



NIVOLUMAB (OPDIVO^{MD})

**Quelle stratégie posologique
devrait-on privilégier : dose en
fonction du poids, dose fixe
ou dose en fonction du poids
avec une dose maximale?**

PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

Rapport d'évaluation



AVIS

Les recommandations émises dans ce document au regard d'un médicament donné sont conformes aux informations scientifiques disponibles au moment de la publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent aucune responsabilité pouvant résulter de leur utilisation. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de dommages de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation de ces recommandations pour les soins prodigués aux individus ou le diagnostic des maladies.

Le lecteur est prié de prendre note que la version du présent document est à jour au mois d'octobre de l'année 2018. Le PGTM se réserve le droit en tout temps de modifier ou retirer les documents qui apparaissent sur son site, suite à la publication de nouvelles données.

– Résumé –

Le nivolumab est un anticorps monoclonal sélectif qui se lie au récepteur PD-1 et entraîne une réduction de la croissance des tumeurs¹. Il est actuellement approuvé au Canada pour le traitement des cancers suivants : mélanome non résecable ou métastatique, cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique, adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique, épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou récurrent ou métastatique, lymphome hodgkinien classique (LHc), carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé¹. Le schéma posologique approuvé pour le nivolumab a évolué. À une dose en fonction du poids s'est rajoutée l'option d'une dose fixe, et l'intervalle posologique a aussi changé. Le PGTM fait le point sur les stratégies posologiques approuvées et celles proposées par divers organismes réglementaires. La qualité de la preuve d'efficacité et d'innocuité et les aspects coûts et commodité pour les centres hospitaliers ont été pris en compte. Aux fins de cette évaluation, le PGTM s'est penché sur le cancer du poumon.

Les premières indications accordées par Santé Canada – mélanome métastatique², CPNPC épidermoïde et non épidermoïde³⁻⁴, cancer rénal métastatique⁵ et cancer de la tête et du cou⁶ – découlent d'essais cliniques démontrant un avantage de survie par rapport au traitement standard au nivolumab à la dose de 3 mg/kg toutes les deux semaines.

Le fabricant du nivolumab a évalué les données d'exposition au médicament, d'efficacité et d'innocuité d'une dose fixe à celles de la dose en fonction du poids. En comparant les résultats prédits par simulation sur la base d'un modèle pharmacocinétique à ceux obtenus dans les essais cliniques, cette étude menée par Zhao et coll. (2017) a conclu qu'une dose fixe de 240 mg toutes les deux semaines serait comparable à une dose de 3 mg/kg toutes les deux semaines. Selon les auteurs, l'approche quantitative utilisée était suffisante pour modifier la détermination de la dose à utiliser et rendant inutile le besoin d'études cliniques indépendantes comparant les deux régimes thérapeutiques⁷.

À la suite des résultats de cette étude, la Food and Drug Administration des États-Unis (FDA) avait publié un mémo expliquant que l'exposition au médicament était très similaire entre les deux groupes (différence de moins de 6 % de l'exposition totale) et qu'il n'y aurait fort probablement aucune différence clinique sur l'innocuité et l'efficacité du médicament⁸, modifiant du même coup la monographie pour incorporer la dose fixe à la majorité des indications⁹. La monographie américaine a de nouveau été modifiée en mars 2018 pour y inclure les données d'une nouvelle étude pharmacocinétique démontrant qu'une dose alternative de 480 mg aux quatre semaines résultait en une exposition, une efficacité et une innocuité similaires à la dose de 3 mg/kg aux deux semaines.¹⁰ La grande majorité des études subséquentes portant sur le nivolumab utilise la dose de 240 mg toutes les deux semaines ou encore 480 mg toutes les quatre semaines (p. ex. CheckMate 057, CheckMate 205 et CheckMate 870 [pour la liste complète consulter le site clinicaltrials.gov]).

En date d'avril 2018, la FDA a accepté que les doses de 240 mg aux deux semaines et 480 mg aux quatre semaines puissent être administrées selon les préférences des patients et de leurs médecins, puisqu'elle les a jugées interchangeables.⁹

En date du 24 mai 2018, Santé Canada a accepté une version modifiée de la monographie comportant une révision de la dose et de nouvelles indications, à savoir le lymphome hodgkinien classique et le carcinome hépatocellulaire. Dans la version datée du 16 juillet 2018, la dose recommandée de nivolumab est désormais, soit de 3 mg/kg toutes les deux

Rapport d'évaluation PGTM**Nivolumab (Opdivo^{md})****Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec dose maximale?**

semaines, soit de 240 mg toutes les deux semaines, soit de 480 mg toutes les quatre semaines¹, sauf dans le cas de carcinome hépatocellulaire pour lequel la dose recommandée est toujours de 3 mg/kg aux deux semaines sans mention de dose fixe.

Faits à considérer

- La monographie canadienne du nivolumab a été modifiée en juillet 2018 et recommande la dose en fonction du poids (3 mg/kg toutes les deux semaines) au même titre que les doses fixes de 240 mg aux deux semaines et 480 mg aux quatre semaines dans toutes les indications reconnues, sauf dans le cas de carcinome hépatocellulaire^a pour lequel la dose recommandée est de 3 mg/kg aux deux semaines sans mention de la dose fixe¹.
- D'un point de vue pharmacologique, le nivolumab possède un index thérapeutique large, une courbe dose-réponse plate entre 1 et 10 mg/kg¹¹ et est bien toléré jusqu'à des doses de 10 mg/kg¹². Le mécanisme d'action du nivolumab est identique et la vitesse d'élimination semblable, peu importe le type de cancer ou la ligne de traitement. La pharmacocinétique du nivolumab s'est révélée linéaire pour des doses allant de 0,1 à 20 mg/kg¹.
- Des études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ont également démontré que l'occupation des récepteurs anti-PD-1 à la surface des lymphocytes T circulants dépendait très peu de la dose. En effet, des études de phase I ont démontré que des augmentations de dose de l'ordre de 30 fois (0,3 à 10 mg/kg) n'influençaient que marginalement l'occupation des récepteurs^{12,13}.
- Aucune étude clinique n'a été réalisée pour comparer directement l'efficacité et l'innocuité entre les différentes stratégies de dosages discutées dans cette évaluation. Une étude clinique est actuellement en cours. Elle compare la dose fixe de 240 mg aux deux semaines à celle de 480 mg aux quatre semaines, chez des patients qui ont reçu jusqu'à un an de traitement avec une dose aux deux semaines. Les résultats de cette étude sont attendus pour 2022 selon l'information disponible sur site clinicaltrials.gov (numéro d'identifiant NCT : NCT02713867)¹⁴.
- Seules des études de pharmacocinétique réalisées par la compagnie pharmaceutique ont comparé indirectement différentes stratégies de dosage et estimé leurs effets sur la relation entre la dose, l'exposition et l'efficacité ainsi que l'innocuité du nivolumab⁷.
- Une première étude de Zhao et coll., basée sur un modèle pharmacocinétique populationnel simulant un total de 100 essais cliniques portait sur 3 458 patients atteints de mélanome, de CPNPC ou de cancer rénal. Elle a permis d'illustrer que la relation entre la dose, l'exposition et l'efficacité ainsi que l'innocuité du nivolumab était comparable entre les groupes qui recevraient des doses de 240 mg et ceux ayant reçu des doses de 3 mg/kg toutes les deux semaines, et ce, pour un éventail de poids allant de 34 à 180 kg⁷. La dose fixe de 240 mg a été choisie en fonction de son équivalence à la dose de 3 mg/kg pour une médiane de poids de 80 kg. (Le poids médian des patients du programme d'essais cliniques du nivolumab était jusque-là de 77 kg).
- Malgré le fait qu'elle repose sur un modèle pharmacocinétique populationnel et que tous les auteurs, au moment de l'étude, étaient employés de la compagnie qui commercialise le nivolumab, cette étude a été jugée assez satisfaisante par les agences réglementaires (notamment Santé Canada, FDA et l'Agence européenne des médicaments [AEM]) pour accepter que ces deux stratégies de dosage n'induisaient pas de différences

^a La monographie américaine ne fait pas de distinction et recommande 240 mg aux 2 semaines ou 480 mg aux 4 semaines comme pour toutes les autres indications.

Rapport d'évaluation PGTM

Nivolumab (Opdivo^{md})

Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec dose maximale?

cliniques significatives sur l'innocuité et l'efficacité. La dose en mg/kg n'apparaît plus dans la plupart des indications tant dans la monographie américaine qu'européenne du nivolumab.

- Une seconde étude réalisée par Zhao et coll., publiée sous forme de résumé, a comparé la relation entre la dose, l'exposition et l'efficacité ainsi que l'innocuité du nivolumab obtenue entre la dose de 3 mg/kg aux deux semaines et 480 mg aux quatre semaines. Les auteurs ont conclu que la dose de 480 mg était comparable à la dose de 3 mg/kg¹⁰.
- En se basant sur les résultats de cette étude, de la pharmacologie clinique et des résultats des différentes études cliniques préalables, les auteurs ont conclu que la modification de la stratégie de dosage ne modifierait pas de manière importante la réponse clinique. Les agences réglementaires (Santé Canada, FDA et AEM) ont donc accepté que ce nouveau régime puisse être une alternative aux autres régimes déjà approuvés. Aucune étude clinique publiée actuellement disponible n'a évalué directement la dose de 480 mg par rapport aux autres doses utilisées.
- La monographie américaine de décembre 2017⁹ et la monographie canadienne dans sa version du 16 juillet 2018¹ indiquent que « L'évaluation du lien entre la dose/l'exposition et l'efficacité et l'innocuité n'a 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, de 480 mg toutes les 4 semaines ou de 3 mg/kg toutes les 2 semaines. »
- La dose de 6 mg/kg aux quatre semaines n'apparaît pas dans la monographie canadienne et aucune étude clinique n'a spécifiquement évalué cette dose, mais certains organismes provinciaux, comme BC Cancer Agency, Cancer Care Ontario, Cancer Care Manitoba¹⁵ et Cancer Care Saskatchewan¹⁶, l'ont approuvée et recommandent le nivolumab à la dose de 6 mg/kg jusqu'à un maximum de 480 mg toutes les quatre semaines.

Avis scientifique du PGTM

Le PGTM constate qu'il n'existe aucune étude clinique qui ait comparé les stratégies de dosage du nivolumab entre elles et qu'il n'existe aucune étude publiée visant à démontrer une équivalence ou une différence d'efficacité ou d'innocuité entre les différentes stratégies posologiques.

Les études cliniques pivot de phase III dans toutes les indications actuellement approuvées ont été faites avec une dose de 3 mg/kg aux 2 semaines.

À la lumière des preuves issues principalement des études pharmacocinétiques actuellement publiées et des propriétés pharmacologiques, le PGTM est d'avis que le dosage du nivolumab en fonction du poids (dose de 3 mg/kg administrée aux deux semaines) serait comparable à la dose de 240 mg aux deux semaines et à la dose de 480 mg aux quatre semaines. Par conséquent, le PGTM considère qu'il serait acceptable de donner le nivolumab à raison de 3 mg/kg jusqu'à un maximum de 240 mg aux 2 semaines.

En l'absence d'études, autant clinique que pharmacocinétique, l'administration d'une dose en fonction du poids de 6 mg/kg jusqu'à un maximum de 480 mg aux quatre semaines a été débattue. À partir des données pharmacologiques et des preuves établies pour une dose de 3 mg/kg, le PGTM a conclu que cette dose serait une extrapolation raisonnable.

