les doses non présentée (1 publication de l'étude à devis ouvert); - Commanditaire de l'étude impliqué dans plusieurs étapes pour toutes les études. <p>Précision : Moyenne</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taille d'échantillon adéquate pour toutes les études. - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses pour une publication de l'ECRA et 1 étude à devis ouvert (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS) 	Modérée
			Cohérence	Modérée	L'amplitude de l'effet varie selon les études de modérée à élevée, mais les taux de survie sont mesurés à différents moments (entre 24 semaines et 2 ans). La direction de l'effet est la même entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique semble positif avec une amplitude moyenne à élevée.	
			Généralisabilité	Modérée	Les études ont toutes été réalisées dans plusieurs centres répartis dans plusieurs pays d'Amérique du Nord et d'Europe. Toutes les études ont été faites chez des patients avec mélanome. Les patients avec maladies auto-immunes ou avec prise d'immunosuppresseurs ont été exclus.	
Durée de survie ou de réponse	<p>Survie globale (SG): Aucune différence SS (2 ECRA) SG similaires entre les doses (1 étude à devis ouvert)</p> <p>Survie sans progression (SSP): SSP similaires entre les doses (1 étude à devis ouvert et 1 ECRA)</p> <p>Durée de la réponse similaire entre les doses (1 étude à devis ouvert et 1 ECRA)</p>	n = 2229 (3 études) ²	Qualité méthodologique	Modérée	<p>Quantité d'études : 3 études Plan d'étude : ECRA, étude à devis ouvert (répartition en partie aléatoire et en partie non aléatoire) Risque de biais : Élevé</p> <p>Absence d'un groupe non-traité (ou avec autre traitement actif) (1 étude à devis ouvert);</p> <ul style="list-style-type: none"> - Études sans insu (1 étude à devis ouvert); - Comparaison entre les groupes selon les doses non présentée pour 1 des publications de l'étude à devis ouvert; - Commanditaire de l'étude impliqué dans plusieurs étapes pour toutes les études. <p>Précision : Moyenne</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taille d'échantillon adéquate pour toutes les études sauf 1 publication de l'étude à devis ouvert; avec seulement 22 patients dans le groupe de doses standard. - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses pour l'étude à devis ouvert et une publication d'1 ECRA (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS) 	Modéré

Paramètres de résultat	Dose élevée (10 mg/kg) VS dose standard (2 mg/kg)	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
			Cohérence	Élevée	L'amplitude et la direction de l'effet sont similaires entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique semble positif avec une amplitude moyenne (pour la SSP) à élevée (pour la SG).	
			Généralisabilité	Modérée	Les études ont toutes été réalisées dans plusieurs centres répartis dans plusieurs pays d'Amérique du Nord et d'Europe. 1 ECRA effectué chez patients avec CPNPC et 1 ECRA et 1 étude à devis ouvert effectués chez patients avec mélanome. Les patients avec maladies auto-immunes ou avec prise d'immunosuppresseurs ont été exclus.	

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

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

Tableau F-6 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité du pembrolizumab en monothérapie en fonction de l'intensité de la dose (2 mg/kg à 10 mg/kg)

Question de recherche : Pour les indications retenues, quelle est l'innocuité du pembrolizumab pour des doses standard comparativement à des doses plus élevées ?						
Population : Personnes de 18 ans et plus atteintes d'une des indications retenues traitées avec le pembrolizumab						
Intervention : Traitement par le pembrolizumab à haute dose (10 mg/kg)						
Comparaison : Traitement par le pembrolizumab à dose standard (2 mg/kg)						
Paramètres de résultat	Dose élevée (10 mg/kg) VS dose standard (2 mg/kg)	Nb patients (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Taux d'effets indésirables liés au traitement	Aucune différence SS entre les doses	n = 2492 ¹ (4 études)	Qualité méthodologique	Faible	<p>Quantité d'études : 4 études Plan d'étude : ECRA, étude à devis ouvert (répartition en partie aléatoire et en partie non aléatoire), étude de cohorte Risque de biais : Élevé:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence d'un groupe non-traité (ou avec autre traitement actif) (1 ECRA, 1 étude à devis ouvert et 1 étude de cohorte); - Études sans insu (1 ECRA, 1 étude à devis ouvert, 1 étude de cohorte); - Comparaison entre les groupes selon les doses non présentée (2 publications de l'étude à devis ouvert et 1 étude de cohorte); - Commanditaire de l'étude impliqué dans plusieurs étapes pour (2 ECRA, 1 étude à devis ouvert) <p>Précision : Moyenne</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taille d'échantillon faible pour 4 publications de l'étude à devis ouvert et 1 étude de cohorte avec puissance statistique potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences; adéquate pour les autres études; - Aucune analyse statistique pour différencier l'effet entre les doses pour toutes les études (valeurs de p calculées <i>a posteriori</i> par l'INESSS) 	Modéré
			Cohérence	Modérée	L'amplitude de l'effet est faible pour les effets liés à l'immunité, modérée pour les effets de grades 3 ou 4 et élevée pour les effets de tous grades. La direction de l'effet est la même entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique semble important, avec un taux d'effets indésirables variant de faible à élevé selon le type d'effets indésirables rapportés (liés à l'immunité, effets de grades 3 ou 4, effets de tous grades).	
			Généralisabilité	Modérée	Les études ont toutes été réalisées dans plusieurs centres répartis dans plusieurs pays d'Amérique du Nord et d'Europe. 1 ECRA, 3 publications de l'étude à devis ouvert et 1 étude de cohorte ont été effectuées chez des patients avec CPNPC et 1 ECRA, 3 publications de l'étude à devis ouvert et 1 étude de cohorte chez des patients avec mélanome. 1 étude de cohorte a aussi inclus des patients avec cancer de la prostate et carcinome de Merkel. Les patients avec maladies auto-immunes ou avec prise d'immunosuppresseurs ont été exclus.	

¹ Les patients de l'étude de Garon incluent ceux de Hui; ceux de l'étude de Hamid incluent ceux de Ribas 2015. L'étude de Sanlorenzo a inclut 71 patients de l'étude KEYNOTE-001, potentiellement déjà inclus dans Garon, Patnaik ou Robert.

ANNEXE G

Tableaux d'extractions des informations provenant des guides de pratique clinique et monographies

Tableau G-1 Extraction des informations contenues dans les guides de pratique clinique retenus

Alberta 2015 (Alberta Health Services) Canada	Alberta 2020 (Alberta Health Services) Canada	ACMTS 2019 (Agence canadienne des médicaments et technologies de la santé) Canada	NCCN 2020 (National Comprehensive Cancer Network) États-Unis	PGTM – nivolumab 2018 (Programme de gestion thérapeutique des médicaments) Canada	PGTM – pembrolizumab 2018 (Programme de gestion thérapeutique des médicaments) Canada	Brahmer 2018 (Society for Immunotherapy of Cancer) États-Unis
AGREE II : 45,7%	AGREE II : 43,9 %	AGREE II : 47,4 %	AGREE II : 58,3 %	AGREE II : 55,8 %	AGREE II : 55,8 %	AGREE II : 58,3 %
Dose et fréquence d'administration						
<p>Indication: <i>The recommendations outlined in this guideline apply to adults over the age of 18 years with unresectable stage III and stage IV cutaneous melanoma, without involvement of the central nervous system (CNS). This guideline does not include recommendations for the management of cutaneous in-transit melanoma, uveal, mucosal, or acral melanomas.</i></p> <p>First-line systemic therapy: <u>BRAF-positive patients and BRAF-negative patients:</u> Anti-PD-1 (programmed cell death 1) antibody for patients with low volume, asymptomatic disease</p> <p>Pembrolizumab (2 mg/kg intravenous, every 3 weeks)</p>	<p>Indication: <u>Stage T4, N1-2, M+:</u> Indications include locally advanced, unresectable cancer or metastatic disease. Nivolumab: Dose at 3mg/kg IV q 2 weeks Standard of care for metastatic or advanced RCC treated with prior antiangiogenic therapy, based on phase III data demonstrating superior overall survival data compared to everolimus.</p> <p><i>The ipilimumab and nivolumab combination is not yet Health Canada approved at the time of writing however, it is quite likely to become a first line standard of care</i></p>	<p>Nivolumab: In Canada, 40 mg and 100 mg vials are available.</p> <p>Pembrolizumab: In Canada, the 50 mg vial is being discontinued and only the 100 mg vial is available.</p> <p>Implications for Decision-Making: As both dosing strategies (weight-based and fixed doses) are appropriate, their combination (weight-based up to a pre-specified fixed maximum dose) would also be appropriate. The latter strategy would be at least as cost-effective, if not more, than other strategies in all situations, without jeopardizing patient safety or clinical response. One argument for use of fixed doses is that they can be administered using exact multiples of commercial vial sizes, allowing for simpler manipulations with no residual drug in vials. While this advantage may be evident, it must be weighed against the equally obvious and potentially more impactful wastage of drugs given to patients in excess of what is needed for an optimal</p>	n.d.	<p>À la lumière de ces constatations, le PGTM recommande l'administration du nivolumab à la dose de 3 mg/kg aux 2 semaines ou 6 mg/kg aux 4 semaines (soit l'équivalent de 1,5 mg/kg/semaine) jusqu'à une dose maximale de 240 mg ou de 480 mg respectivement (soit l'équivalent de 120 mg/semaine) selon la fréquence choisie à tous les patients et dans toutes les indications reconnues.</p> <p>Le régime posologique aux quatre semaines offre l'avantage d'être moins exigeant pour les patients et permettrait de désengorger les cliniques externes d'oncologie.</p>	<p>À la lumière de ces constatations, le PGTM recommande l'administration du pembrolizumab à la dose de 2 mg/kg aux 3 semaines jusqu'à une dose maximale de 200 mg à tous les patients et dans toutes les indications reconnues.</p>	n.d.

Alberta 2015 (Alberta Health Services) Canada	Alberta 2020 (Alberta Health Services) Canada	ACMTS 2019 (Agence canadienne des médicaments et technologies de la santé) Canada	NCCN 2020 (National Comprehensive Cancer Network) États-Unis	PGTM – nivolumab 2018 (Programme de gestion thérapeutique des médicaments) Canada	PGTM – pembrolizumab 2018 (Programme de gestion thérapeutique des médicaments) Canada	Brahmer 2018 (Society for Immunotherapy of Cancer) États-Unis
AGREE II : 45,7%	AGREE II : 43,9 %	AGREE II : 47,4 %	AGREE II : 58,3 %	AGREE II : 55,8 %	AGREE II : 55,8 %	AGREE II : 58,3 %
(Nivolumab has also been studied in the phase III setting, but is currently not approved for use by Health Canada.)		<p>exposure and therapeutic response.</p> <p>In support of this strategy, cost analyses have underscored the economic rationale for preferring weight-based dosing in resource-constrained health care systems. It remains to be seen whether an actual reduction in pharmacy burden from fixed dosing can be translated into reduced costs and how these would compare with the savings afforded by weight-based dosing.</p> <p>-Dose banding is a refinement of the weight-based approach that proposes the use of round doses, often multiples of vial sizes, for pre-defined weight ranges in order to simplify calculations and preparations. Banding of both pembrolizumab and nivolumab was explored in the literature and was found to be cost-effective.</p> <p>-Vial rationalization can occur, but as best available practice only allows one drug in the sterile hood at a time, rationalization requires the use of a close system transfer device, which may not be available at all centres. Therefore, wastage and cost savings may vary from site to site based on patient numbers, sterile program procedures and purchasing practices.</p>				
2. PRÉCAUTIONS POUR POPULATIONS SPÉCIALES						
n.d.	n.d.	n.d.	<p>Patients with prior irAEs or Pre-existing Autoimmune Conditions</p> <p>- Patients with pre-existing autoimmune conditions or organ transplant recipients may be candidates for immune checkpoint blockade.</p> <p>-Patients with autoimmune neurologic conditions or</p>	n.d.	n.d.	<p>The Task Force recognized that very little is known about contraindications to immunotherapy in patients with NSCLC, and that many of the above examples concern anti-CTLA-4 ipilimumab that hold no approvals for this disease.</p> <p>-Because patients with autoimmune disease are</p>

Alberta 2015 <i>(Alberta Health Services)</i> Canada	Alberta 2020 <i>(Alberta Health Services)</i> Canada	ACMTS 2019 <i>(Agence canadienne des médicaments et technologies de la santé)</i> Canada	NCCN 2020 <i>(National Comprehensive Cancer Network)</i> États-Unis	PGTM – nivolumab 2018 <i>(Programme de gestion thérapeutique des médicaments)</i> Canada	PGTM – pembrolizumab 2018 <i>(Programme de gestion thérapeutique des médicaments)</i> Canada	Brahmer 2018 <i>(Society for Immunotherapy of Cancer)</i> États-Unis
AGREE II : 45,7%	AGREE II : 43,9 %	AGREE II : 47,4 %	AGREE II : 58,3 %	AGREE II : 55,8 %	AGREE II : 55,8 %	AGREE II : 58,3 %
			<p>life-threatening autoimmune disorders, particularly if not controlled with immunosuppressive medications or requiring high doses of immunosuppression, are unlikely to be suitable candidates for cancer immunotherapy.</p> <p>-Patients with prior allogenic stem cell transplant may be candidates for immunotherapy.</p> <p>-Optimization of immunosuppression for pre-existing autoimmune conditions and close cooperation with pertinent subspecialists is recommended. These guidelines suggest a goal of immunosuppressive regimen allowing for prednisone dose of < 10 mg daily (or equivalent) prior to initiating cancer immunotherapy.</p> <p>-Caution should be exercised when considering resumption of ICI therapy for patients who have experienced a previous treatment-related irAE. A key consideration is the patient's tumor response. In patients with responding or stable disease, it may be prudent to continue close surveillance and to re-introduce ICI therapy if the patient develops evidence of progression of cancer. As appropriate, consult with organ-specific specialists prior to resumption. With some exceptions, resumption of ICI therapy after a grade 2</p>			<p>typically excluded from immunotherapy clinical trials, the use of checkpoint inhibitors in these patients is still considered investigational.</p> <p>-Only 6% of the Task Force felt that a history of multiple sclerosis would be an absolute contraindication.</p> <p>-Furthermore, in the context of an otherwise fatal illness such as lung cancer there may be greater willingness to accept the risk of toxicity, particularly in the absence of alternative effective therapies.</p> <p>-Of note, the majority of the Task Force (75%) felt that prior liver transplant was an absolute contraindication to immune checkpoint therapy as some deaths and organ rejection have been described.</p> <p>-Until further data are available, particularly from real-world clinical settings, close monitoring in conjunction with appropriate specialist care is recommended to ensure early identification and effective management of irAEs.</p>

Alberta 2015 <i>(Alberta Health Services)</i> Canada	Alberta 2020 <i>(Alberta Health Services)</i> Canada	ACMTS 2019 <i>(Agence canadienne des médicaments et technologies de la santé)</i> Canada	NCCN 2020 <i>(National Comprehensive Cancer Network)</i> États-Unis	PGTM – nivolumab 2018 <i>(Programme de gestion thérapeutique des médicaments)</i> Canada	PGTM – pembrolizumab 2018 <i>(Programme de gestion thérapeutique des médicaments)</i> Canada	Brahmer 2018 <i>(Society for Immunotherapy of Cancer)</i> États-Unis
AGREE II : 45,7%	AGREE II : 43,9 %	AGREE II : 47,4 %	AGREE II : 58,3 %	AGREE II : 55,8 %	AGREE II : 55,8 %	AGREE II : 58,3 %
			<p>irAE can be considered once signs and symptoms have resolved to grade 1 or below. Perform close follow-up to monitor for any signs or symptoms of irAE recurrence. If toxicity returns upon ICI rechallenge, permanently discontinue that class of ICI.</p> <p>-Anti-CTLA4 based therapy has a higher incidence of exacerbating baseline autoimmune conditions relative to anti-PD-1/PD-L1-based approaches.</p> <p>Organ Transplant Recipients</p> <p>-Consideration of ICI therapy in organ transplant recipients is very complex and requires multidisciplinary involvement. Graft failure while on ICI immunotherapy has been reported, and transplant organ loss may be an outcome of treatment. - Patient with solid organ transplant who have a viable option for alternative therapy if graft rejection occurs (ie, kidney and dialysis) may be candidates for immunotherapy, particularly if there is no prior evidence of graft rejection and patients are on a stable maintenance immunosuppression regimen. The possible consequences of ICI therapy should be discussed with the patient and organ transplant team and there should be a plan</p>			