Le PGTM espère que des études futures, comme l'étude CHECKMATE-384 actuellement en cours, permettront d'éclaircir la question sur la fréquence d'utilisation aux deux ou aux quatre semaines.

Avis du PGTM suivant l'évaluation pharmacoéconomique

Considérant :

- Le nivolumab utilisé selon la dose initialement approuvée par Santé Canada (poids moyen = 72,5 kg), au prix estimé de 4 260 \$ par dose toutes les deux semaines (ou environ 8 520 \$ par période de 28 jours), entraîne déjà à lui seul un énorme impact économique, se chiffrant en millions de dollars, qui pèsent sur les budgets des établissements de santé du Québec¹⁷.
- Le poids moyen utilisé pour déterminer la dose fixe de 240 mg est de 80 kg, ce qui est environ 10 % plus élevé que le poids moyen des patients traités en oncologie dans les CHU du Québec (voir AD filgrastim du PGTM).¹⁸
- Les arguments avancés par Zhao et coll.⁷ en faveur de l'utilisation d'une dose fixe étaient : la facilité de prescription par les médecins; la diminution du risque d'erreur et du temps de préparation à la pharmacie; la diminution des pertes de médicaments à la suite de l'obligation de jeter les quantités inutilisées de médicament après la ponction initiale; la diminution du risque d'infection en limitant le nombre de ponction de chaque fiole de médicament. Étant donné le volume d'utilisation de ce médicament dans nos centres, le PGTM considère que ces arguments ne s'appliquent que peu ou pas du tout à nos CHU.
- Selon les estimations du PGTM, l'utilisation de la dose fixe de 240 mg augmenterait les dépenses en nivolumab des CHU d'environ 10 %, alors que le fait de donner 3 mg/kg toutes les deux semaines jusqu'à une dose maximale de 240 mg toutes les deux semaines (ou 6 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 480 mg aux quatre semaines) permettrait, dans le cas du CPNPC, de générer des économies de l'ordre de 10 % (voir annexe XI), par rapport à l'utilisation de la dose en fonction du poids.
- 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.
- La dose de 6 mg/kg aux quatre semaines n'apparaît pas dans la monographie canadienne, mais elle a été évoquée par le Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA/pCODR) comme une stratégie permettant de traiter les patients aux quatre semaines tout en bénéficiant d'économie de coûts liés à la dose en mg/kg jusqu'à une dose maximale de 480 mg¹⁹.

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.

Table des matières

Avis scientifique du PGTM	5
Avis du PGTM suivant l'évaluation pharmacoéconomique	6
Section 1- Introduction.....	8
Section 2 - Question décisionnelle et question d'évaluation.....	9
Section 3 - Méthodologie d'évaluation.....	9
3.1 Recherche documentaire.....	9
3.2 Sélection et évaluation de l'éligibilité des publications.....	9
3.3 Évaluation de la qualité des publications et extraction des données.....	10
Section 4 - Informations générales	11
Section 5 – Statut du médicament	12
5.1 Indication – agences réglementaires	12
5.1.1 Santé Canada.....	12
5.1.2 FDA (U.S. Food and Drug Administration).....	13
5.2 Agences d'évaluation de médicaments.....	13
5.2.1 INESSS (Institut national d'excellence en santé et en service sociaux)	13
5.2.2 PPEA (Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux).....	14
5.3 Formulaires provinciaux et autres organismes	15
5.3.1 Liste de médicaments du Québec (Régie de l'assurance maladie du Québec)	15
5.3.2 Autres provinces canadiennes.....	15
Section 6 - Résultats de la recherche.....	16
Section 7 – Sommaire des données pharmacoéconomiques.....	20
Section 8 - Analyse / Recommandations	21
Section 9. Auteurs et réviseurs	25
Annexe I - Stratégies de recherche dans les bases de données indexées	26
Annexe II - Sites consultés pour la recherche de littérature grise.....	27
Annexe III - Saturation des récepteurs anti-PD1 en fonction de la dose de nivolumab utilisée.....	28
Annexe IV - Sommaire des doses utilisées (en monothérapie) au Canada et ailleurs - en date d'octobre 2018. ...	29
Annexe V - Sommaire des études cliniques du nivolumab en monothérapie	31
Annexe VI – Probabilité de survie globale en fonction de la dose.....	34
Annexe VII – Probabilité d'effet indésirable et ou décès en fonction de la dose	35
Annexe VIII – Aire sous la courbe médiane au nivolumab en fonction de la dose.....	36
Annexe IX – Exposition au nivolumab en fonction de la dose reçue	37
Annexe X – Aire sous la courbe médiane au nivolumab en fonction de la dose reçue	38
Annexe XI - Impact budgétaire et données pharmacoéconomiques	39
Bibliographie et références	42

Section 1- Introduction

Le nivolumab est un anticorps monoclonal sélectif qui se lie au récepteur PD-1 et bloque son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2, contrecarrant l'inhibition de la réponse immunitaire et la réponse antitumorale. Dans les modèles tumoraux observés sur des souris syngéniques, le blocage de l'activité du récepteur PD-1 a entraîné une réduction de la croissance des tumeurs¹.

Le nivolumab est actuellement approuvé au Canada¹ pour le traitement des cancers suivants : mélanome non résecable ou métastatique, cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique, adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique, épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou récurrent ou métastatique, lymphome hodgkinien classique (LHc), carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé. Le schéma posologique approuvé pour le nivolumab a évolué. À une dose en fonction du poids s'est rajoutée l'option d'une dose fixe, et l'intervalle posologique a aussi changé.

Ce médicament, utilisé à un prix moyen estimé de 4 225 \$ par dose toutes les deux semaines (ou environ 8 450 \$ par période de 28 jours), entraîne à lui seul un impact économique se chiffrant en millions de dollars, qui pèsent sur les budgets des établissements de santé du Québec. L'évaluation initiale de l'INESSS pour soigner uniquement le CPNPC se montait à 374 millions de dollars pour traiter 6 329 patients sur les trois prochaines années¹⁷.

Le PGTM fait le point sur les stratégies posologiques approuvées et celles proposées par divers organismes réglementaires. La qualité de la preuve portant sur l'efficacité et l'innocuité ainsi que les aspects coûts et commodité pour les centres hospitaliers ont été pris en compte. Aux fins de cette évaluation, le PGTM s'est penché sur le cancer du poumon, puisqu'il s'agit d'une des premières indications approuvées pour le nivolumab et que ces patients représentent une population qui suscite un grand intérêt.

Section 2 - Question décisionnelle et question d'évaluation

Question décisionnelle :

Quelle(s) stratégie(s) posologique(s) devrait-on privilégier avec le nivolumab en monothérapie : Dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?

Questions d'évaluation:

1. Quelles sont les stratégies posologiques proposées pour le nivolumab dans la littérature scientifique et dans la pratique :
 - a) pour le cancer du poumon;
 - b) pour les autres indications approuvées ou non-approuvées au Canada?
2. Quel type de données appuient chacune des stratégies posologiques répertoriées ci-haut :
 - a) données scientifiques cliniques et pharmacologiques;
 - b) avis des autorités réglementaires;
 - c) avis de comités aviseurs ou d'experts;
3. Quelle(s) stratégie(s) posologique(s) devrait-on privilégier pour les patients recevant du nivolumab en cancer du poumon?
4. Quelles données pourraient justifier l'utilisation de stratégies posologiques différentes pour le nivolumab selon les indications approuvées?

La stratégie de recherche employée est décrite à l'annexe I

Section 3 - Méthodologie d'évaluation

3.1 Recherche documentaire

Une recherche de la littérature scientifique a été menée dans les bases de données PUBMED et Google Scholar. Une recherche ciblée sur internet a aussi été réalisée. Les sites web consultés se trouvent à l'annexe II. Les bibliographies des études retenues ont aussi été vérifiées pour trouver des publications présentant un intérêt. Dans son ensemble, la recherche de littérature s'est limitée aux publications de langue anglaise et française et aux documents publiés entre le 1^{er} janvier 2010 et le 1^{er} mars 2018.

3.2 Sélection et évaluation de l'éligibilité des publications

La sélection des études a été effectuée par l'un des évaluateurs et validée par un deuxième évaluateur selon les critères d'inclusion et les limites spécifiées au tableau I.

3.3 Évaluation de la qualité des publications et extraction des données

La qualité des publications retenues a été évaluée par un premier évaluateur et validée par un deuxième évaluateur. En cas d'absence de consensus, les désaccords ont été résolus par l'intervention d'un troisième évaluateur. L'évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques, guides de pratique, essais contrôlés randomisés, études observationnelles et études de non-infériorité a été réalisée à l'aide des grilles habituellement utilisées par le PGTM et disponibles dans son guide méthodologique.

L'extraction des données a été effectuée par un évaluateur et validée par un deuxième évaluateur à l'aide d'une grille spécifique à ce projet. Les études évaluées et retenues sont présentées à la section 6.

Tableau I Critères d'éligibilité et limites pour l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité

Critères d'inclusion	
Population	Tous les patients traités avec nivolumab pour le cancer du poumon non à petites cellules métastatique
Intervention	Traitement au nivolumab en monothérapie
Comparateur(s)	Dose en fonction du poids (mg/kg) vs. dose fixe vs. dose selon le poids avec un maximum
Résultats (outcomes)	Taux de réponse, données de survie (SSP / SG), innocuité
Types de documents	Recherche documentaire selon un processus itératif. <ul style="list-style-type: none"> i. Rapports d'ETMIS, revues systématiques (RS) avec ou sans méta-analyse, guides de pratique ii. ECR iii. Études observationnelles iv. Séries de cas v. Études de cas vi. Études pharmacocinétiques vii. Monographies de produits viii. Avis ou consensus d'experts
Limites	
Période : Du 1 ^{er} janvier 2010 au 1 ^{er} mars 2018 Langue : anglais et français	
Critères d'exclusion	

Section 4 - Informations générales

Le récepteur de la mort programmée cellulaire-1 ou *programmed death-1* (PD-1) est un important point de contrôle (*checkpoint*) inhibiteur du système immunitaire exprimé sur les lymphocytes-T activés, qui aide à moduler la réponse immunitaire. 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 T¹.

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, ce qui contrecarre l'inhibition de la réponse immunitaire, y compris la réponse antitumorale. Dans les modèles tumoraux observés sur des souris syngéniques, le blocage de l'activité du récepteur PD-1 a entraîné une réduction de la croissance des tumeurs¹.

Selon la monographie canadienne, la pharmacocinétique du nivolumab est linéaire dans l'intervalle posologique de 0,1 à 20 mg/kg. La clairance géométrique moyenne du nivolumab est de 9,5 mL/h, le volume de distribution à l'état d'équilibre de 8,0 L et la demi-vie terminale de 26,7 jours. La clairance du nivolumab augmente avec le poids corporel. L'administration d'une dose normalisée en fonction du poids a produit des concentrations minimales à l'état d'équilibre pratiquement uniformes pour des patients de poids très varié¹.

Une analyse pharmacocinétique de population portant sur 909 patients a montré 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 n'ont pas d'effets cliniquement pertinents sur la clairance du nivolumab (estimation ponctuelle et IC 95 % compris entre 80 et 120 %). Le statut ECOG et le poids corporel auraient eu un effet léger sur la clairance du nivolumab (limite supérieure de l'IC 95 % inférieure à 30 %). Il est peu probable toutefois que ces effets soient pertinents sur le plan clinique, étant donné que la relation exposition-réponse de l'efficacité et de l'innocuité est uniforme¹.

Des études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ont également démontré que l'occupation des récepteurs anti-PD-1 à la surface des lymphocytes T circulants dépendait très peu de la dose. En effet, des études de phase I ont démontré que des augmentations de dose de l'ordre de 30 fois (0,3 à 10 mg/kg) n'affectaient que marginalement l'occupation des récepteurs. Les données montrent qu'il n'était pas possible d'obtenir 100 % de saturation, même à 10 mg/kg/dose. Le plus haut taux d'occupation obtenu était d'environ 87 %, alors que des doses de 0,3 mg/kg permettaient d'obtenir une saturation de 77 %^{12,13} (voir annexe III).

Section 5 – Statut du médicament

5.1 Indication – agences réglementaires

5.1.1 Santé Canada¹

Le premier avis de conformité de Santé Canada a été obtenu le 25 septembre 2015. Depuis lors, plusieurs indications se sont ajoutées. En date du 16 juillet 2018, le nivolumab bénéficie d'une autorisation de mise en marché **sans conditions** pour le traitement des adultes atteints :

- d'un mélanome non résecable ou métastatique à gène BRAF V600 de type sauvage qui n'ont reçu aucun traitement antérieur.
- d'un mélanome non résecable ou métastatique dont la maladie a progressé après un traitement par l'ipilimumab et, en présence d'une mutation BRAF V600, après un traitement par un inhibiteur de BRAF.
- d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine. Les patients porteurs d'aberrations génomiques tumorales touchant EGFR ou ALK doivent avoir présenté une progression de leur maladie pendant un traitement dirigé contre ces aberrations avant de recevoir OPDIVO.
- d'un adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique qui ont reçu un traitement antiangiogénique antérieur.
- d'un adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique associé à un risque intermédiaire ou élevé, en association avec l'ipilimumab.
- d'un épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou récurrent ou métastatique et dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement à base de platine.

Le nivolumab bénéficie également d'une autorisation de commercialisation **avec conditions**, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique, pour le traitement des patients adultes atteints :

- d'un mélanome non résecable ou métastatique qui présentent une mutation BRAF V600 et qui n'ont reçu aucun traitement antérieur. On n'a pas encore établi s'il y a amélioration de la survie.
- d'un mélanome non résecable ou métastatique qui n'ont reçu aucun traitement antérieur, en association avec l'ipilimumab.
- du lymphome hodgkinien classique (LHc) chez les patients dont la maladie a récidivé ou progressé après une autogreffe de cellules souches (AGCS) et un traitement par le brentuximab védotine, ou au moins trois traitements à action générale antérieurs, y compris une AGSC.
- En monothérapie chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif ou à des mesures thérapeutiques locales) ou métastatique qui présentent une intolérance au sorafenib ou dont la maladie a progressé pendant un traitement par le sorafenib. L'autorisation de commercialisation avec conditions est principalement fondée sur le taux de réponse tumorale objective et la durée de la réponse. On n'a pas encore établi s'il y a amélioration de la survie ou atténuation des symptômes liés à la maladie.

Doses approuvées au Canada :

Dans la version modifiée le 16 juillet, la posologie recommandée en monothérapie selon la monographie canadienne pour le traitement du mélanome non résecable ou métastatique, le CPNPC métastatique, l'adénocarcinome rénal métastatique, l'épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou récurrent ou métastatique et le LHc (monothérapie) est de 3 mg/kg toutes les deux semaines ou 240 mg toutes les deux semaines ou 480 mg toutes les quatre semaines, administrée par voie intraveineuse sur une période de 30 minutes.

**Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec dose maximale?**

La posologie recommandée selon la monographie canadienne pour le CHC^b (monothérapie) est de 3 mg/kg, administrée par voie intraveineuse sur une période de 30 minutes, toutes les deux semaines. Il est recommandé de poursuivre le traitement aussi longtemps qu'il apporte des bienfaits cliniques ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le médicament.

En traitement d'association avec l'ipilimumab, la dose recommandée varie selon l'indication et la phase du traitement.

Pour le traitement du mélanome, la dose de nivolumab recommandée pour les quatre premières administrations de la phase de traitement d'association est de 1 mg/kg, avec de l'ipilimumab à 3 mg/kg, toutes les trois semaines.. Par la suite, pendant la phase de monothérapie, la dose de nivolumab recommandée est soit de 3 mg/kg toutes les deux semaines, soit de 240 mg toutes les deux semaines, soit de 480 mg toutes les quatre semaines. Il est recommandé de continuer le traitement aussi longtemps qu'il apporte des bienfaits cliniques ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le médicament.

Pour le traitement de l'adénocarcinome rénal, la dose de nivolumab recommandée pour les quatre premières doses de la phase de traitement d'association est de 3 mg/kg, avec de l'ipilimumab à 1 mg/kg, toutes les trois semaines. Par la suite, pendant la phase de monothérapie, la dose de nivolumab recommandée est soit de 3 mg/kg toutes les deux semaines, soit de 240 mg toutes les deux semaines, soit de 480 mg toutes les quatre semaines. Il est recommandé de continuer le traitement aussi longtemps qu'il apporte des bienfaits cliniques ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le médicament.

5.1.2 FDA (U.S. Food and Drug Administration)⁹

Le nivolumab a reçu sa première approbation de la FDA le 22 décembre 2014. Depuis lors, il a reçu des autorisations en monothérapie pour le traitement adjuvant du mélanome et celui du mélanome métastatique ou non résecable, du CPNPCm, du carcinome rénal avancé, du LHC, du cancer de la tête et du cou récidivant ou métastatique, du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, des cancers colorectaux avec instabilité microsatellitaire (MSI-H) ou *mismatch repair deficient* (dMMR) et du CHC.

De plus, il est approuvé en combinaison avec l'ipilimumab pour le traitement du mélanome métastatique ou non résecable et du carcinome rénal avancé.

Doses approuvées aux États-Unis :

Dans la mise à jour de la monographie d'avril 2018, le nivolumab en monothérapie pour la population adulte est approuvé à la dose de 240 mg aux deux semaines ou de 480 mg aux quatre semaines pour toutes les indications citées plus haut. Les doses en combinaison varient entre 1 et 3 mg/kg selon les indications⁹.

5.2 Agences d'évaluation de médicaments (en date du 1er juin 2018) :**5.2.1 INESSS (Institut national d'excellence en santé et en service sociaux)**

L'INESSS a publié plus de dix évaluations ou avis concernant le nivolumab entre juin 2016 et mai 2018. L'ensemble de ces évaluations est disponible sur le site internet de l'INESSS au

^b La monographie américaine ne fait pas de distinction et recommande 240 mg aux 2 semaines ou 480 mg aux 4 semaines comme pour toutes les autres indications.

**Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec dose maximale?**

https://www.inesss.qc.ca/index.php?id=42#jfmulticontent_c767-2. La liste de l'ensemble des décisions du ministre et des indications pour lesquelles le nivolumab est approuvé et disponible dans les établissements du Québec se trouve à la section 5.3.1.

Les doses de nivolumab sont peu ou ne sont pas abordées dans ces évaluations, le mandat de l'INESSS ne lui permettant pas de prendre une position qui pourrait différer des études cliniques présentées et des doses approuvées par Santé Canada dans les différentes indications.

5.2.2 PPEA (Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux)

Le PPEA, peut-être plus connu sous son acronyme anglophone de pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review), a un mandat qui est un peu différent de celui de l'INESSS pour l'ensemble des provinces canadiennes (sauf le Québec). Le comité d'experts de PPEA (pERC) peut se permettre de prendre position dans ses recommandations finales sur les doses à utiliser qui peuvent différer de celles approuvées par Santé Canada.

La position du pERC sur la dose de nivolumab à utiliser en monothérapie varie d'une indication à l'autre, la formulation de ses décisions variant avec le temps. Afin que la traduction ne risque pas de nuire à la subtilité du message, le PGTM a cru important de mettre les citations exactes tirées directement des différents documents du pERC traitant du nivolumab.

Pour faire une bonne lecture des évaluations du PPEA, il faut garder à l'esprit le moment où celles-ci ont été publiées. En effet, une fois que le Programme a émis ses recommandations, elles sont rarement réévaluées et mises à jour en fonction de la publication des nouvelles données sur le médicament. Par exemple, dans le cas précis du nivolumab, les premières évaluations du PPEA ont été publiées avant que la notion de dose fixe ne soit évoquée, d'où l'absence de mention à cet égard. De même la dose de 6 mg/kg n'apparaît pour l'instant que dans la plus récente évaluation du PPEA.

Mélanome métastatique (mars 2016)²⁰, **Cancer du poumon non à petites cellules avancé ou métastatique** (mai 2016)²¹, **carcinome rénal avancé ou métastatique** (août 2016)²² :

- « *pERC noted that nivolumab is approved at a dose of 3 mg/kg every two weeks until disease progression or unacceptable toxicity, whichever comes first. pERC acknowledged that there is currently no evidence to identify an optimal duration of treatment with nivolumab and agreed that it is important to prospectively collect such data.* »

Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (août 2017)²³ :

- « *pERC noted that nivolumab was studied and approved at a dose of 3 mg/kg every two weeks until disease progression or unacceptable toxicity, whichever occurs first. pERC acknowledged that a flat dose of nivolumab has also been approved for other indications; however, there is currently no evidence for flat dosing for the current indication.* »

Lymphome de Hodgkin classique (mai 2018)¹⁹ :

Cette indication n'est pas approuvée par le PPEA, l'acceptation étant conditionnelle à l'amélioration du ratio coût-efficacité à un niveau acceptable.

- « *pERC acknowledged that while flat dosing is widely used in solid tumour treatment, there is currently insufficient evidence available to recommend using cost-saving dosing strategies of 3 mg/kg up to a dose cap of 240 mg every two weeks and 6 mg/kg up to a dose cap of 480 mg every four weeks. pERC noted that jurisdictions may want to assess new dosing strategies as they become available and agree on a common approach that is feasible for all.* »

5.3 Formulaires provinciaux et autres organismes

5.3.1 Liste de médicaments du Québec (Régie de l'assurance maladie du Québec)²⁴

Le nivolumab est autorisé dans les établissements de santé du Québec à la dose maximale de 3 mg/kg toutes les deux semaines dans les indications suivantes :

- en monothérapie, pour le traitement de **l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique** caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes :
 - dont le cancer a progressé malgré l'administration d'au moins un traitement anti-angiogénique, et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.
- en monothérapie pour le traitement du **cancer du poumon non à petites cellules épidermoïde au stade localement avancé ou métastatique** chez les personnes :
 - dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base de sels de platine; et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1; et
 - dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables.
- en monothérapie pour le traitement du **cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde au stade localement avancé ou métastatique** chez les personnes :
 - dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base de sels de platine. De plus, chez les personnes dont la tumeur présente une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK, le cancer doit également avoir progressé malgré l'administration d'un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR ou de l'ALK; et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1; et
 - dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables.
- en monothérapie pour le traitement de première intention d'un **mélanome non résecable ou métastatique** ne présentant pas de mutation V600 du gène BRAF, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.
- pour le traitement du **carcinome épidermoïde de la tête et du cou à un stade métastatique ou localement avancé**, sans possibilité de traitement local à visée curative, chez les personnes :
 - dont la maladie a progressé pendant ou dans les 6 mois suivant la dernière dose d'une chimiothérapie à base de sels de platine; et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1; et
 - dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables.