Alberta 2015 <i>(Alberta Health Services)</i> Canada	Alberta 2020 <i>(Alberta Health Services)</i> Canada	ACMTS 2019 <i>(Agence canadienne des médicaments et technologies de la santé)</i> Canada	NCCN 2020 <i>(National Comprehensive Cancer Network)</i> États-Unis	PGTM – nivolumab 2018 <i>(Programme de gestion thérapeutique des médicaments)</i> Canada	PGTM – pembrolizumab 2018 <i>(Programme de gestion thérapeutique des médicaments)</i> Canada	Brahmer 2018 <i>(Society for Immunotherapy of Cancer)</i> États-Unis
AGREE II : 45,7%	AGREE II : 43,9 %	AGREE II : 47,4 %	AGREE II : 58,3 %	AGREE II : 55,8 %	AGREE II : 55,8 %	AGREE II : 58,3 %
			<p>in place to seamlessly manage the patient if graft loss occurs.</p> <p>-Although patients with prior allogeneic stem cell transplant may be candidates for immunotherapy, there is an increased risk of transplant-related complications, including potentially fatal graft-versus-host disease. Careful discussion with the patient and stem cell transplant physicians should precede initiation of immunotherapy.</p>			

Tableau G-2 Extraction des informations contenues dans les monographies canadiennes du nivolumab et du pembrolizumab

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab
Présentations disponibles	Solution injectable à 10 mg/ml (flacons à usage unique de 40 mg et 100 mg)	Poudre pour solution injectable à 50 mg Solution injectable à 100 mg/flacon de 4ml
Mode d'action	<p>La liaison des ligands PD-L1 et PD-L2 au récepteur PD-1 se trouvant à la surface des lymphocytes T inhibe la prolifération des lymphocytes T et la production de cytokines. Une régulation positive des ligands du récepteur PD-1 survient en présence de certaines tumeurs, et cette voie de signalisation peut contribuer à l'inhibition de la surveillance immunitaire active des tumeurs par les lymphocytes T. Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain de la famille des immunoglobulines G4 (IgG4) qui se lie au récepteur PD-1 et bloque son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2, contrecarrant ainsi l'inhibition de la réponse immunitaire, y compris de la réponse antitumorale. Dans les modèles tumoraux chez des souris syngéniques, le blocage de l'activité du récepteur PD-1 a entraîné une réduction de la croissance des tumeurs.</p> <p>L'inhibition conjointe par le nivolumab (anti-PD-1) et l'ipilimumab (anti-CTLA-4) accroît l'activité des lymphocytes T de façon plus importante que celle produite par l'un ou l'autre des anticorps seul, ce qui augmente la réponse antitumorale dans les cas de mélanome métastatique. Dans les modèles tumoraux chez des souris syngéniques, le double blocage de l'activité des récepteurs PD-1 et CTLA-4 s'est traduit par une activité antitumorale synergique.</p>	<p>Mode d'action Le récepteur PD-1 est un point de contrôle immunitaire qui limite l'activité des lymphocytes T dans les tissus périphériques. La voie PD-1 est un point de contrôle immunitaire qui peut être utilisée par les cellules tumorales pour inhiber la surveillance immunologique des lymphocytes T activés. KEYTRUDA® est un anticorps doté d'une forte affinité pour le récepteur PD-1, qui inhibe deux ligands bloqueurs de la voie PD-1, le PD-L1 et le PD-L2, sur les cellules tumorales ou présentatrices de l'antigène. En inhibant la liaison du récepteur PD-1 à ses ligands, KEYTRUDA® réactive les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral ce qui, par conséquent, réactive l'immunité anti-tumorale.</p> <p>Pharmacodynamie Chez les patients ayant reçu KEYTRUDA® à raison de 2 mg/kg toutes les 3 semaines, 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines, on a constaté une augmentation dans le sang périphérique du pourcentage de lymphocytes T CD4+ et CD8+ activés (c.-à-d. des lymphocytes T HLA-DR+) après le traitement à toutes les doses et à tous les schémas posologiques sans augmentation du nombre de lymphocytes T circulants.</p>
Contre-indications	Contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité au nivolumab, à l'un des ingrédients du produit ou à l'un des composants du contenant	KEYTRUDA® est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà eu une réaction d'hypersensibilité sévère à ce médicament, ou à l'un des composants du produit ou de son contenant.
Mises en garde et précautions	<p>Un rejet de greffe d'organe solide a été signalé après la mise sur le marché chez des patients traités avec OPDIVO. Le traitement par OPDIVO peut augmenter le risque de rejet chez les bénéficiaires d'une greffe d'organe solide. Il convient de prendre en considération le rapport entre les bénéfices du traitement par OPDIVO et le risque de rejet d'organe chez ces patients. Des cas graves de maladie du greffon contre l'hôte d'apparition rapide, certains d'issue fatale, ont été signalés après la commercialisation chez des patients traités par OPDIVO après une allogreffe de cellules souches.</p> <p>Des complications, parfois mortelles, sont survenues chez certains patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) après la prise d'OPDIVO : Les résultats préliminaires issus du suivi des patients ayant subi une ACSH après une précédente exposition au nivolumab ont révélé un nombre plus élevé que prévu de cas de maladie aiguë du greffon contre l'hôte et de mortalité liée à la greffe. Ces complications peuvent survenir en dépit d'un traitement intermédiaire entre le blocage de PD-1 et l'ACSH. Il faut surveiller étroitement les patients pour repérer toute complication liée à la greffe (telle qu'une maladie suraiguë du greffon contre l'hôte, une maladie aiguë du greffon contre l'hôte de grade 3 ou 4, un syndrome fébrile nécessitant</p>	<p>Le rejet du greffon à la suite d'une greffe d'organe plein a été signalé chez des patients traités avec KEYTRUDA® après la commercialisation du produit. Le traitement au moyen de KEYTRUDA® peut accroître le risque de rejet chez les patients ayant reçu une greffe d'organe plein. Chez ces patients, il importe de soupeser les bienfaits d'un traitement au moyen de KEYTRUDA® en regard du risque de rejet.</p> <p>Augmentation du taux d'enzymes hépatiques lorsque KEYTRUDA® est administré en association avec l'axitinib pour le traitement d'un AR : Lorsque KEYTRUDA® est administré en association avec l'axitinib, une fréquence plus élevée que prévue d'augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) de grades 3 et 4 a été signalée chez les patients atteints d'un AR à un stade avancé. Il convient de surveiller les taux d'enzymes hépatiques avant l'instauration du traitement, puis périodiquement au cours de celui-ci. Envisager une surveillance plus fréquente des enzymes hépatiques que lorsque ces médicaments sont utilisés en monothérapie. Suivre les directives concernant la prise en charge médicale pour ces deux médicaments.</p>

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

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

	Monographie d'Opdivo ^{MD} Nivolumab	Monographie de Keytruda ^{MD} Pembrolizumab
		ceux ayant une fonction rénale normale. KEYTRUDA® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 et ≥ 15 mL/min/1,73 m ²). Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 90 et ≥ 60 mL/min/1,73 m ²) ou modérée (DFGe < 60 et ≥ 30 mL/min/1,73 m ²). KEYTRUDA® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 et ≥ 15 mL/min/1,73 m ²).
Effets indésirables et gestion	<p>Réactions indésirables à médiation immunitaire : survenues à des fréquences plus élevées lorsqu'OPDIVO était administré en association avec l'ipilimumab que lorsqu'il était administré en monothérapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> Des cas d'effets indésirables cardiaques et pulmonaires, incluant des cas d'embolie pulmonaire, ont également été signalés chez des patients recevant le traitement d'association. Le traitement par OPDIVO en association avec l'ipilimumab doit être interrompu en cas de réaction indésirable cardiaque ou pulmonaire récurrente ou qui met en jeu le pronostic vital. Il ne faut pas reprendre l'administration d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab pendant que le patient reçoit des doses immunosuppressives de corticostéroïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs. Une antibioprophylaxie devrait être employée pour prévenir les infections opportunistes chez les patients recevant des médicaments immunosuppresseurs. Cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab en cas de réaction indésirable à médiation immunitaire grave récurrente et de toute réaction indésirable à médiation immunitaire qui met en jeu le pronostic vital. <p>Si un traitement immunosuppresseur à base de corticostéroïdes est utilisé pour traiter un effet indésirable, la dose doit être graduellement réduite sur une période d'au moins 1 mois une fois que l'état du patient s'est amélioré. Une réduction rapide de la dose pourrait entraîner une aggravation de l'effet indésirable. Des médicaments immunosuppresseurs autres que des corticostéroïdes devraient être ajoutés en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration des signes malgré l'administration de corticostéroïdes.</p> <p>Effets indésirables rénaux à médiation immunitaire : OPDIVO peut causer des cas graves de néphrotoxicité, notamment de néphrite et d'insuffisance rénale. Ces effets ont été observés durant le traitement par OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab.</p> <ul style="list-style-type: none"> En présence d'une augmentation de grade 3 ou 4 du taux de créatinine sérique, cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. En présence d'une augmentation de grade 2 du taux de créatinine sérique, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une corticothérapie à 	<p>Des effets indésirables graves liés au traitement signalés jusqu'à 90 jours après la dernière dose de KEYTRUDA® sont survenus chez 10 % des patients recevant ce médicament. De ces effets indésirables graves liés au traitement, ceux qui se sont manifestés chez plus de dix patients (sur 2 799) étaient les suivants : pneumonite (n = 44), colite (n = 25), diarrhée (n = 17) et pyrexie (n = 10).</p> <p>Effets indésirables à médiation immunitaire :</p> <p>Des effets indésirables à médiation immunitaire, y compris des cas sévères et des cas mortels, sont survenus chez des patients traités avec KEYTRUDA®. Dans les études cliniques, la plupart des effets indésirables à médiation immunitaire étaient réversibles et traités par l'interruption du traitement avec KEYTRUDA®, l'administration de corticostéroïdes ou des soins de soutien. Des effets indésirables à médiation immunitaire sont également survenus après la dernière dose de KEYTRUDA®. Des effets indésirables à médiation immunitaire touchant plus d'un système organique peuvent se produire simultanément.</p> <p>Dans le cas d'effets indésirables à médiation immunitaire soupçonnés, il faut procéder à une évaluation adéquate du patient afin de confirmer l'étiologie ou d'écarter d'autres causes. Selon la gravité de l'effet indésirable, il convient de suspendre le traitement avec KEYTRUDA® et d'envisager l'administration de corticostéroïdes. Dès que l'effet indésirable s'améliore et passe au grade 1 ou inférieur, on doit commencer à réduire la dose de corticostéroïdes et continuer de réduire progressivement la dose sur une période d'au moins un mois. Selon des données restreintes provenant d'études cliniques menées auprès de patients dont les effets indésirables à médiation immunitaire ne pouvaient pas être maîtrisés au moyen de corticostéroïdes, l'administration d'autres immunosuppresseurs à action générale peut être envisagée. Le traitement avec KEYTRUDA® peut être réinstauré dans les 12 semaines suivant la dernière dose de KEYTRUDA® si l'effet indésirable demeure de grade 1 ou inférieur et que la dose de corticostéroïdes a été réduite à une dose d'au plus 10 mg/jour de prednisone ou l'équivalent. Le traitement avec KEYTRUDA® doit cesser définitivement en cas de récurrence de tout effet indésirable à médiation immunitaire de grade 3 ou en cas de tout effet toxique à médiation immunitaire de grade 4, sauf dans les cas d'endocrinopathies maîtrisées au moyen d'une hormonothérapie substitutive.</p> <p>Pneumonite à médiation immunitaire : KEYTRUDA® peut causer une pneumonite à médiation immunitaire, y compris des cas mortels. Il faut surveiller chez les patients les signes et symptômes de la pneumonite. Les patients chez qui l'on soupçonne une pneumonite devront subir une évaluation radiographique et ceux présentant une pneumonite de grade 2 et plus devront recevoir des corticostéroïdes (dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, suivie d'une réduction progressive de la dose). Suspendre le traitement avec KEYTRUDA® en présence d'une pneumonite modérée (grade 2) jusqu'à ce que la réaction indésirable s'améliore et passe au grade 0 ou 1; le cesser définitivement en présence d'une pneumonite sévère (grade 3),</p>

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab
	<p>une dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. Si l'état du patient s'améliore, reprendre l'administration d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes. Si l'effet indésirable s'aggrave ou ne s'atténue pas en dépit de la corticothérapie, augmenter la dose à 1 ou 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone et cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab.</p> <p>Réactions indésirables cutanées à médiation immunitaire : OPDIVO peut causer des cas graves de rash. Cet effet a été observé durant le traitement par OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre l'administration d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab en présence d'un rash de grade 3 et cesser définitivement l'administration en cas de rash de grade 4. Administrer des corticostéroïdes à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone dans les cas de rash grave ou mettant en jeu le pronostic vital. • De rares cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de nécrolyse épidermique toxique (NET), certains d'issue fatale, ont été observés. En présence de symptômes ou de signes de SSJ ou de NET, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et orienter le patient vers un service spécialisé à des fins d'évaluation et de traitement. Si le SSJ ou la NET sont confirmés, il est recommandé de cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. <p>Effets indésirables hépatiques à médiation immunitaire OPDIVO peut causer des cas d'hépatotoxicité grave, y compris d'hépatite. Ces effets ont été observés durant le traitement par OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En présence d'une augmentation des taux de transaminases ou de bilirubine totale de grade 3 ou 4, cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. • En présence d'une augmentation des taux de transaminases ou de bilirubine totale de grade 2, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer immédiatement une corticothérapie à une dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. Si l'état du patient s'améliore, reprendre l'administration d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes, s'il y a lieu. Si l'effet indésirable s'aggrave ou ne s'atténue pas en dépit de la corticothérapie, augmenter la dose à 1 ou 2 mg/kg/jour 	<p>potentiellement fatale (grade 4) ou modérée récurrente (grade 2). Des cas de pneumonite sont survenus chez 94 (3,4 %) des 2 799 patients inclus dans l'ensemble des données d'innocuité de référence, y compris des cas de grades 2 (1,3 %), 3 (0,9 %), 4 (0,3 %) et 5 (0,1 %). Le temps médian écoulé avant l'apparition de la pneumonite était de 3,3 mois (intervalle de 2 jours à 19,3 mois) et la durée médiane était de 1,5 mois (intervalle de 1 jour à 17,2+ mois). La pneumonite est survenue plus souvent chez les patients qui avaient déjà reçu une radiation thoracique (6,9 %) que chez ceux qui n'avaient pas de tels antécédents (2,9 %). La pneumonite a entraîné l'abandon du traitement avec KEYTRUDA® chez 36 (1,3 %) patients. Elle s'est résorbée chez 55 des 94 patients (59 %).</p> <p>Colite à médiation immunitaire : KEYTRUDA® peut causer une colite à médiation immunitaire. Il faut surveiller chez les patients les signes et symptômes de la colite. Administrer des corticostéroïdes (dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, suivie d'une réduction progressive de la dose) pour traiter une colite de grade 2 et plus. Suspendre le traitement avec KEYTRUDA® en présence d'une colite modérée (grade 2) ou sévère (grade 3), jusqu'à ce que la réaction indésirable s'améliore et passe au grade 0 ou 1, ou le cesser définitivement en présence d'une colite potentiellement fatale (grade 4) ou sévère et récurrente (grade 3). Des cas de colite sont survenus chez 48 (1,7 %) des 2 799 patients de l'Ensemble des données d'innocuité de référence, y compris des cas de grades 2 (0,4 %), 3 (1,1 %) et 4 (< 0,1 %). Le temps médian écoulé avant l'apparition de la colite était de 3,5 mois (intervalle de 10 jours à 16,2 mois) et la durée médiane était de 1,3 mois (intervalle de 1 jour à 8,7+ mois). La colite a entraîné l'abandon du traitement avec KEYTRUDA® chez 15 (0,5 %) patients. La colite s'est résorbée chez 41 des 48 patients (85 %).</p> <p>Hépatite à médiation immunitaire : KEYTRUDA® peut causer une hépatite à médiation immunitaire. Il faut surveiller chez les patients tout changement de leur fonction hépatique. Administrer des corticostéroïdes (dose initiale de 0,5 à 1 mg/kg/jour [hépatite de grade 2] ou de 1 à 2 mg/kg/jour [hépatite de grade 3 ou plus] de prednisone ou l'équivalent, suivie d'une réduction progressive de la dose) et, selon l'importance des hausses d'enzymes hépatiques, suspendre le traitement avec KEYTRUDA® ou le cesser définitivement.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modérée (grade 2) avec un taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) ou d'alanine aminotransférase (ALAT) > 3 à 5 fois la LSN ou un taux de bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN : Suspendre jusqu'à ce que la réaction indésirable s'améliore et passe au grade 0 ou 1. • Grade ≥ 3 avec un taux d'ASAT ou d'ALAT > 5 fois la LSN ou un taux de bilirubine totale > 3 fois la LSN ou chez les patients avec des métastases hépatiques et une élévation modérée (grade 2) du taux d'ASAT ou d'ALAT au début du traitement, s'ils présentent une augmentation ≥ 50 % du taux d'ASAT ou d'ALAT par rapport aux valeurs initiales pendant au moins 1 semaine : Cesser définitivement. <p>Chez les patients atteints d'un AR traités avec KEYTRUDA® en association avec l'axitinib :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si le taux d'ALAT ou d'ASAT est au moins 3 fois supérieur à la LSN, mais moins de 10 fois, sans que le taux de bilirubine total concomitant soit ≥ 2 fois supérieur à la LSN, suspendre l'administration de KEYTRUDA® et de l'axitinib