5.3.2 Autres provinces canadiennes

Voir tableau résumé en Annexe IV

Section 6 - Résultats de la recherche

Études cliniques

Un tableau résumant les résultats des études cliniques pour les différentes indications est disponible à l'annexe V

Étude de phase I – Étude portant sur la détermination de la dose

Une étude de phase I de Gettinger et al, publiée en 2015, avait rapporté les résultats portant sur 129 patients présentant un CPNPC (épidermoïde ou non épidermoïde) enrôlés entre 2008 et 2012, qui avaient reçu le nivolumab à des doses de 1, 3 ou 10 mg/kg toutes les deux semaines jusqu'à 96 semaines. De ces patients, 54 % avaient reçu au moins trois traitements systémiques antérieurs. La charge tumorale était évaluée à l'aide d'examen d'imagerie à chaque cycle. Après un suivi médian de 39 mois, la SG médiane était de 9,9 mois dans la population globale (9,2 mois dans le groupe 1 mg/kg, 14,9 mois dans le groupe 3 mg/kg et 9,2 mois dans le groupe 10 mg/kg). La SG était similaire entre les patients ayant un cancer épidermoïde et ceux ayant un cancer non épidermoïde. Les réponses observées étaient de 3 % dans le groupe 1 mg/kg, 22,2 % dans le groupe 3 mg/kg et 19,5 % dans le groupe 10 mg/kg. Environ 71 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable au cours de l'étude, 14 % de grade 3 ou 4. L'incidence et la sévérité des effets indésirables étaient similaires entre les différents groupes à l'étude²⁵.

Une seconde étude de phase I réalisée par Agrawal et coll. a également évalué l'activité antitumorale et l'innocuité du nivolumab à des doses variant entre 0,1 et 10 mg/kg pour des patients présentant différents types de cancer (mélanome, cancer du rein, CPNPCm). Cette étude n'a pas permis de déterminer de dose maximale tolérable, le profil d'innocuité de toutes les doses étudiées étant similaire. L'activité antitumorale, évaluée par le taux de réponse objective, atteignait un plateau à la dose de 3 mg/kg, aucun avantage n'ayant été observé à des doses supérieures à 3 mg/kg toutes les deux semaines. De plus, les taux de réponses objectives des patients atteints de mélanome et de cancer rénal étaient similaires entre les doses de 1 et 10 mg/kg, alors qu'ils étaient supérieurs avec les doses de 3 et 10 mg/kg par rapport à 1 mg/kg dans les cas de CPNPC²⁶.

Pour la poursuite des futures études de phase III, le choix de la dose de nivolumab à raison de 3 mg/kg a été basé sur l'exposition pharmacocinétique ainsi que sur les données d'efficacité et d'innocuité de ces études.

Études cliniques évaluant la dose selon le poids pour les CPNPCm

Une étude de phase III randomisée et publiée par Borghaei et coll. (CheckMate 057)³, présentait les résultats portant sur 582 patients répartis aléatoirement, pour recevoir, le nivolumab à raison de 3 mg/kg aux deux semaines ou le docétaxel dosé à 75 mg/m² aux trois semaines jusqu'à la progression (selon le score RECIST) ou à l'arrêt du traitement en raison d'un effet indésirable entre novembre 2012 et décembre 2013. Les patients admissibles devaient avoir un CPNPC non épidermoïde de stade IIIB ou IV ayant récidivé ou ayant progressé à la suite d'une première ligne de traitement de chimiothérapie incluant un doublet à base de cisplatine ou de carboplatine. Les patients ayant une mutation connue du EGFR ou du ALK devaient avoir reçu un inhibiteur des tyrosines kinases ciblant spécifiquement la mutation présente. Les patients retenus devaient avoir un score de performance adéquat (ECOG = 0 ou 1), ainsi que des fonctions rénales, hépatiques et hématologiques adéquates. Si les patients présentaient des métastases cérébrales, celles-ci devaient avoir été traitées et être considérées comme stables au moment d'entreprendre le traitement. Des analyses de sous-groupes en fonction des niveaux d'expression des récepteurs du PD-L1 (≥ 1 %, ≥ 5 % et ≥ 10 %) étaient planifiées dès le départ, mais tous les patients, peu importe leur niveau de PD-L1, pouvaient recevoir le médicament à l'étude.

Des 582 patients, 287 ont reçu le nivolumab et 268 le docétaxel. Cinq patients du groupe nivolumab et 22 patients du groupe docétaxel n'ont pas reçu le médicament à l'étude. Le suivi minimum pour l'analyse de SG était de 17,2 mois. Les patients du groupe nivolumab ont en moyenne reçu six doses (écart 1 à 52), alors que les patients du groupe

**Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec dose maximale?**

docétaxel ont reçu une moyenne de quatre doses (écart 1 à 23). Au moment de l'analyse intérimaire, 15 % des patients sous nivolumab recevaient encore le médicament à l'étude contre aucun du groupe docétaxel. La SG médiane (objectif primaire) était de 12,2 mois (IC 95 % : 9,7 à 15,1) dans le groupe nivolumab par rapport à 9,4 mois (IC 95 % : 8,1 à 10,7) dans le groupe docétaxel. La survie à un an des patients sous nivolumab était de 51 % par rapport à 39 % des patients sous docétaxel, alors qu'à 18 mois, elle était respectivement de 39 % et de 23 %. Le taux de réponse objective était également plus élevé dans le groupe nivolumab, soit 19 % (IC 95 % : 15 à 24) contre 12 % (IC 95 % : 9 à 17) dans le groupe docétaxel. La survie médiane sans progression était par contre inférieure dans le groupe nivolumab (2,3 mois [IC 95 % : 2,2 à 3,3] contre 4,2 mois [IC 95 % : 3,5 à 4,9]). Le nivolumab était associé à une SG et à une SSP plus longue que le docétaxel dans tous les sous-groupes exprimant le PD-L1 (≥ 1 %, ≥ 5 % et ≥ 10 %). Le taux d'effets indésirables dans le groupe nivolumab était de 69 % (tous grades confondus), et le taux d'effets indésirables sévères (grade 3 ou 4) était de 10 % contre 88 % et 54 % dans le groupe docétaxel. Le taux d'arrêt des traitements en raison des effets indésirables était de 5 % (nivolumab) contre 15 % (docétaxel).

Une seconde étude de phase III, s'étendant d'octobre 2012 à décembre 2013, publiée par Brahmer et coll. (CheckMate 017)⁴ présentait les résultats portant sur 272 patients répartis aléatoirement pour recevoir, le nivolumab à raison de 3 mg/kg aux deux semaines ou le docétaxel dosé à 75 mg/m² aux trois semaines jusqu'à la progression (selon le score RECIST) ou à l'arrêt du traitement en raison d'un effet indésirable. Pour être admissibles, les patients devaient avoir un CPNPC épidermoïde de stade IIIB ou IV ayant récidivé ou ayant progressé à la suite d'une première ligne de traitement de chimiothérapie à base de cisplatine ou de carboplatine. Les patients retenus dans l'étude devaient avoir un score de performance adéquat (ECOG = 0 ou 1). Si les patients présentaient des métastases cérébrales, celles-ci devaient avoir été traitées et être considérées comme stables au moment d'entreprendre le traitement. Les patients qui avaient reçu plus d'une ligne de traitement pour une maladie métastatique étaient exclus. Des analyses de sous-groupes en fonction des niveaux d'expression des récepteurs du PD-L1 ont été réalisées de façon rétrospective selon le niveau d'expression (≥ 1 %, ≥ 5 % et ≥ 10 %).

Des 272 patients investigués, 135 ont reçu le nivolumab et 137 le docétaxel. Le suivi minimum pour l'analyse de SG était d'environ 11 mois. Les patients du groupe nivolumab ont en moyenne reçu huit doses (écart 1 à 48), alors que les patients du groupe docétaxel ont reçu une moyenne de trois doses (écart 1 à 29). Au moment de l'analyse intérimaire, 16 % des patients sous nivolumab recevaient encore le médicament à l'étude contre 2 % du groupe docétaxel. La SG médiane (objectif primaire) était de 9,2 mois (IC 95 % : 7,3 à 13,3) dans le groupe nivolumab par rapport à 6 mois (IC 95 % : 5,1 à 7,3) dans le groupe docétaxel. La survie à un an des patients sous nivolumab était de 42 % par rapport à 24 % des patients sous docétaxel. Le taux de réponse objective était également plus élevé dans le groupe nivolumab, soit 20 % (IC 95 % : 14 à 28) contre 9 % (IC 95 % : 5 à 15) dans le groupe docétaxel. La survie médiane sans progression dans le groupe nivolumab était de 3,5 mois (IC 95 % : 2,1 à 4,9) contre 2,8 mois (IC 95 % : 2,1 à 3,5). Le taux de SSP à un an était de 21 % (IC 95 % : 14 à 28) dans le groupe nivolumab contre 6 % (IC 95 % : 3 à 12) dans le groupe docétaxel. Le nivolumab était associé à une SG et à une SSP plus longues que le docétaxel dans tous les sous-groupes exprimant le PD-L1 (≥ 1 %, ≥ 5 % et ≥ 10 %) et étaient similaires à ceux observés dans la population globale. Le niveau d'expression du PD-L1 ne semblait pas avoir de valeur pronostique ni prédictive de la réponse au traitement dans cette population. Le taux d'effets indésirables dans le groupe nivolumab était de 58 % (tous grades confondus), et le taux d'effets indésirables sévères (grade 3 ou 4) était de 7 % contre 86 % et 55 % dans le groupe docétaxel. Le taux d'arrêt des traitements en raison des effets indésirables était de 3 % (nivolumab) contre 10 % (docétaxel).

Une étude de phase III randomisée publiée par Carbone et coll. (CheckMate 026)²⁷ présentait les résultats portant sur 423 patients répartis aléatoirement pour recevoir le nivolumab à raison de 3 mg/kg aux deux semaines ou une chimiothérapie à base de cisplatine ou de carboplatine (pour un maximum de six cycles) jusqu'à progression (selon le score RECIST) ou arrêt du traitement en raison d'un effet indésirable ou de l'atteinte du nombre maximal de cycles permis entre mars 2014 et avril 2015. Pour être admissibles, les patients devaient avoir un CPNPC épidermoïde ou non épidermoïde de stade IV ou ayant récidivé à la suite d'un traitement adjuvant n'ayant jamais été traité pour une maladie métastatique. Le niveau d'expression du PD-L1 devait être supérieur ou égal à 1 % pour que le patient puisse participer à l'étude. Les patients retenus devaient avoir un score de performance adéquat (ECOG = 0 ou 1). Si les patients présentaient des métastases cérébrales, celles-ci devaient avoir été traitées et être considérées comme stables depuis au

**Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec dose maximale?**

moins deux semaines avant la répartition aléatoire. Les patients ayant une mutation connue du EGFR ou du ALK étaient exclus. Les patients ayant un CPNPC non épidermoïde traité par chimiothérapie qui ont répondu ou dont la maladie était stable à la suite des quatre premiers cycles de traitement pouvaient recevoir un traitement d'entretien avec le pemetrexed. La randomisation était stratifiée en fonction des niveaux d'expression des récepteurs du PD-L1 (< 5 % ou ≥ 5 %) et de l'histologie (épidermoïde ou non épidermoïde).