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab
	<p>d'équivalent méthylprednisolone et cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab.</p> <ul style="list-style-type: none"> Chez les patients atteints d'un CHC, on doit interrompre ou cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie, selon les critères ci-dessous, et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg d'équivalent méthylprednisolone : <ul style="list-style-type: none"> - En présence d'une augmentation des taux de transaminases de grade 1 au départ (> 1 à 3 fois la LSN) et d'une augmentation des taux de transaminases de > 5 à 10 fois la LSN pendant le traitement, interrompre le traitement par OPDIVO. - En présence d'une augmentation des taux de transaminases de grade 2 au départ (> 3 à 5 fois la LSN) et d'une élévation des taux de transaminases de > 8 à 10 fois la LSN pendant le traitement, interrompre le traitement par OPDIVO. - Cesser définitivement le traitement par OPDIVO en présence d'une augmentation des taux de transaminases > 10 fois la LSN ou d'une augmentation du taux de bilirubine totale de grade 3 ou 4 pendant le traitement, quels que soient les taux des transaminases au départ. <p>Effets indésirables pulmonaires à médiation immunitaire OPDIVO peut causer de graves cas de pneumonite ou de pneumopathie interstitielle, dont des cas mortels. Ces effets ont été observés durant le traitement par OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab.</p> <ul style="list-style-type: none"> En présence d'une pneumonite de grade 3 ou 4, cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une corticothérapie à une dose de 2 à 4 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. En présence d'une pneumonite (symptomatique) de grade 2, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. Si l'état du patient s'améliore, reprendre l'administration d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes. Si l'effet indésirable s'aggrave ou ne s'atténue pas en dépit de la corticothérapie, augmenter la dose à 2 à 4 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone et cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. <p>Encéphalite à médiation immunitaire OPDIVO peut causer une encéphalite à médiation immunitaire. Cet effet a été observé chez moins de 1 % des patients traités par OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab lors des essais cliniques, toutes doses et tous types de tumeurs confondus, dont un cas mortel d'encéphalite limbique.</p>	<p>jusqu'à ce que ces effets indésirables passent aux grades 0 ou 1. Envisager une corticothérapie. Une fois le patient rétabli, envisager de traiter de nouveau avec un seul des deux médicaments ou avec les deux de façon successive. Si le traitement avec l'axitinib est repris, il convient d'envisager de réduire la dose conformément à la monographie de l'axitinib.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si le taux d'ALAT ou d'ASAT est au moins 10 fois supérieur à la LSN, ou si le taux d'ALAT ou d'ASAT est plus de 3 fois supérieur à la LSN et que le taux de bilirubine total concomitant est au moins 2 fois supérieur à la LSN, cesser définitivement l'administration de KEYTRUDA® et de l'axitinib, et envisager une corticothérapie. <p>Des cas d'hépatite sont survenus chez 19 (0,7 %) des 2 799 patients inclus dans l'Ensemble des données d'innocuité de référence, y compris des cas de grades 2 (0,1 %), 3 (0,4 %) et 4 (< 0,1 %). Le temps médian écoulé avant l'apparition de l'hépatite était de 1,3 mois (intervalle de 8 jours à 21,4 mois) et la durée médiane était de 1,8 mois (intervalle de 8 jours à 20,9+ mois). L'hépatite a entraîné l'abandon du traitement avec KEYTRUDA® chez 6 (0,2 %) patients. L'hépatite s'est résorbée chez 15 des 19 patients (79 %).</p> <p>Néphrite et dysfonction rénale à médiation immunitaire : KEYTRUDA® peut causer une néphrite à médiation immunitaire. Il faut surveiller chez les patients tout changement de leur fonction rénale. Administrer des corticostéroïdes (dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent, suivie d'une réduction progressive de la dose) pour traiter une néphrite de grade 2 ou plus. Suspendre le traitement avec KEYTRUDA® en présence d'une néphrite modérée (grade 2 avec taux de créatinine > 1,5 à ≤ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN)) jusqu'à ce que la réaction indésirable s'améliore et passe au grade 0 ou 1, ou le cesser définitivement en présence d'une néphrite sévère (grade 3) ou potentiellement fatale (grade 4) ou grade ≥ 3 avec taux de créatinine > 3 fois la LSN. Des cas de néphrite sont survenus chez 9 (0,3 %) des 2 799 patients inclus dans l'Ensemble des données d'innocuité de référence, y compris des cas de grades 2 (0,1 %), 3 (0,1 %) et 4 (< 0,1 %). Le temps médian écoulé avant l'apparition de la néphrite était de 5,1 mois (intervalle de 12 jours à 12,8 mois) et la durée médiane était de 3,3 mois (intervalle de 12 jours à 8,9+ mois). La néphrite a entraîné l'abandon du traitement avec KEYTRUDA® chez 3 (0,1 %) patients. La néphrite s'est résorbée chez 5 des 9 patients (56 %).</p> <p>Endocrinopathies à médiation immunitaire : Des endocrinopathies sévères, y compris l'insuffisance surrénalienne (primaire ou secondaire), l'hypophysite, le diabète de type 1, l'acidocétose diabétique, l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie, ont été observées chez des patients traités avec KEYTRUDA®. Une hormonothérapie substitutive au long cours peut s'avérer nécessaire en présence d'endocrinopathies à médiation immunitaire.</p> <p>Insuffisance surrénalienne KEYTRUDA® peut causer une insuffisance surrénalienne (primaire ou secondaire). Il faut surveiller chez les patients les signes et symptômes de l'insuffisance surrénalienne. Administrer des corticostéroïdes et une hormonothérapie substitutive lorsque cela est indiqué sur le plan clinique. Suspendre le traitement avec KEYTRUDA® en présence d'une insuffisance surrénalienne modérée (grade 2),</p>

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab
	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab chez les patients présentant des signes ou des symptômes neurologiques modérés ou graves d'apparition récente et procéder à une évaluation afin d'exclure les causes infectieuses et les autres causes de détérioration neurologique modérée ou grave. L'évaluation peut comprendre, sans toutefois s'y limiter, une consultation auprès d'un neurologue, un examen d'IRM du cerveau et une ponction lombaire. • Si les autres causes ont été exclues, administrer aux patients atteints d'une encéphalite à médiation immunitaire une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, avant de réduire graduellement la dose. Cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab chez les patients qui présentent une encéphalite à médiation immunitaire <p>Endocrinopathies à médiation immunitaire OPDIVO peut causer des cas d'endocrinopathies graves, notamment d'hypothyroïdie, d'hyperthyroïdie, d'insuffisance surrénale (y compris d'insuffisance corticosurrénale secondaire), d'hypophysite (y compris d'hypopituitarisme), de diabète sucré (y compris de diabète fulminant de type 1) et d'acidocétose diabétique. Ces effets ont été observés durant le traitement par OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En cas d'hypothyroïdie de grade 2 ou 3, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une hormonothérapie substitutive. En cas d'hyperthyroïdie de grade 2 ou 3, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer un traitement antithyroïdien. En cas d'hypothyroïdie de grade 4 ou d'hyperthyroïdie de grade 4, cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Envisager l'administration de corticostéroïdes à raison de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone comme indiqué sur le plan clinique. Si l'état du patient s'améliore, dans les cas de grade 2 ou 3, reprendre l'administration d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes. La surveillance de la fonction thyroïdienne doit se poursuivre pour s'assurer que l'hormonothérapie substitutive est adéquate. • En cas d'insuffisance surrénale de grade 2, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et entreprendre une corticothérapie physiologique substitutive. En cas d'insuffisance surrénale de grade 3 ou 4 (mettant en jeu le pronostic vital), cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. La surveillance de la fonction surrénale et des taux d'hormones doit se poursuivre pour s'assurer que la corticothérapie substitutive est adéquate. 	suspendre ou cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA® en présence d'une insuffisance surrénalienne sévère (grade 3) ou potentiellement fatale (grade 4). Des cas d'insuffisance surrénalienne sont survenus chez 22 (0,8 %) des 2 799 patients inclus dans l'Ensemble des données d'innocuité de référence, y compris des cas de grades 2 (0,3 %), 3 (0,3 %) et 4 (< 0,1 %). <p>Hypophysite KEYTRUDA® peut causer une hypophysite. Il faut surveiller chez les patients les signes et symptômes de l'hypophysite (y compris l'hypopituitarisme et l'insuffisance surrénalienne). Administrer des corticostéroïdes et une hormonothérapie substitutive lorsque cela est indiqué sur le plan clinique. Suspendre le traitement avec KEYTRUDA® en présence d'une hypophysite modérée (grade 2), suspendre jusqu'à ce que la réaction indésirable s'améliore et passe au grade 0 ou 1 ou cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA® en présence d'une hypophysite sévère (grade 3) ou potentiellement fatale (grade 4) qui s'est améliorée pour passer à un grade ≤ 2 et qui est maîtrisée au moyen d'une hormonothérapie substitutive, lorsqu'indiquée, la poursuite du traitement avec KEYTRUDA® peut être envisagée après une réduction progressive de la dose de corticostéroïdes, si requis. Autrement, le traitement doit être cessé.</p> <p>Des cas d'hypophysite sont survenus chez 17 (0,6 %) des 2 799 patients inclus dans l'Ensemble des données d'innocuité de référence, y compris des cas de grades 2 (0,2 %), 3 (0,3 %) et 4 (< 0,1 %). Le temps médian écoulé avant l'apparition de l'hypophysite était de 3,7 mois (intervalle de 1 jour à 11,9 mois) et la durée médiane était de 4,7 mois (intervalle de 8+ jours à 12,7+ mois). L'hypophysite a entraîné l'abandon du traitement avec KEYTRUDA® chez 4 (0,1 %) patients. L'hypophysite s'est résorbée chez 7 des 17 patients (41 %).</p> <p>Troubles thyroïdiens KEYTRUDA® peut causer des troubles thyroïdiens, y compris l'hyperthyroïdie, l'hypothyroïdie et la thyroïdite, des affections qui peuvent survenir en tout temps au cours du traitement. Il convient donc de surveiller les patients afin de détecter tout changement de leur fonction thyroïdienne (au début du traitement, sur une base périodique pendant le traitement, et tel qu'indiqué selon l'évaluation clinique) et les signes et les symptômes cliniques de troubles thyroïdiens. L'hypothyroïdie peut être prise en charge au moyen d'un traitement substitutif, sans qu'il ne soit nécessaire de suspendre le traitement et sans recourir aux corticostéroïdes. Les cas d'hyperthyroïdie peuvent être pris en charge au moyen d'un traitement symptomatique. Suspendre ou cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA® en présence d'une hyperthyroïdie sévère (grade 3) ou potentiellement fatale (grade 4) (Suspendre jusqu'à ce que la réaction indésirable s'améliore et passe au grade 0 ou 1). Des cas d'hyperthyroïdie sont survenus chez 96 (3,4 %) des 2 799 patients inclus dans l'Ensemble des données d'innocuité de référence, y compris des cas de grades 2 (0,8 %) et 3 (0,1 %). Le temps médian écoulé avant l'apparition de l'hyperthyroïdie était de 1,4 mois (intervalle de 1 jour à 21,9 mois) et la durée médiane était de 2,1 mois (intervalle de 3 jours à 15,0+ mois). L'hyperthyroïdie a entraîné l'abandon du traitement avec KEYTRUDA® chez 2 (< 0,1 %) patients. L'hyperthyroïdie s'est résorbée chez 71 des 96 patients (74 %). Des cas d'hypothyroïdie sont survenus chez 237 (8,5 %) des 2 799 patients inclus dans l'Ensemble des données d'innocuité de référence, y compris des cas de grade 3 (0,1 %) et grade 2 (6,2%). Chez les patients atteints d'un LHc (n =</p>

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab
	<ul style="list-style-type: none"> En cas d'hypophysite de grade 2, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une hormonothérapie appropriée. En cas d'hypophysite de grade 3 ou 4, cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Envisager l'administration de corticostéroïdes à raison de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone comme indiqué sur le plan clinique. Si l'état du patient s'améliore, dans les cas de grade 2, reprendre l'administration d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes. La surveillance de la fonction hypophysaire et des taux d'hormones doit se poursuivre pour s'assurer que l'hormonothérapie substitutive est adéquate. En présence de diabète de grade 3, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une insulinothérapie au besoin. La surveillance de la glycémie doit se poursuivre pour s'assurer que l'insulinothérapie est adéquate. En cas de diabète de grade 4, cesser définitivement le traitement par OPDIVO. <p>Effets indésirables gastro-intestinaux à médiation immunitaire</p> <ul style="list-style-type: none"> OPDIVO peut causer de graves cas de diarrhée ou de colite. Ces effets ont été observés durant le traitement par OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab. Des cas d'infection par le cytomégalovirus (CMV)/de réactivation du virus ont été signalés chez des patients présentant une colite à médiation immunitaire réfractaire aux corticostéroïdes. En présence de diarrhée ou de colite de grade 4, cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. En présence de diarrhée ou de colite de grade 3, interrompre le traitement par OPDIVO et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. Si l'état du patient s'améliore, reprendre l'administration d'OPDIVO après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes. Si l'effet indésirable s'aggrave ou ne s'atténue pas en dépit de la corticothérapie, cesser définitivement le traitement par OPDIVO. Si une diarrhée de grade 3 se manifeste pendant le traitement par OPDIVO en association avec l'ipilimumab, il faut également cesser définitivement le traitement et instaurer une corticothérapie à une dose de 1 à 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. En présence de diarrhée ou de colite de grade 2, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer immédiatement une corticothérapie à une dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone. Si l'état du patient s'améliore, reprendre l'administration d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes, s'il y a lieu. Si l'effet 	<p>241), la fréquence de l'hypothyroïdie était de 14,1 % (tous les grades) et celle des cas de grade 3, de 0,4 %. Le temps médian écoulé avant l'apparition de l'hypothyroïdie était de 3,5 mois (intervalle de 1 jour à 18,9 mois) et la durée médiane n'a pas été atteinte (intervalle de 2 jours à 27,7+ mois). Un (< 0,1 %) patient a abandonné le traitement avec KEYTRUDA® en raison d'une hypothyroïdie. L'hypothyroïdie peut être traitée au moyen d'une hormonothérapie substitutive sans qu'il soit nécessaire d'interrompre le traitement.</p> <p>Diabète de type 1 KEYTRUDA® peut causer un diabète de type 1, y compris une acidocétose diabétique, des états qui ont été signalés chez 6 (0,2 %) des 2 799 patients traités avec KEYTRUDA®, y compris des cas de grade 2 (< 0,1%), grade 3 (0,1%), et grade 4 (0,1%). Il faut surveiller les patients afin de déceler une hyperglycémie ou d'autres signes et symptômes du diabète. Administrer de l'insuline en présence d'un diabète de type 1 et suspendre le traitement avec KEYTRUDA® dans les cas d'hyperglycémie sévère (de grade > 3 (glucose > 250 mg/dL ou > 13,9 mmol/L) ou acidocétose), jusqu'à ce que la maîtrise métabolique soit obtenue (et jusqu'à ce que la réaction indésirable s'améliore et passe au grade 0 ou 1).</p> <p>Réactions cutanées sévères KEYTRUDA® peut causer des réactions cutanées à médiation immunitaire sévères. Il importe donc de surveiller chez les patients la survenue éventuelle de réactions cutanées sévères et d'écarter les autres causes possibles. Selon la gravité de la réaction cutanée, suspendre ou cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA® et administrer des corticostéroïdes. Des cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'épidermolyse bulleuse toxique, y compris des cas ayant causé la mort, ont été signalés chez des patients traités avec KEYTRUDA®. En présence de signes ou de symptômes de l'une ou l'autre de ces affections, suspendre le traitement avec KEYTRUDA® et diriger le patient vers un spécialiste afin que son état soit évalué et qu'un traitement soit instauré. En présence d'un cas confirmé de syndrome de Stevens-Johnson ou d'épidermolyse bulleuse toxique ou de réactions cutanées sévères (grade 4), cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA®. Réactions cutanées sévères (grade 3) ou cas soupçonné de syndrome de Stevens-Johnson ou d'épidermolyse bulleuse toxique : Suspendre jusqu'à ce que la réaction indésirable s'améliore et passe au grade 0 ou 1.</p> <p>Autres effets indésirables à médiation immunitaire : KEYTRUDA® peut causer d'autres effets indésirables à médiation immunitaire d'importance clinique, y compris des cas sévères et des cas mortels. Selon la gravité de l'effet indésirable, il convient de suspendre le traitement avec KEYTRUDA® et d'administrer des corticostéroïdes.</p> <ul style="list-style-type: none"> Selon la sévérité et le type d'effet (grade 2 ou 3) : Suspendre jusqu'à ce que la réaction indésirable s'améliore et passe au grade 0 ou 1. Myocardite ou encéphalite sévère ou potentiellement fatale (grade 3 ou 4), ou effet potentiellement fatal (grade 4) ou sévère et récurrent (grade 3) : Cesser définitivement. <p>D'autres effets indésirables à médiation immunitaire d'importance clinique ont également été signalés chez moins de 1 % (sauf indication contraire) des</p>

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab
	<p>indésirable s'aggrave ou ne s'atténue pas en dépit de la corticothérapie, augmenter la dose à 1 ou 2 mg/kg/jour d'équivalent méthylprednisolone et cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Dans les cas de colite à médiation immunitaire réfractaire aux corticostéroïdes, il faut envisager l'ajout d'un autre agent immunosuppresseur à la corticothérapie ou le remplacement de la corticothérapie si d'autres causes ont été exclues (dont infection par le CMV/réactivation du virus [diagnostiquées au moyen d'une épreuve PCR réalisée sur une biopsie] et autres causes virales, bactériennes et parasitaires).</p> <p>Autres réactions indésirables à médiation immunitaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • OPDIVO peut causer d'autres réactions indésirables à médiation immunitaire cliniquement significatives. Ces effets ont été observés durant le traitement par OPDIVO. Lors des essais cliniques sur OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab évaluant différentes doses dans le traitement de divers types de tumeurs, les réactions indésirables à médiation immunitaire suivantes ont été signalées chez moins de 1 % des patients : uvéite, syndrome de Guillain-Barré, pancréatite, neuropathie auto-immune (dont parésie du nerf facial et du nerf moteur oculaire externe), démyélinisation, syndrome myasthénique, myasthénie grave, méningite aseptique, gastrite, sarcoïdose, duodénite, myosite, myocardite et rhabdomyolyse. Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ont été signalés au cours de l'utilisation d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après l'approbation de commercialisation. • Dans les cas où l'on soupçonne une réaction indésirable à médiation immunitaire, il faut effectuer une évaluation adéquate pour confirmer l'étiologie ou exclure d'autres causes. En fonction de la gravité de la réaction indésirable, interrompre le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et administrer des corticostéroïdes. Si l'état du patient s'améliore, reprendre l'administration d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab après avoir réduit progressivement la dose de corticostéroïdes. Cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab en cas de réaction indésirable à médiation immunitaire grave récurrente et de toute réaction indésirable à médiation immunitaire qui met en jeu le pronostic vital. • De rares cas de myotoxicité (myosite, myocardite et rhabdomyolyse), certains d'issue fatale, ont été associés au traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Si un patient présente des signes et des symptômes de myotoxicité, il doit faire l'objet d'une surveillance étroite et doit être orienté sans attendre vers un spécialiste à des fins d'évaluation et de traitement. En fonction de la gravité de la myotoxicité, on doit interrompre ou abandonner le traitement par OPDIVO en 	<p>2 799 patients traités avec KEYTRUDA® et inclus dans l'Ensemble des données d'innocuité de référence : uvéite, arthrite (1,5 %), myosite, encéphalite, sarcoïdose, syndrome myasthénique, vascularite, syndrome de Guillain-Barré, anémie hémolytique et pancréatite. Des cas de myocardite ont été signalés dans le cadre d'autres études cliniques menées avec KEYTRUDA® ou après sa commercialisation.</p> <p>Réactions liées à la perfusion : KEYTRUDA® peut causer des réactions sévères (de grade 3 ou plus) liées à la perfusion, y compris l'hypersensibilité et l'anaphylaxie, des réactions qui ont été signalées chez 6 (0,2 %) des 2 799 patients traités avec KEYTRUDA® et inclus dans l'Ensemble des données d'innocuité de référence. En cas de réactions liées à la perfusion, sévères ou menaçant le pronostic vital, il faut arrêter la perfusion et cesser définitivement le traitement avec KEYTRUDA®. Si les réactions liées à la perfusion sont légères ou modérées, on peut poursuivre le traitement avec KEYTRUDA® en surveillant étroitement le patient; une prémédication avec un antipyrétique et un antihistaminique peut être envisagée. Si réactions sévères ou potentiellement fatales (grade 3 ou 4) : Cesser définitivement.</p> <p>Cesser définitivement l'administration de KEYTRUDA® si la dose de corticostéroïde ne peut être réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou l'équivalent par jour dans les 12 semaines suivant le début du traitement ou si l'effet toxique lié au traitement ne revient pas au grade 0 ou 1 dans les 12 semaines suivant la dernière dose de KEYTRUDA.</p> <p>Dans le cas des patients atteints d'un LHC ou d'un LMPCB présentant une toxicité hématologique de grade 4, le traitement avec KEYTRUDA® doit être suspendu jusqu'à ce que les réactions indésirables s'améliorent et passent au grade 0 ou 1.</p>

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab
	<p>monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et instaurer un traitement approprié</p> <p>Réactions à la perfusion OPDIVO peut causer de graves réactions à la perfusion. Ces effets ont été signalés durant les essais cliniques sur OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab.</p> <ul style="list-style-type: none"> En présence d'une réaction à la perfusion grave ou mettant en jeu le pronostic vital (grade 3 ou 4), cesser la perfusion d'OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab et administrer un traitement médical approprié. Les patients qui présentent une réaction légère ou modérée à la perfusion peuvent recevoir OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab, mais doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et recevoir une prémédication conforme aux lignes directrices locales relatives à la prophylaxie des réactions à la perfusion. 	
Interactions	<p>Aucune étude en bonne et due forme sur les interactions médicament-médicament n'a été effectuée avec le nivolumab. On considère que le nivolumab est peu susceptible d'altérer la pharmacocinétique d'autres médicaments, d'après l'absence d'effet sur les cytokines dans la circulation périphérique.</p> <p>Traitement immunosuppresseur à action générale L'utilisation de corticostéroïdes à action générale et d'autres médicaments immunosuppresseurs doit être évitée au départ, avant d'amorcer le traitement par OPDIVO, en raison de leur interférence potentielle avec l'activité pharmacodynamique. Toutefois, les corticostéroïdes à action générale et les autres médicaments immunosuppresseurs peuvent être utilisés après l'instauration du traitement par OPDIVO pour prendre en charge les réactions indésirables à médiation immunitaire. Les résultats préliminaires montrent que la réponse au nivolumab ne semble pas altérée lorsque des médicaments immunosuppresseurs à action générale sont administrés après l'instauration du traitement par OPDIVO.</p>	<p>Aucune étude pharmacocinétique en bonne et due forme n'a été menée sur les interactions que pourraient avoir certains médicaments avec KEYTRUDA®. Puisque le pembrolizumab est éliminé de la circulation par catabolisme, on ne s'attend à aucune interaction métabolique Médicament-médicament.</p> <p>Il faut éviter d'utiliser des corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs à action générale avant d'amorcer un traitement avec KEYTRUDA®, car ils pourraient interférer avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité de KEYTRUDA®. Cependant, on peut utiliser des corticostéroïdes ou d'autres immunosuppresseurs à action générale après avoir amorcé un traitement avec KEYTRUDA® pour traiter des effets indésirables à médiation immunitaire.</p>
Pharmacocinétique	<p>La pharmacocinétique du nivolumab a été évaluée au moyen d'une analyse pharmacocinétique de population pour OPDIVO en monothérapie et en association avec l'ipilimumab.</p> <p>OPDIVO en monothérapie : La pharmacocinétique du nivolumab est linéaire dans l'intervalle posologique de 0,1 à 20 mg/kg. La clairance géométrique moyenne du nivolumab était de 9,5 mL/h, le volume de distribution à l'état d'équilibre était de 8,0 L et la demi-vie terminale était de 26,7 jours.</p> <p>La voie métabolique du nivolumab n'a pas été caractérisée. Puisqu'il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG4 entièrement humain, on s'attend à ce que le nivolumab soit fractionné en acides aminés et en peptides de petite taille par diverses voies cataboliques, à l'image des IgG endogènes.</p>	<p>Pharmacocinétique La pharmacocinétique du pembrolizumab a été étudiée chez 2 993 patients atteints de divers cancers et ayant reçu des doses variant de 1 à 10 mg/kg toutes les 2 semaines, des doses variant de 2 à 10 mg/kg toutes les 3 semaines ou des doses de 200 mg toutes les 3 semaines. On n'a observé aucune différence significative sur le plan clinique quant à la pharmacocinétique du pembrolizumab pour toutes les indications. Selon le modèle pharmacocinétique de population actuel utilisé pour le pembrolizumab, le paramètre de clairance augmente d'une manière moins que proportionnelle avec l'augmentation du poids corporel. Par conséquent, tant la dose établie en fonction du poids corporel que la dose fixe procurent un contrôle similaire de la variabilité dans les expositions générales pharmacocinétiques.</p> <p>Absorption : Puisque KEYTRUDA® est administré par voie intraveineuse, il est immédiatement et entièrement biodisponible.</p>

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab
	<p>OPDIVO en association avec l'ipilimumab : La clairance géométrique moyenne du nivolumab était de 9,83 mL/h (49,2 %), le volume de distribution à l'état d'équilibre était de 7,62 L (26,6 %) et la demi-vie terminale était de 24,1 jours (73,1 %). En traitement d'association, la clairance du nivolumab a augmenté de 35 %, alors que celle de l'ipilimumab n'a pas changé.</p> <p>En traitement d'association, la clairance du nivolumab a augmenté de 25 % en présence d'anticorps anti-nivolumab. On n'a toutefois observé aucun effet des anticorps anti-ipilimumab sur la clairance de l'ipilimumab.</p> <p>Les analyses du lien entre la dose/l'exposition et l'efficacité et l'innocuité n'ont révélé aucune différence cliniquement significative quant à l'innocuité et à l'efficacité du nivolumab administré à raison de 240 mg toutes les 2 semaines ou de 480 mg toutes les 4 semaines ou encore de 3 mg/kg toutes les 2 semaines.</p> <p>Populations et états pathologiques particuliers Une analyse pharmacocinétique de population portant sur 909 patients laisse croire que l'âge, le sexe, la race, le type de tumeur, la taille de la tumeur, l'insuffisance hépatique et le taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) n'ont pas d'effets cliniquement pertinents sur la clairance du nivolumab (estimation ponctuelle et IC à 95 % compris entre 80 et 120 %). Le statut ECOG et le poids corporel ont eu un effet léger sur la clairance du nivolumab (limite supérieure de l'IC à 95 % inférieure à 30 %). Il est peu probable toutefois que ces effets soient pertinents sur le plan clinique, étant donné l'uniformité de la relation exposition-réponse pour ce qui est de l'efficacité et de l'innocuité.</p> <p>Insuffisance hépatique :L'effet de l'insuffisance hépatique sur la clairance du nivolumab a été évalué chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine totale de 1,0 à 1,5 fois la LSN ou taux d'AST > LSN, selon les critères d'évaluation du dysfonctionnement hépatique du National Cancer Institute; n = 92), comparativement à des patients présentant une fonction hépatique normale (taux de bilirubine totale et d'AST ≤ LSN; n = 804) dans le cadre d'analyses pharmacocinétiques de populations. Aucune différence cliniquement importante sur le plan de la clairance du nivolumab n'a été observée entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère et ceux dont la fonction hépatique était normale. OPDIVO n'a pas été évalué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (taux de bilirubine totale > 1,5 à 3,0 fois la LSN peu importe le taux d'AST) ou grave (taux de bilirubine totale > 3 fois la LSN peu importe le taux d'AST).</p> <p>Insuffisance rénale : Aucune étude clinique n'a été menée dans le but précis d'évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du nivolumab. Dans le cadre d'analyses pharmacocinétiques de populations, l'effet de l'insuffisance rénale sur la clairance du nivolumab a été évalué chez des patients atteints d'une insuffisance rénale légère (TFG < 90 et ≥ 60</p>	<p>Distribution : Étant donné que la distribution extravasculaire du pembrolizumab est limitée, son volume de distribution à l'état d'équilibre est faible (environ 7,5 L; coefficient de variation [CV] : 21 %). Comme on peut s'y attendre d'un anticorps, le pembrolizumab ne se lie pas aux protéines plasmatiques de manière précise.</p> <p>Métabolisme : Le pembrolizumab est catabolisé par des voies non spécifiques; son métabolisme ne contribue pas à sa clairance.</p> <p>Excrétion : La clairance (CV en %) du pembrolizumab est environ 23 % moins élevée (moyenne géométrique de 195 mL/jour [40 %]) une fois la variation de concentration maximale atteinte à l'état d'équilibre que lors de l'administration de la première dose (252 mL/jour [CV : 37 %]); cette diminution de la clairance avec le temps n'est pas considérée comme importante sur le plan clinique. La moyenne géométrique (CV en %) de la demi-vie terminale (t_{1/2}) est de 22 jours (32 %).</p> <p>L'exposition au pembrolizumab, exprimée par la concentration maximale (C_{max}), la concentration minimale (C_{min}) ou l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps, a augmenté proportionnellement à la dose administrée, dans l'intervalle des doses variant de 2 à 10 mg/kg toutes les 3 semaines. Après l'administration de doses répétées, la clairance du pembrolizumab était indépendante du temps et l'indice d'accumulation générale était d'environ 2,1 lorsque le médicament était administré toutes les 3 semaines. Les concentrations à l'état d'équilibre du pembrolizumab ont été atteintes en 16 semaines.</p> <p>Les facteurs suivants n'ont eu aucun effet clinique important sur la clairance du pembrolizumab : l'âge (de 15 à 94 ans), le sexe, la race, une insuffisance rénale légère ou modérée, une insuffisance hépatique légère et la charge tumorale.</p> <p>Insuffisance hépatique : L'effet de l'insuffisance hépatique sur la clairance du pembrolizumab a été évalué dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de populations chez des patients atteints d'un mélanome ou d'un CPNPC présentant une insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine totale [BT] de 1,0 à 1,5 fois supérieur à la LSN ou taux d'ASAT > à la LSN selon les critères de dysfonctionnement hépatique du National Cancer Institute) par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale (taux de BT et d'ASAT ≤ à la LSN). En ce qui a trait à la clairance du pembrolizumab, aucune différence significative du point de vue clinique n'a été observée entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et ceux ayant une fonction hépatique normale. KEYTRUDA® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (taux de BT > 1,5 à 3 fois la LSN et tout taux d'ASAT) ou grave (taux de BT > 3 fois la LSN et tout taux d'ASAT).</p> <p>Insuffisance rénale : L'effet de l'insuffisance rénale sur la clairance du pembrolizumab a été évalué lors d'une analyse pharmacocinétique de populations chez des patients atteints d'un mélanome ou d'un CPNPC présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 90 et ≥ 60 mL/min/1,73 m²) ou modérée (DFGe < 60 et ≥ 30 mL/min/1,73 m²) par rapport à des patients ayant une fonction rénale normale (DFGe ≥ 90 mL/min/1,73 m²). En ce qui a trait à la clairance du pembrolizumab, aucune différence significative du point de vue clinique n'a été observée entre les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée et ceux ayant une fonction</p>