Des 1325 patients investigués, 541 ont été répartis aléatoirement. Les 784 autres patients investigués n'ont pas pu être randomisés, 6 % parce que le niveau d'expression du PD-L-1 n'a pu être déterminé, 23 % parce que le niveau d'expression de PD-L1 était inférieur à 1 % et 30 % parce qu'ils ne répondaient pas à l'un des autres critères de l'étude. Des 541 patients répartis aléatoirement (271 au nivolumab et 270 à la chimiothérapie), 530 ont effectivement reçu le traitement assigné. Le suivi médian de l'analyse de SG était de 13,5 mois. La SG médiane (objectif primaire) des patients qui présentaient une expression du PD-L1 ≥ 5 % était de 14,4 mois (IC 95 % : 11,7 à 17,4) dans le groupe nivolumab par rapport à 13,2 mois (IC 95 % : 10,7 à 17,1) dans le groupe chimiothérapie. La survie médiane sans progression dans le groupe nivolumab était de 4,2 mois (IC 95 % : 3,0 à 5,6) contre 5,9 mois (IC 95 % : 5,4 à 6,9). Ces deux résultats n'étaient statistiquement pas différents. Des résultats similaires ont également été observés dans l'ensemble de la population randomisée. Les taux de réponse des patients ayant un niveau d'expression du PD-L1 ≥ 5 % était de 26 % dans le groupe nivolumab contre 33 % dans le groupe chimiothérapie. Les analyses exploratoires tenaient compte du fardeau de mutation tumorale; les patients ayant un fardeau élevé qui ont reçu le nivolumab semblaient mieux répondre que ceux ayant reçu de la chimiothérapie, mais cette observation devra être validée par une nouvelle étude randomisée. Le taux d'effets indésirables dans le groupe nivolumab était de 71 % (tous grades confondus), et le taux d'effets indésirables sévères (grade 3 ou 4) était de 18 % contre 92 % et 51 % dans le groupe chimiothérapie. Le taux d'arrêt des traitements en raison des effets indésirables était de 10 % (nivolumab) contre 13 % (chimiothérapie).

Les trois études portant sur le CPNPC montrent toutes des taux de réponse (19 %, 20 %, 26 %) et d'effets indésirables sévères (10 %, 7 % et 18 %) similaires, des résultats qui tiennent compte des différences de l'histologie des tumeurs et de la ligne de traitement. Toutes trois ont été réalisées avec une dose de nivolumab donnée à raison de 3 mg/kg toutes les deux semaines.

Études cliniques évaluant la dose fixe dans les cas de CPNPC

La recherche de littérature scientifique n'a pas permis de répertorier d'études cliniques publiée évaluant spécifiquement une dose fixe de nivolumab dans le traitement du CPNPC.

Études cliniques comparant les différentes stratégies de dosage entre elles en CPNPC

La recherche de littérature scientifique n'a pas permis de répertorier d'études cliniques comparant spécifiquement le dosage selon le poids à la dose fixe de nivolumab dans le traitement du CPNPC.

Une étude clinique est actuellement en cours. Elle compare la dose fixe de 240 mg aux deux semaines à celle de 480 mg aux quatre semaines pour les patients ayant un CPNPCm après avoir reçu jusqu'à un an de traitement avec une dose aux deux semaines (CHECKMATE 384)¹⁴. Les résultats de cette étude sont attendus pour 2022 selon l'information disponible sur site clinicaltrials.gov (numéro d'identifiant NCT : NCT02713867).

Méta-analyse et revue systématique

Feng Y et coll. ont publié une méta-analyse¹¹ évaluant la relation entre les niveaux d'exposition au nivolumab et la SG ainsi que les effets indésirables à partir des résultats de quatre études différentes portant sur le CPNPC épidermoïde et

**Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec dose maximale?**

non épidermoïde (une de phase I, une de phase II et deux de phase III)^{3,4,12,28}. Les résultats des patients qui n'avaient pas de CPNPC étaient exclus des analyses. Les analyses ne montrent aucune différence significative de la SG et les effets indésirables entre les doses reçues (1, 3 ou 10 mg/kg) pour chacune des histologies du CPNPC (voir annexe VI et VII). Les auteurs concluent que le nivolumab possède une courbe dose-réponse relativement plate entre 1 et 10 mg/kg aux deux semaines, ce qui appuie à leurs yeux l'utilisation de la dose initialement approuvée de 3 mg/kg aux deux semaines pour les patients atteints d'un CPNPCm.

Études pharmacocinétiques

Une première étude de Zhao et coll., basée sur un modèle pharmacocinétique populationnel simulant un total de 100 essais cliniques portant sur 3458 patients atteints de mélanome, de CPNPC ou de cancer rénal a permis d'illustrer que la relation entre la dose, l'exposition et l'efficacité ainsi que l'innocuité du nivolumab était comparable entre les groupes qui recevraient des doses de 240 mg et ceux ayant reçu des doses de 3 mg/kg toutes les deux semaines, et ce, pour un éventail de poids allant de 34 à 180 kg⁷. La dose fixe de 240 mg a été choisie en fonction de son équivalence à la dose de 3 mg/kg pour une médiane de poids de 80 kg parmi les patients du programme d'essais cliniques sur le nivolumab.

Pour choisir la dose fixe appropriée, les auteurs ont d'abord évalué la distribution des poids corporels provenant de 3 458 patients enrôlés dans 18 études cliniques portant sur le nivolumab dans divers sites tumoraux (mélanome, CPNPC épidermoïde et non épidermoïde, cancer rénal, maladie de Hodgkin, cancer de la tête et du cou, carcinome urothélial, cancer gastrique et cancer du poumon à petites cellules). La dose fixe de nivolumab a été choisie de façon à ce qu'il y ait le plus haut niveau de superposition dans l'exposition au nivolumab en fonction du poids corporel. L'écart entre le poids corporel des patients variait entre 34 et 180 kg, environ 5 % des patients ayant un poids inférieur à 50 kg et 6 % un poids supérieur à 110 kg. La dose de 240 mg a été choisie en fonction du poids médian de la population à l'étude, soit environ 77 kg (arrondi par la suite à 80 kg). En utilisant un modèle pharmacocinétique, les auteurs ont simulé des études cliniques en utilisant les variables correspondant à ces 3 458 patients, la moyenne des différences d'exposition selon leur modèle était inférieure à 6 % entre les deux stratégies de dosage (voir annexes VIII, IX et X).

La méthode utilisée pour réaliser cette étude semble être conforme au modèle standard utilisé pour les études pharmacocinétiques populationnelles. L'étude ne semblait pas avoir de faille majeure et ses résultats sont donc pertinents et fiables. Nous croyons important de mentionner que tous les auteurs de l'étude de Zhao et coll., au moment de l'étude, étaient des employés de Bristol-Myers Squibb et qu'ils avaient conclu en disant que leurs résultats étaient tels qu'ils rendaient inutiles le besoin de faire valider le changement de dosage proposé par des études cliniques.

Au congrès annuel de l'American Association for Cancer Research, Zhao et coll. ont présenté une seconde analyse pharmacocinétique utilisant un modèle mathématique. Cette nouvelle analyse portant sur des prélèvements effectués sur 3 203 patients enrôlés dans plusieurs études de divers sites tumoraux, dont le mélanome, le CPNPCm et le carcinome rénal, a révélé qu'une dose fixe de 480 mg aux quatre semaines résultait en une exposition, efficacité et innocuité similaires à la dose initiale de 3 mg/kg aux deux semaines. Les auteurs concluaient qu'en se basant sur les résultats de cette étude, de la pharmacologie clinique, des résultats des différentes études cliniques préalables et d'une meilleure compréhension de la relation entre l'exposition au médicament et la réponse, le passage de la stratégie de dosage de 3 mg/kg aux deux semaines à celle de 480 mg aux quatre semaines ne modifierait pas de manière importante la réponse clinique¹⁰.

La monographie américaine a depuis été modifiée, de sorte qu'on peut lire textuellement dans la version de décembre 2017⁹, à la section « 12.2 Pharmacodynamics : Based on dose/exposure efficacy and safety relationships, there are no clinically significant differences in safety and efficacy between a nivolumab dose of 240 mg or 3 mg/kg every 2 weeks in patients with melanoma, NSCLC, RCC, urothelial carcinoma, MSI-H CRC, and HCC. » Ceci a également été inscrit dans la version du 16 juillet 2018 de la monographie canadienne¹ avec une précision disant qu'il n'y avait pas non plus de différence avec la dose de 480 mg aux quatre semaines.

Section 7 – Sommaire des données pharmacoéconomiques

Notons que le nivolumab est disponible en fioles de 100 mg au coût de 1 955,56 \$ et en fioles de 40 mg au coût de 782,22 \$ (en achat direct, en date du 22 juin 2018), soit 19,55 \$/mg.

Médicaments	Coût (\$)
Nivolumab (Opdivo ^{md}) toutes les 2 semaines (Dose en fonction du poids)	Dose de 3 mg/kg/dose = 58,67 \$/kg/dose. Pour un patient de poids moyen (72,5* kg) : 218 mg = 4 261,90\$ par dose**
Nivolumab (Opdivo ^{md}) toutes les 2 semaines (Dose fixe)	240 mg/dose = 4 693,34 \$
Nivolumab (Opdivo ^{md}) toutes les 4 semaines (Dose en fonction du poids) Posologie absente de la monographie	Dose de 6 mg/kg/dose = 117,34 \$/kg/dose. Pour un patient de poids moyen (72,5* kg) : 218 mg = 8 523,80 \$ par dose**
Nivolumab (Opdivo ^{md}) toutes les 4 semaines (Dose fixe)	480 mg/dose = 9 386,68 \$

*Poids moyen des patients traités en oncologie dans les CHU du Québec (cf. PGTM AD filgrastim)¹⁸

**Ces coûts sont calculés en fonction de l'hypothèse selon laquelle il n'y a aucune perte de nivolumab.

Les données budgétaires et pharmacoéconomiques réalisées par l'INESSS sont présentées à l'annexe XI.

Section 8 - Analyse / Recommandations

Depuis 2015 et jusqu'à tout récemment la dose approuvée par Santé Canada pour le nivolumab était de 3 mg/kg aux deux semaines dans toutes les indications approuvées au Canada.

Du côté des États-Unis, depuis février 2017 en se basant sur les résultats de la première étude de Zhao⁷, sur le fait que le nivolumab est sécuritaire et bien toléré jusqu'à des doses de 10 mg/kg¹² et sur le fait bien établi que la courbe dose-réponse du nivolumab est plutôt plate sur l'intervalle des doses étudiées (1 à 10 mg/kg)¹¹, la FDA a autorisé que la dose initiale de nivolumab approuvée de 3 mg/kg aux deux semaines soit remplacée par une dose fixe de 240 mg aux deux semaines pour les neuf indications déjà approuvées à la monographie⁹.

À la suite de la seconde étude de Zhao et coll. qui avait montré qu'une dose fixe de 480 mg aux quatre semaines résultait en une exposition, efficacité et innocuité similaires à la dose initiale de 3 mg/kg aux deux semaines¹⁰, cette nouvelle dose a été ajoutée à la monographie américaine⁹. En effet, en date d'avril 2018, la FDA, qui a jugé ces doses interchangeables, a accepté que les doses de 240 mg aux deux semaines et de 480 mg aux quatre semaines puissent être administrées selon la préférence des patients et de leur médecin⁹.

En date du 25 avril 2018, l'AEM²⁹ a accepté que la dose fixe de 240 mg toutes les deux semaines remplace la dose en fonction du poids dans les six indications déjà approuvées, soit le mélanome métastatique, le CPNPC, le carcinome rénal, le cancer de la tête et du cou, le carcinome urothélial et le lymphome de Hodgkin. De plus, elle a accepté que la dose de 480 mg aux quatre semaines devienne une option dans le traitement du mélanome et du cancer rénal.

Bien que le médicament ait été évalué à plusieurs reprises par l'INESSS, l'évaluation de la justesse de la dose utilisée dans chaque indication ne fait pas partie de son mandat, puisque l'organisme se contente d'étudier la dose utilisée dans les études. Du côté du PPEA, sa position sur la stratégie de dosage à utiliser varie d'une indication à l'autre, et la formulation de ses décisions varie avec le temps. De plus, comme pour l'INESSS, les recommandations données à un moment précis ne sont pas systématiquement réévaluées à la lumière des nouvelles informations. En effet, les premières autorisations données pour le mélanome ainsi que pour le CPNPCm en 2^e ligne ont été rédigées avant que la notion de dose fixe ne soit introduite, ce qui explique l'absence de dose maximale dans leur avis²⁰⁻²².