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab
	mL/min/1,73 m ² ; n = 379), modérée (TFG < 60 et ≥ 30 mL/min/1,73 m ² ; n = 179) ou grave (TFG < 30 et ≥ 15 mL/min/1,73 m ² ; n = 2), comparativement à des patients présentant une fonction rénale normale (TFG ≥ 90 mL/min/1,73 m ² ; n = 342). Aucune différence cliniquement importante sur le plan de la clairance du nivolumab n'a été observée entre les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et ceux dont la fonction rénale était normale. Il n'existe pas suffisamment de données pour permettre de tirer une conclusion dans le cas des patients atteints d'insuffisance rénale grave.	rénale normale. KEYTRUDA® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 et ≥ 15 mL/min/1,73 m ²).
Indications et posologies	<p>Monothérapie : Traitement du mélanome non résecable ou métastatique, du cancer du poumon non à petites cellules métastatique, de l'adénocarcinome rénal métastatique, de l'épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou ou du lymphome hodgkinien classique, du carcinome hépatocellulaire et traitement adjuvant du mélanome :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 mg/kg toutes les 2 semaines, ou • 240 mg toutes les 2 semaines, ou • 480 mg toutes les 4 semaines, <p>administrée par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Continuer le traitement aussi longtemps qu'il apporte des bienfaits cliniques ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le médicament. Dans les cas de mélanome, la durée maximale du traitement adjuvant par OPDIVO en monothérapie est de 12 mois.</p> <p>Si les patients doivent passer de 3 mg/kg ou 240 mg toutes les deux semaines à 480 mg toutes les 4 semaines, la première dose de 480 mg doit être administrée deux semaines après la dernière dose de 3 mg / kg ou de 240 mg. À l'inverse, si les patients doivent passer de 480 mg toutes les quatre semaines à 3 mg/kg ou à 240 mg toutes les 2 semaines, la première dose de 3 mg/kg ou 240 mg doit être administrée quatre semaines après la dernière dose de 480 mg.</p> <p>En association à l'ipilimumab : Mélanome non résecable ou métastatique La dose recommandée d'OPDIVO pendant la phase de traitement d'association est de 1 mg/kg par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes, suivie le même jour d'une perfusion intraveineuse d'ipilimumab à 3 mg/kg pendant 90 minutes, toutes les 3 semaines, pour les 4 premières doses ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable, selon la première occurrence. Après la fin du traitement d'association, administrer OPDIVO en monothérapie, selon l'un des schémas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 mg/kg sur 30 minutes toutes les 2 semaines, ou • 240 mg sur 30 minutes toutes les 2 semaines, ou • 480 mg sur 30 minutes toutes les 4 semaines, <p>par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Continuer le traitement aussi longtemps qu'il apporte des bienfaits cliniques ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le médicament.</p>	<p>Sélection des patients Cancer du poumon non à petites cellules : La sélection des patients pour le traitement d'un CPNPC métastatique avec KEYTRUDA® doit être effectuée en fonction de l'expression positive du PD-L1, déterminée par un laboratoire expérimenté au moyen d'un test validé. Il faudrait opter pour un test autorisé par Santé Canada qui est analogue à celui utilisé lors des études cliniques (p. ex., l'immunohistochimie de Dako [PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™])</p> <p>Dose recommandée pour le mélanome non résecable ou métastatique</p> <ul style="list-style-type: none"> • pour le traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique n'ayant jamais été traités avec l'ipilimumab. Les patients atteints d'un mélanome à mutation BRAF V600 peuvent avoir reçu un traitement au moyen d'un inhibiteur du gène BRAF; • pour le traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique dont la maladie a progressé à la suite d'un traitement avec l'ipilimumab et, en présence d'une mutation V600 du gène BRAF, à la suite d'un traitement avec un inhibiteur du gène BRAF ou de la protéine MEK; <p>La dose actuelle recommandée de KEYTRUDA® est une dose fixe de 200 mg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines, jusqu'à constatation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable. On s'attend à ce que les résultats obtenus sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité chez un patient recevant cette nouvelle dose soient comparables à ceux obtenus à la dose précédemment recommandée (2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines).</p> <p>Dose recommandée pour le traitement adjuvant du mélanome</p> <ul style="list-style-type: none"> • comme traitement adjuvant chez les patients atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte des ganglions lymphatiques et qui ont subi une résection complète. <p>La dose recommandée de KEYTRUDA® est une dose fixe de 200 mg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines pendant une période pouvant aller jusqu'à un an ou jusqu'à constatation d'une récurrence de la maladie ou d'une toxicité intolérable.</p> <p>Dose recommandée pour le CPNPC (patients n'ayant jamais été traités) en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • pour le traitement, en monothérapie, des adultes atteints d'un CPNPC métastatique dont les tumeurs expriment fortement le PD-L1 (PCT ≥ 50 %), tel que déterminé par un test validé, qui ne présentent aucune aberration génomique tumorale du gène EGFR ou ALK et n'ont jamais été traités au moyen d'une chimiothérapie à action générale contre un CPNPC métastatique

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab
	<p><i>(**dans la phase de monothérapie, la dose de 3 mg/kg ou de 240 mg toutes les 2 semaines est donnée 3 semaines après la dernière dose de l'association nivolumab et ipilimumab, alors que la dose de 480 mg toutes les 4 semaines est donnée 6 semaines après la dernière dose de l'association nivolumab et ipilimumab)</i></p> <p>Adénocarcinome rénal métastatique La dose recommandée d'OPDIVO pendant la phase de traitement d'association est de 3 mg/kg de nivolumab par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes, suivie le même jour d'une perfusion intraveineuse d'ipilimumab à 1 mg/kg pendant 30 minutes, toutes les 3 semaines, pour les 4 premières doses. Après la fin du traitement d'association, administrer OPDIVO en monothérapie, selon l'un des schémas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 mg/kg sur 30 minutes toutes les 2 semaines, ou • 240 mg sur 30 minutes toutes les 2 semaines, ou • 480 mg sur 30 minutes toutes les 4 semaines, <p>par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Continuer le traitement aussi longtemps qu'il apporte des bienfaits cliniques ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le médicament.</p> <p><i>(**dans la phase de monothérapie, la dose de 3 mg/kg ou de 240 mg toutes les 2 semaines est donnée 3 semaines après la dernière dose de l'association nivolumab et ipilimumab, alors que la dose de 480 mg toutes les 4 semaines est donnée 6 semaines après la dernière dose de l'association nivolumab et ipilimumab)</i></p> <p>Il n'existe aucune donnée concernant le surdosage par OPDIVO (nivolumab).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de platine, pour le traitement des adultes atteints d'un CPNPC non épidermoïde métastatique qui ne présentent aucune aberration génomique tumorale du gène EGFR ou ALK et n'ont jamais été traités au moyen d'une chimiothérapie à action générale contre un CPNPC métastatique. • en association avec le carboplatine et soit le paclitaxel ou le nab-paclitaxel, pour le traitement des adultes atteints d'un CPNPC épidermoïde métastatique qui n'ont jamais été traités au moyen d'une chimiothérapie à action générale contre un CPNPC métastatique. <p>La dose recommandée de KEYTRUDA® est une dose fixe de 200 mg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines, jusqu'à constatation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 24 mois en l'absence d'une progression de la maladie. Lorsqu'on a recours à KEYTRUDA® en association avec le pémétréxed et une chimiothérapie à base de platine, KEYTRUDA® doit être administré en premier.</p> <p>AC-C – Dose recommandée pour le CPNPC (patients ayant déjà été traités)</p> <ul style="list-style-type: none"> • pour le traitement, en monothérapie, des adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique dont les tumeurs expriment le PD-L1 (pourcentage de cellules tumorales [PCT] ≥ 1 %), tel que déterminé par un test validé, et qui a progressé durant ou après une chimiothérapie à base de platine. Les patients présentant des aberrations génomiques tumorales du gène EGFR ou ALK devraient avoir reçu un traitement autorisé pour ces aberrations avant que KEYTRUDA® leur soit administré; <p>La dose actuelle recommandée de KEYTRUDA® est une dose fixe de 200 mg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines, jusqu'à constatation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable. On s'attend à ce que les résultats obtenus sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité chez un patient recevant cette nouvelle dose soient comparables à ceux obtenus à la dose précédemment recommandée (2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines).</p> <p>AC-C – Dose recommandée pour le LH</p> <ul style="list-style-type: none"> • pour le traitement, en monothérapie, des adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) présentant une rechute ou dont la maladie est réfractaire, après l'échec d'une autogreffe de cellules souches et d'un traitement au moyen du brentuximab vedotin, ou qui ne sont pas des candidats à l'autogreffe de cellules souches et qui ont connu un échec thérapeutique avec le brentuximab vedotin. Une amélioration de la survie ou une réduction des symptômes de la maladie n'ont pas encore été établies. <p>La dose recommandée de KEYTRUDA® est de 200 mg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines.</p> <p>AC-C – Dose recommandée pour le LMPCB</p> <ul style="list-style-type: none"> • pour le traitement, en monothérapie, des adultes et des enfants atteints d'un lymphome médiastinal primitif à cellules B (LMPCB) dont la maladie est réfractaire ou qui ont connu une rechute après avoir reçu au moins deux lignes de traitements antérieurs. Une amélioration de la survie ou une réduction des symptômes de la maladie n'ont pas été établies.

	Monographie d'Opdivo ^{MD} Nivolumab	Monographie de Keytruda ^{MD} Pembrolizumab
		<p>La dose recommandée de KEYTRUDA® administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines est de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 200 mg chez les adultes; et de • 2 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 200 mg) chez les enfants. <p>Dose recommandée pour le carcinome urothélial (patients ayant déjà été traités) et</p> <p>AC-C – Dose recommandée pour le carcinome urothélial (patients non candidats à une chimiothérapie à base de cisplatine)</p> <ul style="list-style-type: none"> • pour le traitement des patients atteints d'un carcinome urothélial à un stade avancé localement ou métastatique dont la maladie a progressé durant ou après une chimiothérapie à base de platine ou dans les 12 mois suivant la fin d'une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base de platine. • pour le traitement, en monothérapie, des adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable localement avancé ou métastatique qui ne sont pas candidats à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment le PD-L1 (score combiné positif [SCP] ≥ 10), tel que déterminé par un test validé, ou qui ne sont pas candidats à toute chimiothérapie à base de platine, et ce, peu importe l'expression du PD-L1. Une amélioration de la survie ou une réduction des symptômes de la maladie n'a pas été établie. <p>La dose recommandée de KEYTRUDA® est de 200 mg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines, jusqu'à constatation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 24 mois en l'absence d'une progression de la maladie.</p> <p>ACC – Dose recommandée pour le cancer colorectal ou de l'endomètre associé à une forte IMS</p> <ul style="list-style-type: none"> • pour le traitement, en monothérapie, des adultes atteints de l'un des cancers non résécables ou métastatiques associés à une forte instabilité microsatellitaire (IMS) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) suivants: <ul style="list-style-type: none"> – cancer colorectal qui a progressé après un traitement avec une fluoropyrimidine, de l'oxaliplatine et de l'irinotécan; – cancer de l'endomètre qui a progressé après un traitement antérieur et qui ne peut être traité d'aucune autre manière acceptable. <p>La dose recommandée de KEYTRUDA® chez les adultes est de 200 mg, administrée par perfusion intraveineuse durant 30 minutes toutes les 3 semaines, jusqu'à constatation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable, ou jusqu'à 24 mois en l'absence d'une progression de la maladie.</p> <p>Les patients doivent être traités avec KEYTRUDA® jusqu'à la progression de leur maladie ou l'apparition d'une toxicité intolérable. Des réponses atypiques (c.-à-d. une augmentation passagère initiale de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles petites lésions dans les premiers mois, puis une régression de la tumeur) ont été observées. Les patients cliniquement stables qui présentent des signes initiaux de progression de la maladie peuvent poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée.</p>

	Monographie d'Opdivo ^{MD} Nivolumab	Monographie de Keytruda ^{MD} Pembrolizumab
		<p>AC-C – Dose recommandée pour le carcinome de l'endomètre (non associé à une forte IMS ou à une déficience du SRM)</p> <ul style="list-style-type: none"> en association avec le lenvatinib, est indiqué pour le traitement des femmes adultes atteintes d'un carcinome de l'endomètre à un stade avancé non associé à une forte instabilité microsatellitaire (IMS) ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM), dont la maladie a progressé après une chimiothérapie antérieure à action générale à base de platine et qui ne sont pas candidates à une chirurgie ou à une radiothérapie curative. L'autorisation de cette indication est fondée sur le taux de réponse tumorale et la durabilité de la réponse. Une amélioration de la survie ou une réduction des symptômes de la maladie n'a pas été établie. <p>Les doses recommandées sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> une dose de KEYTRUDA® à 200 mg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines, jusqu'à constatation d'une toxicité inacceptable ou d'une progression de la maladie, ou jusqu'à 24 mois, en association avec une dose de 20 mg de lenvatinib administrée par voie orale une fois par jour, jusqu'à constatation d'une toxicité inacceptable ou d'une progression de la maladie. <p>Dose recommandée pour l'adénocarcinome rénal en association avec l'axitinib, pour le traitement des adultes atteints d'un adénocarcinome rénal (AR) à un stade avancé ou métastatique qui n'ont jamais reçu un traitement à action générale contre un AR métastatique. Dose recommandée : une dose de KEYTRUDA® à 200 mg administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes toutes les 3 semaines, jusqu'à constatation d'une toxicité inacceptable ou d'une progression de la maladie, ou jusqu'à 24 mois ou 35 doses, selon l'échéance la plus longue, en association avec</p> <ul style="list-style-type: none"> une dose de 5 mg d'axitinib administrée par voie orale deux fois par jour, jusqu'à constatation d'une toxicité inacceptable ou d'une progression de la maladie. Comme lors de l'étude KEYNOTE-426, lorsque l'axitinib est utilisé en association avec KEYTRUDA® une augmentation de la dose peut être envisagée chez les patients qui tolèrent la dose initiale d'axitinib à 5 mg, et ce, à des intervalles de 6 semaines ou plus (c.-à-d. au moins 2 cycles de traitement). <p>On ne dispose d'aucune donnée sur le surdosage avec KEYTRUDA®. La dose maximale tolérée de KEYTRUDA® n'a pas été déterminée. Dans les études cliniques, le profil d'innocuité observé chez les patients traités avec une dose allant jusqu'à 10 mg/kg était semblable à celui observé chez ceux recevant 2 mg/kg. En cas de surdosage, il faut surveiller étroitement les patients pour déceler les signes et les symptômes d'effets indésirables et entreprendre le traitement symptomatique approprié.</p>
Ajustement posologique recommandé	Il n'est pas recommandé d'augmenter ou de réduire la dose d'OPDIVO, qu'elle soit administrée en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Selon les réactions indésirables et la tolérance du patient, il peut être nécessaire d'interrompre ou d'abandonner le traitement. Le traitement par OPDIVO ou OPDIVO en association avec l'ipilimumab peut être maintenu chez les patients cliniquement stables qui présentent des signes initiaux de progression de la maladie jusqu'à ce que celle-ci	Insuffisance rénale : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe < 90 et ≥ 60 mL/min/1,73 m ²) ou modérée (DFGe < 60 et ≥ 30 mL/min/1,73 m ²). KEYTRUDA® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 et ≥ 15 mL/min/1,73 m ²).

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab
	<p>soit confirmée. Des réponses atypiques (c.-à-d. augmentation initiale transitoire de la taille de la tumeur ou apparition de nouvelles petites lésions au cours des premiers mois, suivies d'une régression de la tumeur) ont été observées.</p> <p>Lors de l'administration d'OPDIVO en association avec l'ipilimumab, si l'administration de l'un des agents est interrompue, celle de l'autre agent doit l'être également. S'il y a reprise du traitement, on peut recommencer l'administration des deux médicaments ou d'OPDIVO en monothérapie, selon l'évaluation du patient. <i>(Les modifications du traitement recommandées selon les réactions indésirables sont documentées dans la section ajustement posologique).</i></p>	<p>Insuffisance hépatique : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. KEYTRUDA® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave.</p>
Administration	<p>OPDIVO ne doit être administré que par perfusion intraveineuse. Avant l'administration, inspecter la solution afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur. Jeter le flacon si la solution est trouble, présente un changement de couleur marqué (une solution jaune pâle est acceptable) ou contient des particules étrangères autres que quelques particules amorphes translucides à blanches. Ne pas agiter. Administrer la perfusion sur une période de 30 minutes au moyen d'une tubulure intraveineuse munie d'un filtre intégré stérile apyrogène à faible liaison aux protéines (diamètre des pores de 0,2 à 1,2 micromètre). OPDIVO ne devrait pas être perfusé dans la même tubulure intraveineuse en même temps que d'autres agents. Aucune étude de compatibilité physique ou biochimique n'a été menée pour évaluer l'administration concomitante d'OPDIVO avec d'autres agents. Rincer la tubulure intraveineuse avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP ou de dextrose à 5 %, USP à la fin de chaque perfusion.</p> <p>Lorsqu'OPDIVO est utilisé en association avec l'ipilimumab, il faut administrer les deux produits la même journée en commençant par OPDIVO. Utiliser des sacs de perfusion et des filtres distincts pour chaque perfusion.</p> <p>Préparation avant administration Prélever le volume requis de solution d'OPDIVO à 10 mg/mL et transférer de manière aseptique dans un contenant stérile pour perfusion intraveineuse (flacon en verre ou contenant en PVC ou autre). OPDIVO peut être dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP ou de dextrose à 5 %, USP, selon les instructions suivantes : - la concentration finale de perfusion doit se situer entre 1 et 10 mg/mL; - le volume total de perfusion ne doit pas dépasser 160 mL. Chez les patients pesant moins de 40 kg, le volume total de perfusion ne doit pas excéder 4 mL par kilogramme de poids corporel. Mélanger la solution diluée en inversant doucement le contenant pour perfusion; ne pas agiter.</p>	<p>Reconstitution de KEYTRUDA® (poudre lyophilisée)</p> <ul style="list-style-type: none"> Avant la reconstitution, le flacon de poudre lyophilisée peut rester à l'extérieur du réfrigérateur (températures de 25 °C ou moins) pendant une période allant jusqu'à 24 heures. Utiliser une méthode aseptique pour ajouter dans le flacon 2,3 mL d'eau stérile pour injection afin d'obtenir une solution KEYTRUDA® de 25 mg/mL (pH de 5,2 à 5,8). Pour éviter la formation de mousse, injecter l'eau le long de la paroi du flacon et non directement sur la poudre lyophilisée. Faire tourner doucement le flacon pour permettre la reconstitution de la poudre lyophilisée. <p>Attendre jusqu'à 5 minutes pour que les bulles disparaissent. Ne pas agiter le flacon.</p> <p>Préparation pour l'administration par voie intraveineuse</p> <ul style="list-style-type: none"> Avant l'administration, il faut examiner visuellement les produits administrés par voie parentérale afin de déceler la présence de particules étrangères et toute décoloration. La solution KEYTRUDA® est limpide ou légèrement opalescente, incolore ou légèrement jaune. Jeter le flacon si la solution contient des particules visibles. Diluer KEYTRUDA® (solution injectable ou solution reconstituée à partir de la poudre lyophilisée) avant l'administration par voie intraveineuse. Prélever le volume requis du ou des flacon(s) de KEYTRUDA® et le transférer dans un sac pour perfusion intraveineuse contenant du chlorure de sodium à 0,9 % ou du glucose (dextrose) à 5 % pour préparer une solution diluée à une concentration finale de 1 à 10 mg/mL. Mélanger la solution diluée en la renversant délicatement. <p>Administration Administrer la solution pour perfusion par voie intraveineuse pendant 30 minutes à l'aide d'un filtre intégré ou ajouté, stérile, apyrogène, à faible liaison protéique et à pores de 0,2 à 5 mcm.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ne pas administrer de façon concomitante d'autres médicaments par la même tubulure.

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab
		<ul style="list-style-type: none"> • Jeter toute portion inutilisée qui reste dans le flacon.
Entreposage et stabilité	<p>Conserver OPDIVO (nivolumab) au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C. Garder OPDIVO à l'abri de la lumière en le conservant dans son emballage d'origine jusqu'à l'utilisation. Ne pas congeler ni agiter.</p> <p>La perfusion d'OPDIVO doit être administrée dans les 24 heures suivant la préparation. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution pour perfusion peut être conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) et à l'abri de la lumière pendant un maximum de 24 heures (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 24 heures).</p> <p>Jeter les flacons d'OPDIVO partiellement utilisés ou vides.</p>	<p>Poudre pour solution injectable KEYTRUDA® : Conserver au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C.</p> <p>Solution injectable KEYTRUDA® : Conserver au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C. Garder à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Ne pas agiter.</p> <p>Entreposage de la solution reconstituée et de la solution diluée</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ne pas congeler la solution pour perfusion. • Le produit ne contient pas d'agent de conservation. Le produit reconstitué ou dilué doit être utilisé immédiatement. Si elles ne sont pas utilisées immédiatement, les solutions reconstituées ou diluées KEYTRUDA® peuvent être conservées à température ambiante pendant un temps cumulatif allant jusqu'à 6 heures. Les solutions reconstituées et diluées KEYTRUDA® peuvent également être conservées au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C; cependant, le temps écoulé à partir de la reconstitution ou de la dilution de KEYTRUDA® jusqu'à la fin de la perfusion ne doit pas dépasser 96 heures. S'ils sont réfrigérés, laisser les flacons et les sacs pour perfusion intraveineuse atteindre la température ambiante avant de les utiliser.
Éléments de suivi	<p>Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance continue pour déceler les réactions indésirables cardiaques et pulmonaires, ainsi que les signes cliniques, les symptômes et les anomalies des constantes biologiques évoquant des perturbations électrolytiques ou une déshydratation avant le traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement.</p> <p>Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance continue (pendant au moins 5 mois après la dernière dose), puisqu'une réaction indésirable à OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab peut survenir à tout moment durant ou après le traitement.</p> <p>Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes d'endocrinopathies, tels que la fatigue, les variations de poids, les maux de tête, les altérations des fonctions mentales, la douleur abdominale, une activité intestinale inhabituelle ou une hypotension, ou encore des symptômes non spécifiques qui peuvent ressembler à ceux d'autres affections, comme des métastases au cerveau ou une maladie sous-jacente, ainsi que les variations de la glycémie et de la fonction thyroïdienne. En présence de signes ou de symptômes, procéder à une évaluation complète de la fonction endocrinienne.</p> <p>Faire le suivi des patients pour déceler les cas de diarrhée et les autres symptômes de colite, comme les douleurs abdominales ou la présence de mucus ou de sang dans les selles. Exclure les causes liées à une infection ou à une maladie. Des examens visant à détecter les infections</p>	<p>Des tests des fonctions hépatique (taux de transaminases et de bilirubine hépatiques) et thyroïdienne ainsi que des électrolytes sériques doivent être effectués au début du traitement, sur une base périodique pendant le traitement, et tel qu'indiqué selon l'évaluation clinique. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement, afin de déceler la présence éventuelle de signes et symptômes, d'effets indésirables à médiation immunitaire dont les suivants : dyspnée, hypoxie; augmentation de la fréquence des selles, diarrhée; taux élevés de transaminases et de bilirubine, taux élevés de créatinine; éruption cutanée, prurit; céphalées, fatigue, hypotension, altération de l'état mental, troubles de la vision; douleur ou faiblesse musculaire et paresthésies.</p>

	Monographie d'Opdivo^{MD} Nivolumab	Monographie de Keytruda^{MD} Pembrolizumab
	<p>fécales (y compris recherche du CMV et d'autres virus, culture, détection de Clostridium difficile, d'œufs et de parasites) doivent être réalisés advenant l'apparition d'une diarrhée ou d'une colite afin d'exclure les causes infectieuses et d'autres causes.</p> <p>Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes d'hépatotoxicité, tels qu'une augmentation des taux de transaminases et de bilirubine totale. Exclure les causes liées à une infection ou à une maladie.</p> <p>Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes de pneumonite, comme des anomalies radiologiques (p. ex. opacités focales en verre dépoli, infiltrations en plaques), une dyspnée ou une hypoxie. Exclure les causes liées à une infection ou à une maladie.</p> <p>Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes de néphrotoxicité. La plupart des patients présentent une élévation asymptomatique du taux de créatinine sérique. Exclure les causes liées à une maladie. Faire le suivi des patients pour déceler toute présence de rash.</p> <p>Les fonctions hépatique et thyroïdienne ainsi que la glycémie et les électrolytes doivent être évalués au début du traitement et périodiquement pendant le traitement. Pendant le traitement, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler les signes et les symptômes de réactions indésirables à médiation immunitaire, y compris, sans s'y limiter, les suivants : dyspnée, hypoxie; augmentation de la fréquence des selles, diarrhée; élévation des taux de transaminases et de bilirubine; élévation du taux de créatinine; rash, prurit; maux de tête, fatigue, hypotension, altération des fonctions mentales; troubles visuels, douleur ou faiblesse musculaire; et paresthésie.</p> <p>CPNPC métastatique et épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou : Dans les essais cliniques, l'évaluation de l'expression de PD-L1 a été effectuée au moyen de l'épreuve PD-L1 IHC 28-8 pharmDx approuvée par Santé Canada. Toutefois, le rôle du statut relatif à l'expression de PD-L1 n'a pas encore été entièrement élucidé. Chez les patients atteints d'un CPNPC non squameux métastatique ou d'un épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou chez qui l'expression tumorale de PD-L1 n'est pas mesurable ou considérée comme non quantifiable, il pourrait être prudent sur le plan clinique d'exercer une surveillance étroite des signes indiquant une progression sans équivoque au cours des premiers mois de traitement par OPDIVO.</p>	

ANNEXE H

Appréciation de l'ensemble de la preuve

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

Critères décisionnels	Définitions
Énoncé et niveau de preuve scientifique	<ul style="list-style-type: none">• Constats issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que la qualité globale.
Aspects cliniques, épidémiologiques et organisationnels	<ul style="list-style-type: none">• Aspects jugés importants dans le processus décisionnel menant aux recommandations : histoire naturelle de la maladie ou de la condition, gravité de la maladie ou de la condition, prévalence, traitements alternatifs disponibles et jugés efficaces, etc.
Applicabilité de l'intervention	<ul style="list-style-type: none">• Appréciation de la pertinence des constats issus de la preuve scientifique pour le système de santé ou le contexte clinique dans lequel les recommandations seront implantées.• Appréciation de la possibilité d'application de l'intervention proposée (barrières et facteurs facilitants).• Appréciation de la capacité d'application de l'intervention proposée (ressources disponibles).• Conformité aux valeurs et normes sociétales et aux lois et réglementations.
Acceptabilité	<ul style="list-style-type: none">• Accessibilité de l'intervention proposée (géographique, organisationnelle, économique, socioculturel).• Commodités d'administration de l'intervention proposée.• Attentes, préférences et valeurs des patients, des usagers ou des proches d'usagers pour les effets, les risques et les coûts de l'intervention.• Préférences et valeurs des intervenants du système de la santé et des services sociaux pour les modalités cliniques et de pratique pour l'administration de l'intervention.
Impacts potentiels de la mise en œuvre	<ul style="list-style-type: none">• Impacts de l'application des interventions sur la population cible; les pratiques; l'organisation des soins et de services et les ressources.

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

Critères décisionnels	Définitions
Énoncé et niveau de preuve scientifique	<ul style="list-style-type: none"> • Comparaison de l'effet du nivolumab à des doses de 1 à 10 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> - Le taux de réponse objective est similaire entre les doses faibles (1 mg/kg) et les doses plus élevées (3 à 10 mg/kg) de nivolumab chez les personnes atteintes d'un mélanome, d'un CPNPC ou d'un cancer rénal (<i>Niveau de preuve faible</i>); - Le taux d'effets indésirables est similaire entre les doses de nivolumab chez les personnes atteintes d'un mélanome, d'un CPNPC ou d'un cancer rénal ou d'un CHC (<i>Niveau de preuve modéré</i>); - Les données ne permettent pas de comparer l'effet des différentes doses de nivolumab en ce qui concerne les taux et durée de survie sans progression ainsi que les taux et durée de survie globale (<i>Niveau de preuve insuffisant</i>); - Les données ne permettent pas de comparer l'efficacité et l'innocuité des différentes doses de nivolumab chez les personnes atteintes d'un cancer de la tête et du cou, ou d'un lymphome hodgkinien classique (<i>Niveau de preuve insuffisant</i>). • Effet d'une dose fixe (240 mg) comparée à une dose selon le poids (3 mg/kg) <ul style="list-style-type: none"> - Le taux de survie globale semble similaire entre les doses de nivolumab de 240 mg et de 3 mg/kg administrées toutes les 2 semaines chez les personnes atteintes d'un mélanome, d'un CPNPC ou d'un cancer rénal (<i>Niveau de preuve faible</i>); - Le taux d'effets indésirables menant à l'arrêt du médicament ou au décès est similaire entre les doses de nivolumab de 240 mg et de 3 mg/kg administrées toutes les 2 semaines chez les personnes atteintes d'un mélanome, d'un CPNPC ou d'un cancer rénal. (<i>Niveau de preuve faible</i>); - Les données ne permettent pas de déterminer l'efficacité et l'innocuité des doses de nivolumab de 240 mg toutes les 2 semaines comparativement à celle 3 mg/kg toutes les 2 semaines chez les personnes atteintes d'un cancer de la tête et du cou, d'un carcinome hépatocellulaire ou d'un lymphome hodgkinien classique (<i>Niveau de preuve insuffisant</i>). • Effet de l'intervalle d'administration (toutes les 4 semaines comparativement à toutes les 2 semaines) <ul style="list-style-type: none"> - Les taux d'effets indésirables sont similaires entre le nivolumab donné à 480 mg toutes les 4 semaines et le nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines (<i>Niveau de preuve faible</i>); - La survie globale semble similaire entre les patients recevant le nivolumab à 480 mg toutes les 4 semaines et ceux recevant le nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines chez les personnes atteintes de mélanome, de CPNPC ou de cancer rénal (<i>Niveau de preuve faible</i>); - Les données ne permettent pas de déterminer l'efficacité du nivolumab à 480 mg toutes les 4 semaines comparativement au nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines chez les personnes atteintes de cancer de la tête et du cou, de carcinome hépatocellulaire ou de lymphome hodgkinien classique (<i>Niveau de preuve insuffisant</i>). • La recherche de la littérature n'a pas permis de recenser de publications qui ont évalué l'effet de différentes posologies de nivolumab en combinaison avec l'ipilimumab.
Aspects cliniques, épidémiologiques et organisationnels	<ul style="list-style-type: none"> • Aspects pharmacocinétiques <ul style="list-style-type: none"> - Dans l'étude de Yamamoto et ses collaborateurs, le paramètre de concentration maximale après la première dose (C_{max}1) augmente de façon presque proportionnelle à la dose pour des doses comprises entre 1, 3 et 10 mg/kg de nivolumab administré aux 2 semaines. Le temps pour observer une concentration maximale de nivolumab (t_{max}) semble similaire entre les doses de 1, 3 et 10 mg/kg, mais il est plus élevé à une dose de 20

Critères décisionnels	Définitions
	<p>mg/kg. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) était aussi similaire pour les doses de 1 et 3 mg/kg mais plus élevée pour des doses atteignant 10 et 20 mg/kg.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les aires sous la courbe (ASC) semblent augmenter de façon pratiquement proportionnelle à la dose [Ogungbenro et al., 2018; Yamamoto et al., 2017]. - Selon les études de modélisation mathématiques retenues, les valeurs de concentrations minimales après la première dose et à l'équilibre (C_{min1}, C_{minss}, respectivement) et de concentration moyenne et maximale à l'équilibre (C_{avgss} et C_{maxss}, respectivement) devraient être similaires entre les doses de 3 mg/kg et de 240 mg de nivolumab administrées toutes les 2 semaines (Zhao, Long, Ogungbenro, Zhao 2020). - Les valeurs de concentrations maximales après la première dose et à l'équilibre (C_{max1}, C_{maxss}, respectivement) sont plus élevées avec une dose de 480 mg aux 4 semaines qu'avec une dose de 240 mg aux 2 semaines. - Les valeurs de concentration moyenne à l'équilibre (C_{avgss}) semblent similaires entre les doses de 240 mg aux 2 semaines et de 480 mg aux 4 semaines. <ul style="list-style-type: none"> • Aspects épidémiologiques <ul style="list-style-type: none"> - Le poids moyen des patients traités en oncologie dans les CHU du Québec est de 72,5 kg [PGTM, 2018a]. • Aspects cliniques <ul style="list-style-type: none"> - Les guides de l'ACMTS et du PGTM sont en faveur d'une approche qui utilise une dose calculée selon le poids avec la dose fixe comme dose maximale pour le nivolumab. Le PGTM a aussi conclu que la dose de nivolumab de 6 mg/kg jusqu'à un maximum de 480 mg toutes les 4 semaines constituait une extrapolation raisonnable, en se basant sur les données pharmacologiques disponibles pour la dose de 3 mg/kg. - Les doses de nivolumab proposées dans le guide du PGTM sont déjà fréquemment utilisées en clinique au Québec [données expérientielles du comité consultatif]. - Bien que les comparaisons entre posologies aient été effectuées pour certaines indications seulement, il est fort probable que de nouvelles études comparant les doses dans les autres cancers ne seront pas faites. De plus, le mécanisme d'action du médicament n'est pas au niveau tumoral, mais plutôt au niveau des récepteurs PD-1 des lymphocytes [données expérientielles du comité consultatif]. - La plupart des membres auraient moins tendance à donner une dose aux 4 semaines aux patients avec contexte immun particulier (maladie auto-immune préexistante, greffés d'organes solides ou greffés de moëlle osseuse). En effet, une fois que la dose est donnée, l'effet du médicament peut prendre longtemps à s'estomper puisque la demi-vie est longue. Il est avantageux de voir ces patients plus souvent au centre de traitement, surtout en début de traitement, le temps de s'assurer de la tolérabilité du médicament. Il a été mentionné par un membre qu'il peut être alors adéquat de tenter 2 ou 3 mois de traitement à dose standard avant de passer à doses plus espacées, mais ceci pourrait être au choix du médecin [données expérientielles du comité consultatif]. - Les patients ayant cessé un traitement antérieur à cause d'effets indésirables puis devant reprendre le traitement sont une catégorie de patients potentiellement plus à risque d'effets indésirables et devraient débuter avec une dose standard. Il en va de même pour les patients qui auraient moins de capacité à endurer les effets indésirables [données expérientielles du comité consultatif]. - Les patients obèses auraient une exposition similaire au nivolumab. Ce médicament ne serait pas beaucoup distribué dans les graisses [données expérientielles du comité consultatif].