Selon le manufacturier et tel que discuté dans l'Étude de Zhao et coll.⁷, l'utilisation d'une dose fixe offrirait certains avantages, notamment une diminution du risque d'erreur de prescription et de préparation en simplifiant la posologie (une seule dose pour tous), une diminution du risque infectieux (en diminuant le nombre de ponctions dans une même fiole de médicament) et en éliminant les pertes par une utilisation de la quantité complète du médicament de chaque fiole. Étant donné le volume d'utilisation de ce médicament dans nos centres et les politiques en vigueur au Québec, le PGTM considère que ces arguments ne s'appliquent que peu ou pas du tout à nos CHU.

Aucune étude clinique n'a comparé directement les doses fixes aux doses en fonction du poids, par contre, plusieurs études ont comparé des doses en fonction du poids allant de 1 mg/kg jusqu'à 10 mg/kg sans voir de différences sur le plan de l'efficacité ou des effets indésirables. Il existe aussi une méta-analyse qui a évalué la relation entre les niveaux d'exposition au nivolumab et la SG ainsi que les effets indésirables à partir des résultats de quatre études différentes portant sur le CPNPC épidermoïde et non épidermoïde (une de phase I, une de phase II et deux de phase III)^{3,4,12,28}. Les analyses ne montrent aucune différence significative de la SG et des effets indésirables entre les doses reçues (1,3 ou 10 mg/kg) pour chacune des histologies du CPNPC.

Les concentrations sériques des patients recevant la dose fixe de nivolumab se situant à l'intérieur de l'intervalle des concentrations sériques observées avec les doses évaluées (entre 3 et 10 mg/kg), il a été jugé superflu, entre autres par la FDA et l'AEM de voir si cela avait ou non un impact en clinique, acceptant de modifier rétroactivement leur monographie pour ne recommander que les deux dose fixe (240 mg aux 2 semaines ou 480 mg aux 4 semaines) et retirer le dosage en fonction du poids.

**Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec dose maximale?****Faits à considérer**

- La monographie canadienne du nivolumab a été modifiée en juillet 2018 et recommande la dose en fonction du poids (3 mg/kg toutes les deux semaines) au même titre que les doses fixes de 240 mg aux deux semaines et 480 mg aux quatre semaines dans toutes les indications reconnues, sauf dans le cas de carcinome hépatocellulaire^c pour lequel la dose recommandée est de 3 mg/kg aux deux semaines sans mention de la dose fixe¹.
- D'un point de vue pharmacologique, le nivolumab possède un index thérapeutique large, une courbe dose-réponse plate entre 1 et 10 mg/kg¹¹ et est bien toléré jusqu'à des doses de 10 mg/kg¹². Le mécanisme d'action du nivolumab est identique et la vitesse d'élimination semblable, peu importe le type de cancer ou la ligne de traitement. La pharmacocinétique du nivolumab s'est révélée linéaire pour des doses allant de 0,1 à 20 mg/kg¹.
- Des études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ont également démontré que l'occupation des récepteurs anti-PD-1 à la surface des lymphocytes T circulants dépendait très peu de la dose. En effet, des études de phase I ont démontré que des augmentations de dose de l'ordre de 30 fois (0,3 à 10 mg/kg) n'influençaient que marginalement l'occupation des récepteurs^{12,13}.
- Aucune étude clinique n'a été réalisée pour comparer directement l'efficacité et l'innocuité entre les différentes stratégies de dosages discutées dans cette évaluation. Une étude clinique est actuellement en cours. Elle compare la dose fixe de 240 mg aux deux semaines à celle de 480 mg aux quatre semaines, chez des patients qui ont reçu jusqu'à un an de traitement avec une dose aux deux semaines. Les résultats de cette étude sont attendus pour 2022 selon l'information disponible sur site clinicaltrials.gov (numéro d'identifiant NCT : NCT02713867)¹⁴.
- Seules des études de pharmacocinétique réalisées par la compagnie pharmaceutique ont comparé indirectement différentes stratégies de dosage et estimé leurs effets sur la relation entre la dose, l'exposition et l'efficacité ainsi que l'innocuité du nivolumab⁷.
- Une première étude de Zhao et coll., basée sur un modèle pharmacocinétique populationnel simulant un total de 100 essais cliniques portait sur 3 458 patients atteints de mélanome, de CPNPC ou de cancer rénal. Elle a permis d'illustrer que la relation entre la dose, l'exposition et l'efficacité ainsi que l'innocuité du nivolumab était comparable entre les groupes qui recevraient des doses de 240 mg et ceux ayant reçu des doses de 3 mg/kg toutes les deux semaines, et ce, pour un éventail de poids allant de 34 à 180 kg⁷. La dose fixe de 240 mg a été choisie en fonction de son équivalence à la dose de 3 mg/kg pour une médiane de poids de 80 kg. (Le poids médian des patients du programme d'essais cliniques du nivolumab était jusque-là de 77 kg).
- Malgré le fait qu'elle repose sur un modèle pharmacocinétique populationnel et que tous les auteurs, au moment de l'étude, étaient employés de la compagnie qui commercialise le nivolumab, cette étude a été jugée assez satisfaisante par les agences réglementaires (notamment Santé Canada, FDA et AEM) pour accepter que ces deux stratégies de dosage n'induisaient pas de différences cliniques significatives sur l'innocuité et l'efficacité. La dose en mg/kg n'apparaît plus dans la plupart des indications tant dans la monographie américaine qu'europpéenne du nivolumab.

^c La monographie américaine ne fait pas de distinction et recommande 240 mg aux 2 semaines ou 480 mg aux 4 semaines comme pour toutes les autres indications.

Rapport d'évaluation PGTM Nivolumab (Opdivo^{md})

Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec dose maximale?

- Une seconde étude réalisée par Zhao et coll., publiée sous forme de résumé, a comparé la relation entre la dose, l'exposition et l'efficacité ainsi que l'innocuité du nivolumab obtenue entre la dose de 3 mg/kg aux deux semaines et 480 mg aux quatre semaines. Les auteurs ont conclu que la dose de 480 mg était comparable à la dose de 3 mg/kg¹⁰.
- En se basant sur les résultats de cette étude, de la pharmacologie clinique et des résultats des différentes études cliniques préalables, les auteurs ont conclu que la modification de la stratégie de dosage ne modifierait pas de manière importante la réponse clinique. Les agences réglementaires (Santé Canada, FDA et AEM) ont donc accepté que ce nouveau régime puisse être une alternative aux autres régimes déjà approuvés. Aucune étude clinique publiée actuellement disponible n'a évalué directement la dose de 480 mg par rapport aux autres doses utilisées.
- La monographie américaine de décembre 2017⁹ et la monographie canadienne dans sa version du 16 juillet 2018¹ indiquent que « L'évaluation du lien entre la dose/l'exposition et l'efficacité et l'innocuité n'a 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, de 480 mg toutes les 4 semaines ou de 3 mg/kg toutes les 2 semaines. »
- La dose de 6 mg/kg aux quatre semaines n'apparaît pas dans la monographie canadienne et aucune étude clinique n'a spécifiquement évalué cette dose, mais certains organismes provinciaux, comme BC Cancer Agency, Cancer Care Ontario, Cancer Care Manitoba¹⁵ et Cancer Care Saskatchewan¹⁶, l'ont approuvée et recommandent le nivolumab à la dose de 6 mg/kg jusqu'à un maximum de 480 mg toutes les quatre semaines.

Avis scientifique du PGTM

Le PGTM constate qu'il n'existe aucune étude clinique qui ait comparé les stratégies de dosage du nivolumab entre elles et qu'il n'existe aucune étude publiée visant à démontrer une équivalence ou une différence d'efficacité ou d'innocuité entre les différentes stratégies posologiques.

Les études cliniques pivot de phase III dans toutes les indications actuellement approuvées ont été faites avec une dose de 3 mg/kg aux 2 semaines.

À la lumière des preuves issues principalement des études pharmacocinétiques actuellement publiées et des propriétés pharmacologiques, le PGTM est d'avis que le dosage du nivolumab en fonction du poids (dose de 3 mg/kg administrée aux deux semaines) serait comparable à la dose de 240 mg aux deux semaines et à la dose de 480 mg aux quatre semaines. Par conséquent, le PGTM considère qu'il serait acceptable de donner le nivolumab à raison de 3 mg/kg jusqu'à un maximum de 240 mg aux 2 semaines.

En l'absence d'études, autant clinique que pharmacocinétique, l'administration d'une dose en fonction du poids de 6 mg/kg jusqu'à un maximum de 480 mg aux quatre semaines a été débattue. À partir des données pharmacologiques et des preuves établies pour une dose de 3 mg/kg, le PGTM a conclu que cette dose serait une extrapolation raisonnable.

Le PGTM espère que des études futures, comme l'étude CHECKMATE-384 actuellement en cours, permettront d'éclaircir la question sur la fréquence d'utilisation aux deux ou aux quatre semaines.

Avis du PGTM suivant l'évaluation pharmacoéconomique

Considérant :

- Le nivolumab utilisé selon la dose initialement approuvée par Santé Canada (poids moyen = 72,5 kg), au prix estimé de 4 260 \$ par dose toutes les deux semaines (ou environ 8 520 \$ par période de 28 jours), entraîne déjà à lui seul un énorme impact économique, se chiffrant en millions de dollars, qui pèsent sur les budgets des établissements de santé du Québec¹⁷.
- Le poids moyen utilisé pour déterminer la dose fixe de 240 mg est de 80 kg, ce qui est environ 10 % plus élevé que le poids moyen des patients traités en oncologie dans les CHU du Québec (voir AD filgrastim du PGTM).¹⁸
- Les arguments avancés par Zhao et coll.⁷ en faveur de l'utilisation d'une dose fixe étaient : la facilité de prescription par les médecins; la diminution du risque d'erreur et du temps de préparation à la pharmacie; la diminution des pertes de médicaments à la suite de l'obligation de jeter les quantités inutilisées de médicament après la ponction initiale; la diminution du risque d'infection en limitant le nombre de ponction de chaque fiole de médicament. Étant donné le volume d'utilisation de ce médicament dans nos centres, le PGTM considère que ces arguments ne s'appliquent que peu ou pas du tout à nos CHU.
- Selon les estimations du PGTM, l'utilisation de la dose fixe de 240 mg augmenterait les dépenses en nivolumab des CHU d'environ 10 %, alors que le fait de donner 3 mg/kg toutes les deux semaines jusqu'à une dose maximale de 240 mg toutes les deux semaines (ou 6 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 480 mg aux quatre semaines) permettrait, dans le cas du CPNPC, de générer des économies de l'ordre de 10 % (voir annexe XI), par rapport à l'utilisation de la dose en fonction du poids.
- 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.
- La dose de 6 mg/kg aux quatre semaines n'apparaît pas dans la monographie canadienne, mais elle a été évoquée par le Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA/pCODR) comme une stratégie permettant de traiter les patients aux quatre semaines tout en bénéficiant d'économie de coûts liés à la dose en mg/kg jusqu'à une dose maximale de 480 mg¹⁹.

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.

Section 9. Auteurs et réviseurs

Rédaction du document PGTM

Ghislain Bérard, pharmacien, CIUSSS de l'Estrie-CHUS

Remerciement

Michelle Bally, pharmacienne et épidémiologiste, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) pour son aide.