Critères décisionnels	Définitions
	<ul style="list-style-type: none"> • Aspects organisationnels <ul style="list-style-type: none"> - Plusieurs cliniques d'oncologie regroupent les patients recevant du nivolumab lors d'une journée dédiée à l'immunothérapie. Les traitements sont préparés par exemple le dimanche pour le lundi. Ceci permet de préparer les traitements en série, ce qui mène à une plus grande économie puisque les pertes de médicaments sont limitées. [données expérientielles du comité consultatif]. - Le GPC du PGM sur le nivolumab mentionne que l'intervalle posologique aux quatre semaines est avantageux par rapport au régime standard administré aux deux semaines puisqu'il pourrait permettre de désengorger les cliniques d'oncologie en plus d'être moins exigeant pour les patients.
<p>Applicabilité (mise en œuvre)</p>	<p>Applicable</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pertinence des constats issus de la preuve scientifique pour le système de santé ou le contexte clinique: pertinent. • Possibilité d'application de l'intervention proposée. <u>Barrières potentielles :</u> <ul style="list-style-type: none"> - La préparation de doses selon le poids, afin de limiter le gaspillage de fioles entamées, devra considérer les stabilités des vials après unidoses. Pour le nivolumab, la monographie mentionne de jeter toute quantité restante dans le vial. - La compagnie pharmaceutique avait mentionné qu'une dose fixe permettrait de réduire le nombre d'erreurs de calcul, diminuerait le temps de préparation et le risque d'infections. Toutefois, le temps de préparation n'est pas différent selon la dose et ne justifierait certainement pas le coût plus élevé de donner une dose fixe pour la plupart des patients [données expérientielles du comité consultatif]. Concernant le risque d'erreur, les membres du comité ont mentionné que dans certains hôpitaux, la dose est calculée automatiquement selon le poids du patient. De plus, il ne s'agit pas d'un calcul complexe et les doses sont toujours contre-vérifiées par le pharmacien. Certains logiciels limitent la dose pouvant être donnée à la dose fixe, ce qui constitue en quelque sorte un filet de sécurité. Concernant le risque moindre d'infection ou de contamination lié aux doses fixes, certains membres ont mentionné à cet effet qu'avec l'utilisation de doses selon le poids, le septum d'une fiole est piqué au maximum deux fois. Ainsi, le risque de ces préparations faites sous hotte stérile n'est pas significativement plus important pour une dose selon le poids comparativement à une dose fixe. <u>Facteurs facilitants :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Les différentes modalités posologiques requièrent le même temps d'administration au patient. - Les membres du comité consultatif soulignent que pour certaines populations (p.ex. : patients avec maladies auto-immunes préexistantes, greffés d'organes solides ou patients avec greffe de moëlle osseuse, personnes ayant déjà cessé le traitement pour cause d'effets indésirables ou ayant une capacité moindre à supporter les effets indésirables), il pourrait être prudent de débiter le traitement à intervalle régulier avant de passer à un intervalle prolongé, et ce pendant quelques mois. Il a aussi été souligné qu'en début de traitement, surtout lors d'administration à intervalle prolongé, le suivi devrait être plus fréquent pour les effets indésirables, la non-réponse et l'hyperprogression. • Conformité aux valeurs et normes sociétales et aux lois et réglementations : conforme.

Critères décisionnels	Définitions
Acceptabilité	<p>Acceptable</p> <ul style="list-style-type: none"> • Accessibilité : les différentes modalités posologiques sont aussi accessibles l'une que l'autre. • Commodités d'administration de l'intervention proposée : l'administration des différentes modalités posologiques n'est pas différente (30 minutes de temps de perfusion peu importe la dose) • Attentes, préférences et valeurs des patients ou du personnel soignant : <ul style="list-style-type: none"> - Plusieurs avantages sont liés à l'administration de doses à intervalles prolongés. En plus de se rendre moins fréquemment en clinique, les patients ont moins de frais de stationnement à payer, ce qui est très apprécié. De plus, les doses à intervalles prolongés permettent de faire moins de prises de sang. Les prises de sang sont habituellement effectuées jusqu'à une semaine avant la date du prochain traitement [données expérientielles du comité consultatif].
Impacts potentiels de la mise en oeuvre	<p>Si la posologie du nivolumab en monothérapie est une dose selon le poids avec dose fixe comme dose maximale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminution probable de la quantité de nivolumab utilisée. <p>Si le nivolumab en monothérapie est donné à intervalle prolongé :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminution probable du nombre de test effectués avant l'administration du médicament.
Décision consensuelle	<p>La posologie du nivolumab en monothérapie (pour toutes les indications) est :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 mg/kg (jusqu'à un maximum de 240 mg) IV toutes les 2 semaines OU • 6 mg/kg (jusqu'à un maximum de 480 mg) IV toutes les 4 semaines <p>(La première dose donnée toutes les 4 semaines doit être administrée 2 semaines après la dernière dose donnée toutes les 2 semaines. Si retour vers une dose donnée toutes les 2 semaines, attendre 4 semaines avant d'administrer la prochaine dose).</p> <p>La posologie du nivolumab en combinaison avec l'ipilimumab (adénocarcinome rénal métastatique) :</p> <p>Nivolumab en association (pour les 4 premières doses) : nivolumab 3 mg/kg (jusqu'à un maximum de 240 mg) IV puis ipilimumab 1 mg/kg IV (le même jour) toutes les 3 semaines.</p> <p>PUIS nivolumab en monothérapie.</p> <p>(La dose administrée toutes les 2 semaines est donnée 3 semaines après la dernière dose de l'association nivolumab et ipilimumab. La dose administrée toutes les 4 semaines est donnée 6 semaines après la dernière dose de l'association nivolumab et ipilimumab)</p> <p>La posologie du nivolumab en combinaison avec l'ipilimumab (mélanome non résecable ou métastatique) :</p> <p>Nivolumab en association (pour les 4 premières doses) :</p> <p>nivolumab 1 mg/kg IV puis ipilimumab 3 mg/kg IV (le même jour) toutes les 3 semaines.</p> <p>PUIS nivolumab en monothérapie.</p> <p>(La dose administrée toutes les 2 semaines est donnée 3 semaines après la dernière dose de l'association nivolumab et ipilimumab. La dose administrée toutes les 4 semaines est donnée 6 semaines après la dernière dose de l'association nivolumab et ipilimumab).</p>

Tableau H-3 Critères décisionnels pour l'appréciation de la valeur de l'ensemble de la preuve concernant la posologie du pembrolizumab

Critères décisionnels	Définitions
Énoncé et niveau de preuve scientifique	<ul style="list-style-type: none"> • Comparaison de l'effet du pembrolizumab à des doses de 2 à 10 mg/kg <ul style="list-style-type: none"> - Le taux de réponse objective est similaire entre les doses de pembrolizumab de 2 mg/kg et de 10 mg/kg administrées toutes les 3 semaines chez les personnes atteintes de mélanome ou de CPNPC (Niveau de preuve modéré); - Les taux de survie sans progression et de survie globale sont similaires entre les doses de pembrolizumab de 2 mg/kg et de 10 mg/kg administrées toutes les 3 semaines chez les personnes atteintes de mélanome (Niveau de preuve modéré); - Les données ne permettent pas de déterminer l'effet de doses plus faibles ou plus élevées de pembrolizumab comparativement à la dose de 2 mg/kg administrée toutes les 3 semaines en ce qui concerne les taux de survie globale et sans progression chez les personnes atteintes de CPNPC (Niveau de preuve insuffisant); - Les durées de survie globale et sans progression sont similaires entre les doses de pembrolizumab de 2 mg/kg et de 10 mg/kg administrées toutes les 3 semaines chez les personnes atteintes de mélanome ou de CPNPC (Niveau de preuve modéré); - Les taux d'effets indésirables sont similaires entre les doses de pembrolizumab de 2 mg/kg et de 10 mg/kg administrées toutes les 3 semaines chez les personnes atteintes de mélanome ou de CPNPC (Niveau de preuve modéré); - Les données ne permettent pas de déterminer l'efficacité et l'innocuité de doses plus faibles ou plus élevées de pembrolizumab comparativement à la dose de 2 mg/kg administrée toutes les 3 semaines chez les personnes atteintes de carcinome urothélial, de cancer colorectal, de cancer de l'endomètre, de lymphome médiastinal primitif à cellules B (LMPCB) ou de lymphome hodgkinien classique (Niveau de preuve insuffisant). • Effet d'une dose fixe (200 mg) comparée à une dose selon le poids (2 mg/kg) : <ul style="list-style-type: none"> - La recherche systématique de l'information scientifique n'a pas permis de recenser d'études comparant l'efficacité du pembrolizumab à dose fixe (200 mg) et à dose calculée selon le poids du participant (2 mg/kg). - Les auteurs d'une revue systématique évaluant l'innocuité comparative entre différentes doses de médicaments de la classe du pembrolizumab concluent que le profil d'innocuité du pembrolizumab est le même peu importe la dose [Xu <i>et al.</i>, 2018]. • Effet de l'intervalle d'administration (toutes les 3 semaines comparativement à toutes les 6 semaines). <ul style="list-style-type: none"> - La recherche systématique de l'information scientifique n'a pas permis de recenser d'études comparant l'efficacité et l'innocuité du pembrolizumab administré à une dose de 400 mg toutes les 6 semaines (intervalle prolongé) avec le pembrolizumab administré à une dose de 200 mg toutes les 3 semaines (intervalle standard).
Aspects cliniques, pharmacocinétiques, épidémiologiques et organisationnels	<ul style="list-style-type: none"> • Aspects cliniques <ul style="list-style-type: none"> - En pratique, la posologie de pembrolizumab 2 mg/kg IV (jusqu'à un maximum de 200 mg) toutes les 3 semaines est utilisée au Québec [données expérientielles du comité consultatif]. - Bien que les comparaisons entre posologies aient été effectuées pour certaines indications seulement, il est fort probable que de nouvelles études comparant les doses dans les autres cancers ne seront pas faites. De plus, le mécanisme d'action du médicament n'est pas au niveau tumoral, mais plutôt au niveau des récepteurs PD-1 des lymphocytes [données expérientielles du comité consultatif]. - La dose de pembrolizumab toutes les 6 semaines (4 mg/kg jusqu'à un maximum de 400 mg) est utilisée en pratique même si elle n'apparaît pas encore dans la monographie canadienne. Cette posologie est utilisée dans le contexte actuel de crise sanitaire à la COVID-19 afin de limiter les visites

Critères décisionnels	Définitions
	<p>des patients et le risque de transmission du virus. [données expérientielles du comité consultatif].</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'EMA, l'Australie, la Nouvelle-Zélande et plus récemment les États-Unis ont nouvellement autorisé la dose de 400 mg toutes les 6 semaines pour le pembrolizumab, lorsqu'utilisé en monothérapie [Merck Sharp & Dohme (Australia), 2020; Merck Sharp & Dohme (New Zealand), 2020; US Food and Drug Administration, 2020; EMA, 2019] [données expérientielles du comité consultatif]. - Les patients obèses auraient une exposition similaire au pembrolizumab. Ce médicament ne serait pas beaucoup distribué dans les graisses [données expérientielles du comité consultatif]. <ul style="list-style-type: none"> • Aspects pharmacocinétiques <ul style="list-style-type: none"> - Les C_{max1}, C_{maxss} et C_{minss}, ASC semblent environ 5 fois plus élevées avec la dose de 10 mg/kg qu'avec la dose de 2 mg/kg [Yamamoto <i>et al.</i>, 2017]. - Pour le pembrolizumab, les paramètres pharmacocinétiques prédits par simulation pour la dose de 200 mg sont environ 35 % plus élevés que ceux prédits pour la dose de 2 mg/kg [Ogungbenro <i>et al.</i>, 2018; Freshwater <i>et al.</i>, 2017]. - L'exposition prédite pour la posologie de 400 mg toutes les 6 semaines était similaire à celle de 200 mg toutes les 3 semaines, mais plus élevée (d'environ 35%) que celle de 2 mg/kg toutes les 3 semaines. - La C_{minss} prédite avec la dose de 400 mg toutes les 4 semaines, elle est en moyenne 12% et 34% plus faible que celles prédites pour les doses de 2 mg/kg et 200 mg toutes les 3 semaines, respectivement. - Seulement 0,5% des patients avaient des valeurs de C_{minss} inférieures aux valeurs seuils obtenues pour la dose de 2 mg/kg toutes les 3 semaines, et ce pour une durée moyenne de 3 jours à la fin de l'intervalle de 6 semaines. - Les C_{max} prédites pour 400 mg administré toutes les 6 semaines étaient bien en dessous de celles obtenues dans d'autres études cliniques avec la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines. - L'exposition obtenue pour les personnes effectuant la transition à l'état d'équilibre de 200 mg toutes les 3 semaines à 400 mg toutes les 6 semaines est similaire à celle obtenue pour les personnes ayant reçu le traitement à intervalle prolongé dès l'initiation du traitement. - Il est logique que l'ASC calculée soit supérieure d'environ 30% avec la dose fixe puisque les auteurs de l'étude de modélisation ont utilisé un poids de 100 kg pour déterminer la dose fixe. Ce poids est environ 30% plus grand que le poids moyen des patients habituellement traités [données expérientielles du comité consultatif]. • Aspects épidémiologiques <ul style="list-style-type: none"> - Le poids moyen des patients traités en oncologie dans les CHU du Québec est de 72,5 kg [PGTM, 2018b]. • Aspects organisationnels <ul style="list-style-type: none"> - Plusieurs cliniques d'oncologie regroupent les patients recevant du pembrolizumab lors d'une journée dédiée à l'immunothérapie. Les traitements sont préparés par exemple le dimanche pour le lundi. Ceci permet de préparer les traitements en série, ce qui mène à une plus grande économie puisque les pertes de médicaments sont limitées. [données expérientielles du comité consultatif].