Mykola Krupko, bibliothécaire, CIUSSS de l'Estrie-CHUS pour son aide lors de la revue de la littérature

Agathe Roy Maurin et Marine Remillieux, étudiantes en pharmacie à l'Université de Lyon, pour leur participation à la revue de la littérature ainsi que la réalisation du tableau d'état des connaissances.

Révision du document PGTM

Chantal Guévremont, pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Nathalie Marcotte, pharmacienne, CHU de Québec – Université Laval

Révision d'experts

Nathalie Letarte, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Anne-Catherine Martineau-Beaulieu, pharmacienne, CHU de Québec – Université Laval

Dr Michel Pavic, hémato-oncologue, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

Titre du document : Nivolumab (Opdivo^{md}) – Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier: dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec dose maximale?

Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le : 6 septembre 2018

Les membres du comité scientifique du PGTM n'ont rapporté aucun conflit d'intérêts lors de la préparation de ce document.

Membres du comité scientifique :

Ghislain Bérard, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

Dre Louise Deschênes, CHU de Québec – Université de Laval

Dr Paul Farand, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

DrPhilippe Ovetchkine, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Chantal Guévremont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Nathalie Marcotte, CHU de Québec – Université de Laval

Élaine Pelletier, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

France Varin, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Révisé et approuvé par le comité exécutif du PGTM le : 15 octobre 2018

Disponible sur le site web du PGTM :

www.pgtm.qc.ca

Annexe I - Stratégies de recherche dans les bases de données indexées

Requête de recherche sur PubMed

(((((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR (((((((((((((((((((("Non-Small-Cell Lung Carcinoma"[Title/Abstract]) OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas"[Title/Abstract]) OR "Non-Small Cell Lung Carcinoma"[Title/Abstract]) OR "Non-Small Cell Lung Carcinomas"[Title/Abstract]) OR "Non Small Cell Lung Carcinoma"[Title/Abstract]) OR "Non Small Cell Lung Carcinomas"[Title/Abstract]) OR "Nonsmall Cell Lung Carcinoma"[Title/Abstract]) OR "Nonsmall Cell Lung Carcinomas"[Title/Abstract]) OR "Non-Small-Cell Lung Cancer"[Title/Abstract]) OR "Non-Small-Cell Lung Cancers"[Title/Abstract]) OR "Non-Small Cell Lung Cancer"[Title/Abstract]) OR "Non-Small Cell Lung Cancers"[Title/Abstract]) OR "Non Small Cell Lung Cancer"[Title/Abstract]) OR "Non Small Cell Lung Cancers"[Title/Abstract]) OR "Nonsmall Cell Lung Cancer"[Title/Abstract]) OR "Nonsmall Cell Lung Cancers"[Title/Abstract]) OR NSCLC[Title/Abstract]) OR "squamous cell lung carcinoma"[Title/Abstract]) OR "squamous cell lung carcinomas"[Title/Abstract]) OR "lung adenocarcinoma"[Title/Abstract]) OR "lung adenocarcinomas"[Title/Abstract]) OR "large cell lung carcinoma"[Title/Abstract]) OR "large cell lung carcinomas"[Title/Abstract]))) OR ("Adenocarcinoma of lung"[Supplementary Concept]) OR (((("Adenocarcinoma of lung"[Title/Abstract]) OR "Adenocarcinoma of the lung"[Title/Abstract]) OR "squamous cell carcinoma of lung"[Title/Abstract]) OR "squamous cell carcinoma of the lung"[Title/Abstract]) OR "large cell carcinoma of lung"[Title/Abstract]) OR "large cell carcinoma of the lung"[Title/Abstract]))) AND (((("pembrolizumab"[Supplementary Concept]) OR (((pembrolizumab[Title/Abstract]) OR Lambrolizumab[Title/Abstract]) OR Keytruda[Title/Abstract]) OR "MK-3475"[Title/Abstract]))) OR ((("nivolumab"[Supplementary Concept]) OR (((nivolumab[Title/Abstract]) OR Opdivo[Title/Abstract]) OR "MDX-1106"[Title/Abstract]) OR "ONO-4538"[Title/Abstract]) OR "BMS-936558"[Title/Abstract]))) AND (((("Dose-Response Relationship, Drug"[Mesh]) OR ((("Dose-Response Relationship"[Title/Abstract]) OR "Dose-Response Relationships"[Title/Abstract]) OR "Dose-Response"[Title/Abstract]))) OR ((("Drug Dosage Calculations"[Mesh]) OR (((Dosage[Title/Abstract]) OR Dosages[Title/Abstract]) OR Dose[Title/Abstract]) OR Doses[Title/Abstract]) OR Dosing[Title/Abstract]))) AND (((("Treatment Outcome"[Mesh]) OR (((Outcome[Title/Abstract]) OR Outcomes[Title/Abstract]) OR Effectiveness[Title/Abstract]) OR Effectivenesses[Title/Abstract]) OR Efficacy[Title/Abstract]) OR Efficacies[Title/Abstract]))) OR (((("Disease-Free Survival"[Mesh]) OR "Survival"[Mesh]) OR ((Survival[Title/Abstract]) OR Survivals[Title/Abstract]))) AND (("2010/01/01"[PDat] : "2018/03/12"[PDat]) AND (English[lang] OR French[lang]))))

Requêtes de recherche sur Google Scholar

pembrolizumab "non-small-cell lung" "fixed dose" OR "fixed doses" OR "fixed dosing" de 2010 à 2018, inclure les citations
keytruda "non-small-cell lung" "fixed dose" OR "fixed doses" OR "fixed dosing" de 2010 à 2018, inclure les citations
nivolumab "non-small-cell lung" "fixed dose" OR "fixed doses" OR "fixed dosing" de 2010 à 2018, inclure les citations
nivolumab "non-small-cell lung" "flat dose" OR " flat doses" OR " flat dosing" de 2010 à 2018, inclure les citations
opdivo "non-small-cell lung" "flat dose" OR "flat doses" OR "flat dosing" de 2010 à 2018, inclure les citations
opdivo "non-small-cell lung" "fixed dose" OR "fixed doses" OR "fixed dosing" de 2010 à 2018, inclure les citations

Annexe II - Sites consultés pour la recherche de littérature grise

<https://health-products.canada.ca/noc-ac/index-eng.jsp>

www.inesss.qc.ca

www.nice.org.uk

http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/liste_med/liste_med_etab_2018_03_01_fr.pdf

<https://www.cadth.ca/search?keywords=nivolumab>

<http://www.ema.europa.eu>

<https://www.fda.gov>

Autres sources documentaires

www.bccancer.bc.ca

www.cancercareontario.ca

www.albertahealthservices.ca

www.saskcancer.ca

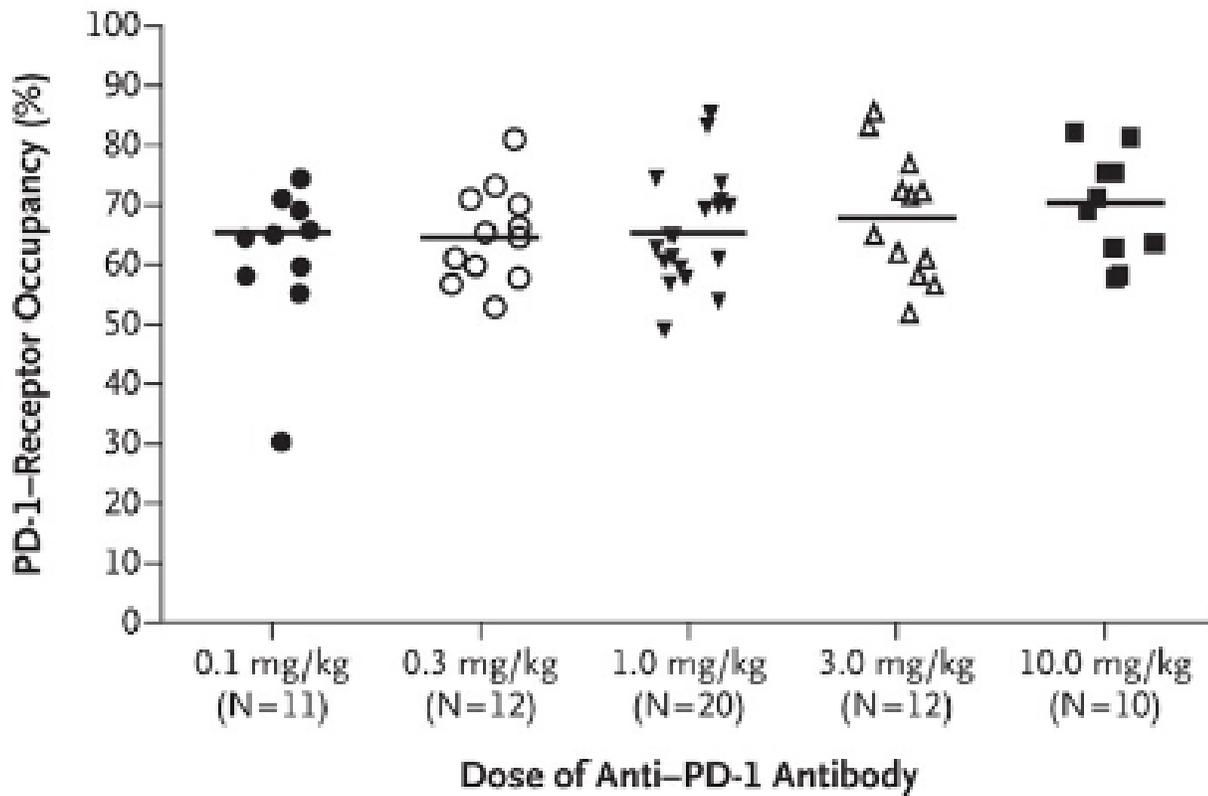
www.cancercare.mb.ca

Seuls les sites sur lesquels de l'information pertinente a été trouvée et utilisée pour développer notre argumentaire ont été indiqués ici.

Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
 dose fixe ou dose en fonction du poids avec dose maximale?

Annexe III - Saturation des récepteurs anti-PD1 en fonction de la dose de nivolumab utilisée

Tiré de Topilian et coll.¹²



Rapport d'évaluation PGTM Nivolumab (Opdivo^{md})

Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec dose maximale?