Critères décisionnels	Définitions
<p>Applicabilité (mise en œuvre)</p>	<p>Applicable</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pertinence des constats issus de la preuve scientifique pour le système de santé ou le contexte clinique: pertinent. • Possibilité d'application de l'intervention proposée <ul style="list-style-type: none"> <u>Barrières potentielles</u> : - La préparation de doses selon le poids, afin de limiter le gaspillage de fioles entamées, devra considérer les stabilités des fioles unidoses après la première ponction du septum. Pour le pembrolizumab, la monographie mentionne que la fiole diluée peut être conservée jusqu'à 96 heures. - La compagnie pharmaceutique avait mentionné qu'une dose fixe permettrait de réduire le nombre d'erreurs de calcul, diminuerait le temps de préparation et le risque d'infections. Toutefois, le temps de préparation n'est pas différent selon la dose et ne justifierait certainement pas le coût plus élevé de donner une dose fixe pour la plupart des patients [données expérientielles du comité consultatif]. Concernant le risque d'erreur, les membres du comité ont mentionné que dans certains hôpitaux, la dose est calculée automatiquement selon le poids du patient. De plus, il ne s'agit pas d'un calcul complexe et les doses sont toujours contre-vérifiées par le pharmacien. Certains logiciels limitent la dose pouvant être donnée à la dose fixe, ce qui constitue en quelque sorte un filet de sécurité. Concernant le risque moindre d'infection ou de contamination lié aux doses fixes, certains membres ont mentionné à cet effet qu'avec l'utilisation de doses selon le poids, le septum d'une fiole est piqué au maximum deux fois. Ainsi, le risque de ces préparations faites sous hotte stérile n'est pas significativement plus important pour une dose selon le poids comparativement à une dose fixe. <u>Facteurs facilitants</u> : - Les différentes modalités posologiques requièrent le même temps d'administration au patient. - Les membres du comité consultatif soulignent que pour certaines populations (p.ex. : patients avec maladies auto-immunes préexistantes, greffés d'organes solides ou patients avec greffe de moëlle osseuse, personnes ayant déjà cessé le traitement pour cause d'effets indésirables ou ayant une capacité moindre à supporter les effets indésirables), il pourrait être prudent de débiter le traitement à intervalle régulier avant de passer à un intervalle prolongé, et ce pendant quelques mois. Il a aussi été souligné qu'en début de traitement, surtout lors d'administration à intervalle prolongé, le suivi devrait être plus fréquent pour les effets indésirables, la non-réponse et l'hyperprogression. • Conformité aux valeurs et normes sociétales et aux lois et réglementations : conforme.
<p>Acceptabilité</p>	<p>Acceptable</p> <ul style="list-style-type: none"> • Accessibilité : les différentes modalités posologiques sont aussi accessibles l'une que l'autre. • Commodités d'administration de l'intervention proposée : l'administration des différentes modalités posologiques n'est pas différente (30 minutes de temps de perfusion peu importe la dose). • Attentes, préférences et valeurs des patients ou du personnel soignant. • Plusieurs avantages sont liés à l'administration de doses à intervalles prolongés. En plus de se rendre moins fréquemment en clinique, les patients ont moins de frais de stationnement à payer, ce qui est très apprécié. De plus, les doses à intervalles prolongés permettent de faire moins de prises de sang. Les prises de sang sont habituellement effectuées jusqu'à une semaine avant la date du prochain traitement [données expérientielles du comité consultatif].

Critères décisionnels	Définitions
<p>Impacts potentiels de la mise en oeuvre</p>	<p>Si la posologie du pembrolizumab est une dose selon le poids avec dose fixe comme dose maximale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminution probable de la quantité de pembrolizumab utilisée <p>Si le pembrolizumab est donné à intervalle prolongé :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminution probable du nombre de test effectués avant l'administration du médicament.
<p>Décision consensuelle</p>	<p>La posologie du pembrolizumab (pour toutes les indications) est :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 mg/kg (jusqu'à un maximum de 200 mg) IV toutes les 3 semaines

ANNEXE I

Traitement des commentaires des lecteurs externes

Tableau I-1 Commentaires des lecteurs externes et réponses de l'équipe projet

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Lecteur externe #1	
Qualité scientifique du rapport : 10/10	
1. Contenu général:	
<p>1.1. Le rapport est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ? <i>Oui. Les sections 2.3 et 2.4 sont assez arides à lire mais les encadrés résumés (en jaune) améliorent la lecture et la synthèse de l'information.</i></p> <p>1.2. Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste ? <i>Le dernier paragraphe de la page 9 est difficile à comprendre pour un non spécialiste. La dose de 10 mg/kg ne correspond pas à une dose utilisée en clinique donc le lecteur non spécialiste pourrait avoir de la difficulté à comprendre d'où vient cette dose en l'absence du contexte.</i></p> <p>1.3. La méthodologie est-elle robuste ? <i>Oui, elle est appuyée par des méthodes validées (PICO)</i></p> <p>1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? <i>Je n'ai pas remarqué d'éléments manquants (l'INESSS ne peut pas compenser le manque d'études...).</i></p> <p>1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente ?</p> <p>1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ? <i>Réponse pour questions 1.5 + 1.6 : À première vue, j'ai trouvé que les informations étaient répétées à plusieurs reprises ce qui accentue la fatigue du lecteur. Par exemple l'introduction de la</i></p>	<p>1.1. Concernant les sections 2.3 et 2.4 du rapport, celles-ci contiennent les résultats des études primaires pour le nivolumab et le pembrolizumab. Dans un souci d'uniformité avec les autres documents produits à l'INESSS, la façon de présenter les résultats respecte une certaine structure commune.</p> <p>1.2. Quelques modifications ont été ajoutées au résumé à la page 9 du rapport. La phrase suivante : « Il faut toutefois noter que la dose maximale prédite avec l'intervalle d'administration prolongé demeure tout de même sous les niveaux observés avec la dose de 10 mg/kg administrée toutes les 2 semaines, une dose évaluée en clinique et bien tolérée par les participants » a été remplacée par : « Il est toutefois rassurant de noter que la concentration maximale prédite avec les doses élevées données à intervalle prolongé demeure inférieure aux niveaux observés avec la dose de 10 mg/kg administrée toutes les 2 semaines, une dose non utilisée en pratique mais évaluée dans les études cliniques et bien tolérée par les participants ».</p> <p>1.5. Afin d'alléger le texte, l'introduction de la section 3 du rapport a été écourtée, de même que certaines phrases des sections 3.1, 3.1.1 et 3.1.2. Quant à la section 2, qui détaille</p>

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

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES		RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
3. Transfert des connaissances: <i>Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances à la suite de la publication de l'outil.</i>		
3.1 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport ? <i>Oncologues, pharmaciens, chercheurs (des études sur le sujet sont manquantes).</i>	3.2 Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ? <i>Symposium thématique du GEOQ, conférence thématique de l'APES ou de l'AMHOQ.</i>	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.
Lecteur externe #2		
Qualité scientifique du rapport : 10/10		
1. Contenu général:		
1.1. Le rapport est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ? <i>Oui.</i>	1.2. Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste ? <i>Oui.</i>	Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.
1.3. La méthodologie est-elle robuste ? <i>Oui.</i>	1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? <i>Oui.</i>	
1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente ? <i>Oui.</i>		

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<p>1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ? <i>Oui.</i></p> <p>1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ? <i>Oui.</i></p> <p>1.8. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois ? <i>Oui.</i></p> <p>1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité ? <i>Oui.</i></p>	
2. Contenu spécifique :	
<p><i>Résumé très clair et ciblé envers des médecin, infirmiers, pharmaciens, et résidents, approprié pour praticiens spécialistes et non-spécialistes. Méthodologie complète, ciblant tous les études pertinentes. Outil très utile en cancer du poumon, cancer du rein, et mélanome, ainsi que d'autre indications pour le nivolumab et le pembrolizumab. Recommandations applicables dans le contexte actuel Québécois, mais n'inclue pas le contexte actuel du COVID-19, où certains médecins choisissent le pembrolizumab q 6 semaines pour limiter le contacte des patients vulnérables basé sur l'approbation récente du FDA pour le pembrolizumab q 6 semaines, données résumé dans cette publication https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.02.016. These data summarized in the above link may not be sufficient to recommend 6 weeks dosing, but perhaps you could consider adding in the footnote that these recommendations did not consider the reality of the COVID-19 pandemic due to insufficient data, or reference a separate INESSS guideline addressing COVID-19.</i></p>	<p>La publication à laquelle vous faites référence est l'étude de Lala et ses collaborateurs (2020), qui a été incluse à la revue systématique et dont les aspects rapportés ont été discutés à la section pharmacocinétique du rapport. Par ailleurs, le contexte particulier de la crise sanitaire à la COVID-19 a aussi été décrit dans le rapport, où les cliniciens mentionnent effectivement favoriser l'administration à intervalles prolongés pour le pembrolizumab. Cet aspect a donc été discuté avec les membres du comité consultatif et il avait été décidé de ne pas inclure la posologie à intervalle prolongé dans l'outil tant que celle-ci ne serait pas approuvée par Santé Canada. L'outil développé par l'INESSS vise à clarifier des pratiques générales mais il ne se substitue pas au jugement du clinicien, qui peut favoriser une posologie plutôt qu'une autre selon la situation clinique. Ainsi, la note de bas de page concernant les pratiques liées à la pandémie à la COVID-19 n'a pas été ajoutée à l'outil.</p>

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
3. Transfert des connaissances: <i>Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances à la suite de la publication de l'outil.</i>	
<p>3.1 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport ?</p> <p><i>Médecins en hématologie-oncologie, médecins-résidents en hématologie-oncologie, pharmaciens, infirmier(e)s et infirmier(e)s praticien(nes), omnipraticiens pratiquant l'hématologie-oncologie en région.</i></p> <p>3.2 Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ?</p> <p><i>Congrès annuel AMHOQ (Association des médecins hématologues et oncologues du Québec)</i></p>	<p>Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.</p>
Lecteur externe #3	
Qualité scientifique du rapport : 10/10	
1. Contenu général:	
<p>1.1. Le rapport est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ?</p> <p><i>Oui, le contenu de ce rapport est très bien détaillé, les informations sont clairement présentées et décrites autant sur les méthodes d'analyse, les pratiques actuelles ainsi que sur les recommandations proposées.</i></p> <p>1.2. Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste ?</p> <p><i>Oui, toutefois les connaissances en oncologique sont un atout considérable à la compréhension du contenu. En toute transparence j'ai trouvé plus complexe la partie traitant de la pharmacocinétique.</i></p> <p>1.3. La méthodologie est-elle robuste ?</p> <p><i>Oui, absolument.</i></p>	<p>1.2. Afin de clarifier la partie du rapport traitant de la pharmacocinétique, un glossaire a été ajouté au début du document, dans lequel plusieurs termes en lien avec la pharmacocinétique ont été définis (ASC, Cmax1, Cmin1,...).</p>

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<p>1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ?</p> <p><i>Oui, les avantages et les inconvénients dans le choix de la posologie à administrer ainsi que les intervalles d'administration, standards ou prolongés, sont clairement énoncés et ce tout en tenant compte des différentes clientèles ciblées. Les répercussions éventuelles de leurs applications, leurs impacts ainsi que les coûts sur les pratiques organisationnelles pour les intervenants et la clientèle sont bien décrits.</i></p> <p>1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente ?</p> <p><i>Oui.</i></p> <p>1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ?</p> <p><i>Oui.</i></p> <p>1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ?</p> <p><i>Oui.</i></p> <p>1.8. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois ?</p> <p><i>Oui et puisque le contexte du COVID-19 nous interpelle tous et que notre pratique doit s'adapter afin de demeurer sécuritaire et efficace, tout en tenant compte des impacts organisationnels, des ressources humaines et du coût de la mise en application de ces recommandations l'application de ces mesures permettra de traiter et d'accompagner de façon optimale les clientèles ciblées.</i></p> <p>1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité ?</p> <p><i>Oui.</i></p>	
2. Contenu spécifique :	
<p><i>Comme infirmière pivot en oncologie cutanée, j'ai été à même de constater l'amélioration importante de l'arrivée de l'immunothérapie sur la survie pour les patients atteints d'un mélanome et pouvant bénéficier de ces traitements. J'accompagne ces patients tout au long de leur trajectoire de soins, tant pour un traitement d'immunothérapie adjuvant que métastatique. Mon rôle consiste à la transmission de l'information liée au traitement et à l'enseignement en ce qui concerne la surveillance et gestion des signes et symptômes des effets</i></p>	<p>Vos commentaires permettent de saisir l'importance d'un contact rapproché avec les patients pour la prise en charge rapide des effets indésirables, d'autant plus avec la prise à intervalle prolongé. La première puce de l'outil mentionnait d'effectuer un suivi plus fréquent des effets indésirables en début de traitement, particulièrement lors d'administration à intervalle prolongé. Ceci pouvait effectivement laisser croire</p>

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<p><i>indésirables possibles de l'immunothérapie. Comme ces effets indésirables peuvent parfois être assez sévères, voire même invalidants, il est important que chaque patient ait accès à une ressource dédiée afin de faire connaître l'évolution de sa situation et obtenir une prise en charge rapide de ses effets secondaires, particulièrement en situation d'intervalle prolongé.</i></p> <p><i>Je pense en particulier à trois personnes qui au cours de la présente année ont vu l'administration de leur traitement être modifiée pour un intervalle prolongé. Chacun d'eux a reçu un Anti-PD1 dans un contexte adjuvant et l'âge moyen est de 62 ans. Chacun d'eux a décrit une diminution de son état général avec un niveau de fatigue très élevé affectant leur indice de performance.</i></p> <p><i>Le premier a reçu deux cycles de Nivolumab 6mg/Kg aux quatre semaines, il ne lui restait qu'un cycle avant d'avoir complété ses treize traitements. Monsieur a demandé de recevoir ses deux derniers traitements aux deux semaines tellement il était épuisé, il avait des frissons, de la congestion nasale et un œdème marqué des chevilles.</i></p> <p><i>Pour le deuxième patient cela s'est produit après un seul cycle de Pembrolizumab à 400 mg, soit le cycle dix et onze, par la suite il y a eu reprise à 200 mg aux trois semaines. M a eu des troubles digestifs importants, des douleurs abdominales et de la xérostomie.</i></p> <p><i>Enfin pour le dernier patient, il n'a reçu un seul cycle de Pembrolizumab à intervalle prolongé, incluant le onzième et le douzième traitement, soit 400 mg aux six semaines et il a récidivé pour une cellulite au membre inférieur droit, pour laquelle deux mois auparavant il avait été hospitalisé. Il présentait aussi des myalgies importantes</i></p> <p><i>À la lecture de ce rapport, je me suis questionnée sur la place de l'expérience du patient vécue dans le cadre d'une modification de dosage ou d'intervalle de traitement. La sévérité des symptômes que le patient ressent et exprime n'est pas spécifiquement mentionnée, ce qui pourtant est un indice majeur pour modifier le plan d'intervention en cours.</i></p> <p><i>Les recommandations présentes dans l'outil d'aide à la décision démontrent bien l'importance du suivi, mais comme les effets indésirables sont imprévisibles je crois qu'il pourrait être intéressant de documenter la tolérance observée chez les patients qui ont vécu des modifications de dosage et d'intervalle prolongé.</i></p>	<p>que ce suivi rapproché n'était pas nécessaire lors d'une transition d'un intervalle standard vers un intervalle prolongé. Une autre puce a donc été ajoutée et mentionne ceci : « Lors du passage d'un intervalle standard vers un intervalle prolongé : Assurer un suivi rapproché de la personne traitée pour surveiller les effets indésirables. »</p>

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<p><i>Cela m'apparaît comme un facteur non négligeable à considérer pour l'aide à la décision.</i></p>	
<p>3. Transfert des connaissances: <i>Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances à la suite de la publication de l'outil.</i></p>	
<p>3.1 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport ?</p> <p><i>Je crois que ces informations seront particulièrement bénéfiques aux intervenants de quatre secteurs.</i></p> <p><i>D'abord, cet outil étant dédié aux prescripteurs de ces traitements, il m'apparaît que l'équipe médicale en oncologique est au premier rang des professionnels qui doivent y avoir accès. Ente autre les hématologues et les équipes multi disciplinaires en oncologie.</i></p> <p><i>Les pharmaciens oncologiques, ceux des centres hospitaliers et ceux des pharmacies d'officines doivent eux aussi avoir accès à ces informations.</i></p> <p><i>Enfin les infirmières de pratique avancée, les infirmières pivots en oncologie et les infirmières cliniciennes qui sont en contact direct avec la clientèle recevant ces traitements bénéficieraient de ces connaissances afin d'améliorer l'enseignement et répondre adéquatement aux interrogations de cette clientèle.</i></p> <p><i>Les organismes transmettant de l'information auprès d'une clientèle spécifique en oncologie pourraient aussi bénéficier de ces informations. Ex. La Fondation Québécoise du Cancer (FQC) La Société Canadienne du Cancer (SCC), La Fondation Sauve ta peau.....</i></p> <p>3.2 Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ?</p> <p><i>Congrès du Programme Québécois du Cancer (PQC), Congrès Canadien des infirmières en oncologie (CANO), Séminaire Québécois des Infirmières en oncologie, AQIO, Comité national de coordination en cancérologie (CNC), Comité de l'évolution de la pratique des soins infirmiers (CEPSI), Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques (CEPSP), Comité de pratique professionnelle, les CMDP des établissements de santé</i></p>	<p>Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.</p>

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

Québec 

Siège social

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

Bureau de Montréal

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