Annexe IV : Sommaire des doses utilisées* au Canada et ailleurs (toutes les deux semaines sauf en cas de spécification)

	Mélanome non résecable ou métastatique en monothérapie (post- anti-BRAF si applicable)	Cancer du poumon non à petites cellules		Adéno-carcinome rénal au stade avancé ou métastatique (2 ^e ligne)	Épithélioma malpighien spinocellulaire de la tête et du cou métastatique ou localement avancé (2 ^e ligne)	Lymphome de Hodgkin (Post-greffe autologue, post-brentuximab)	Carcinome urothélial métastatique ou localement avancé	Carcinome hépatocellulaire	Cancer colorectal métastatique avec instabilité microsatellite (MSI-H) ou « mismatch repair déficient » (dMMR)	Mélanome – traitement adjuvant
		épidermoïde localement avancé ou métastatique (2 ^e ligne)	non épidermoïde localement avancé ou métastatique (2 ^e ligne) (post-anti-EGFR ou anti-ALK si applicable)							
Santé Canda ¹	3 mg/kg, 240 mg Ou 480 mg q4sem	3 mg/kg, 240 mg Ou 480 mg q4sem		3 mg/kg, 240 mg Ou 480 mg q4sem	3 mg/kg, 240 mg Ou 480 mg q4sem	3 mg/kg, 240 mg Ou 480 mg q4sem		3 mg/kg		
Liste Établissement RAMQ ²⁴	Dose maximale de 3 mg/kg	Dose maximale de 3 mg/kg	Dose maximale de 3 mg/kg	Dose maximale de 3 mg/kg	Dose maximale de 3 mg/kg					
Reste du Canada										
PPEA/pCODR ¹⁹⁻²³	3 mg/kg	3 mg/kg		3 mg/kg	3 mg/kg	3 mg/kg				
BC Cancer agency ³⁰⁻³³	3 mg/kg q2sem ou 6 mg/kg q4sem (dose maximale de 240 mg ou 480 mg respectivement)	3 mg/kg q2sem ou 6 mg/kg q4sem (dose maximale de 240 mg ou 480 mg respectivement)		3 mg/kg q2sem ou 6 mg/kg q4sem (dose maximale de 240 mg ou 480 mg respectivement)	3 mg/kg q2sem ou 6 mg/kg q4sem (dose maximale de 240 mg ou 480 mg respectivement)					
Cancer Care Ontario ³⁴	3 mg/kg q2sem ou 6 mg/kg q4sem (dose maximale de 240 mg ou 480 mg respectivement)	3 mg/kg q2sem ou 6 mg/kg q4sem (dose maximale de 240 mg ou 480 mg respectivement)		3 mg/kg q2sem ou 6 mg/kg q4sem (dose maximale de 240 mg ou 480 mg respectivement)	3 mg/kg q2sem ou 6 mg/kg q4sem (dose maximale de 240 mg ou 480 mg respectivement)					
Cancer Care Alberta ³⁵	3 mg/kg (dose maximale de 240 mg)	3 mg/kg (dose maximale de 240 mg)		3 mg/kg (dose maximale de 240 mg)	3 mg/kg (dose maximale de 240 mg)	3 mg/kg (dose maximale de 240 mg)				
Saskatchewan Cancer Agency ¹⁶	3 mg/kg q2sem ou 6 mg/kg q4sem (dose maximale de 240 mg ou 480 mg respectivement)	3 mg/kg q2sem ou 6 mg/kg q4sem (dose maximale de 240 mg ou 480 mg respectivement)		3 mg/kg q2sem ou 6 mg/kg q4sem (dose maximale de 240 mg ou 480 mg respectivement)	3 mg/kg q2sem ou 6 mg/kg q4sem (dose maximale de 240 mg ou 480 mg respectivement)					

Rapport d'évaluation PGTM Nivolumab (Opdivo^{md})

Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec dose maximale?

	Mélanome non résecable ou métastatique en monothérapie (post- anti-BRAF si applicable)	Cancer du poumon non à petites cellules		Adéno-carcinome rénal au stade avancé ou métastatique (2 ^e ligne)	Carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou localement avancé (2 ^e ligne)	Lymphome de Hodgkin (post-greffe autologue, post-brentuximab)	Carcinome urothélial métastatique ou localement avancé	Carcinome hépatocellulaire	Cancer colorectal métastatique avec instabilité microsatellite (MSI-H) ou <i>mismatch repair deficient</i> » (dMMR)	Mélanome – traitement adjuvant
		épidermoïde localement avancé ou métastatique (2 ^e ligne)	non épidermoïde localement avancé ou métastatique (2 ^e ligne) (post-anti-EGFR ou anti-ALK si applicable)							
Cancer Care Manitoba ¹⁵	3 mg/kg q2sem ou 6 mg/kg q4sem (dose maximale de 240 mg ou 480 mg respectivement)	3 mg/kg q2sem ou 6 mg/kg q4sem (dose maximale de 240 mg ou 480 mg respectivement)		3 mg/kg q2sem ou 6 mg/kg q4sem (dose maximale de 240 mg ou 480 mg respectivement)	3 mg/kg q2sem ou 6 mg/kg q4sem (dose maximale de 240 mg ou 480 mg respectivement)					
Terre-Neuve et Labrador	3 mg/kg	3 mg/kg		3 mg/kg						
États-Unis – FDA ⁹	240 mg aux 2 sem, ou 480 mg aux 4 sem,	240 mg aux 2 sem, ou 480 mg aux 4 sem,		240 mg aux 2 sem. ou 480 mg aux 4 sem.	240 mg aux 2 sem. ou 480 mg aux 4 sem.	240 mg aux 2 sem. ou 480 mg aux 4 sem.	240 mg aux 2 sem. ou 480 mg aux 4 sem.	240 mg aux 2 sem. ou 480 mg aux 4 sem.	240 mg aux 2 sem.	240 mg aux 2 sem. ou 480 mg aux 4 sem.
AEM ²⁹	240 mg aux 2 sem, ou 480 mg aux 4 sem,	240 mg		240 mg aux 2 sem. ou 480 mg aux 4 sem.	240 mg	240 mg	240 mg			

* Ce tableau est un instantané datant d'octobre 2018, soit environ six mois après la modification de la monographie canadienne, ce qui peut expliquer la grande disparité des stratégies de dosage entre les différentes provinces. De plus, tel que nous l'avons mentionné dans le texte, les évaluations de l'INESSS et du PPEA/pCODR ne sont pas systématiquement révisées à la lumière des nouvelles connaissances, ce qui peut expliquer la disparité entre les doses proposées par ces organismes, les doses des agences provinciales et les doses proposées par la compagnie dans les monographies officielles.

Annexe V- Sommaire des études cliniques du nivolumab en monothérapie

	Dose en mg/kg	Dose fixe
Mélanome	<p>CHECKMATE 067³⁶ Étude de phase 3 945 patients – traitement de 1^{re} ligne (BRAF muté ou type sauvage) (316 dans le groupe nivolumab) Dose étudiée : 3 mg/kg IV ttes les 2 semaines SG : NR SSP : 6,9 mois Taux de réponse : 43,7 % EI de grade 3 ou 4 : 16,3 %</p> <p>CHECKMATE 037³⁷ Étude de phase 3 167 patients – traitement de 2^e ligne ou plus après anti-CTLA-4 (120 dans le groupe nivolumab) Dose étudiée : 3 mg/kg IV ttes les 2 semaines SG : NR SSP : 4,7 mois Taux de réponse : 31,7 % EI de grade 3 ou 4 : 5 %</p> <p>CHECKMATE 066³⁸ Étude de phase 3 418 patients – traitement de 1^{re} ligne (BRAF type sauvage) (210 dans le groupe nivolumab) Dose étudiée : 3 mg/kg IV ttes les 2 semaines SG : NA SG à 1 an : 72,9 % SSP : 5,1 mois Taux de réponse : 40,0 % EI de grade 3 ou 4 : 11,7 %</p>	
Cancer du rein	<p>CHECKMATE 025⁵ Étude de phase 3 821 patients – traitement de 2^e ligne après anti-EGFR (410 dans le groupe nivolumab) Dose étudiée : 3 mg/kg IV ttes les 2 semaines SG: 25 mois SSP : 4,6 mois Taux de réponse : 25 % EI de grade 3 ou 4 : 19 %</p>	
Cancer du poumon – 1 ^{ere} ligne	<p>CHECKMATE 026²⁷ Étude de phase 3 Dose étudiée : 3 mg/kg IV ttes les 2 semaines 541 patients (271 dans le groupe nivolumab, 211 avec PD-L1 ≥ 5 %) Pour les patients avec PD-L1 ≥ 5 % : SG: 14,4 mois SSP: 4,2 mois Taux de réponse: 26 %</p>	<p>CHECKMATE 384¹⁴ Étude de phase 3 Dose étudiée : Nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines vs 480 mg toutes les 4 semaines. Fin de l'étude 2022</p>

Rapport d'évaluation PGTM
Nivolumab (Opdivo^{md})

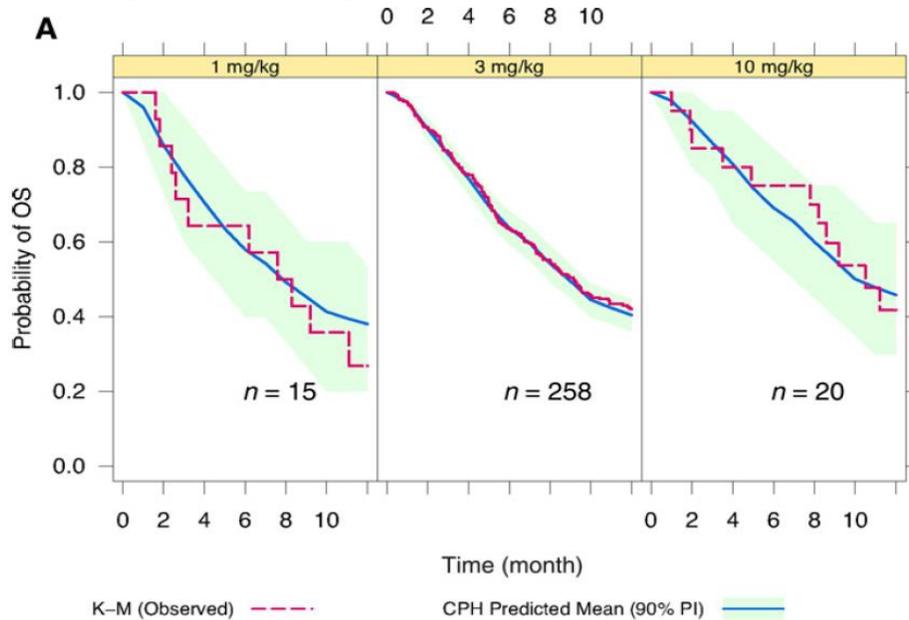
Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec dose maximale?

	<p>EI de grade 3 ou 4 : 18 % Pour la population globale : SG: 13,7 mois SSP: 4,2 mois Taux de réponse : NR EI de grade 3 ou 4 : NR</p>	
Cancer du poumon – 2 ^e ligne	<p>CHECKMATE 017⁴ Étude de phase 3 Dose étudiée : 3 mg/kg IV ttes les 2 semaines 272 patients – cancer épidermoïde (135 dans le groupe nivolumab) SG : 9,2 mois SSP : 3,5 mois Taux de réponse : 20 % EIMI de grade 3 ou 4 : 7 %</p> <p>CHECKMATE 057³ Étude de phase 3 Dose étudiée : 3 mg/kg IV ttes les 2 semaines 582 patients – cancer non épidermoïde (287 dans le groupe nivolumab) SG : 12,2 mois SSP : 2,3 mois Taux de réponse : 19 % EIMI de grade 3 ou 4 : 10 %</p> <p>CHECKMATE 063²⁸ Étude de phase 2 117 patients nivolumab Dose étudiée : 3 mg/kg toutes les 2 semaines SG : 8,2 mois SSP : 1,9 mois Taux de réponse : 14,5 % EI de grade 3 ou 4 : 17 %</p>	
Cancer de la tête et du cou	<p>CHECKMATE 141⁴⁰ Étude de phase 3 Dose étudiée : 3 mg/kg IV aux 2 semaines 361 patients – cancer épidermoïde 2^e ligne ou plus (240 dans le groupe nivolumab) SG : 7,5 mois SG à 1 an : 36 % SSP : 2,0 mois SSP à 6 mois : 19,7 % Taux de réponse : 13,3 % EI de grade 3 ou 4 : 13,1 %</p>	
Maladie de Hodgkin	<p>CHECKMATE 205⁴⁰ Étude de phase II Dose étudiée : 3 mg/kg IV aux 2 semaines 243 patients nivolumab – Hodgkin récidivant ou réfractaire Trois cohortes : - A : Pas de brentuximab (BV)</p>	

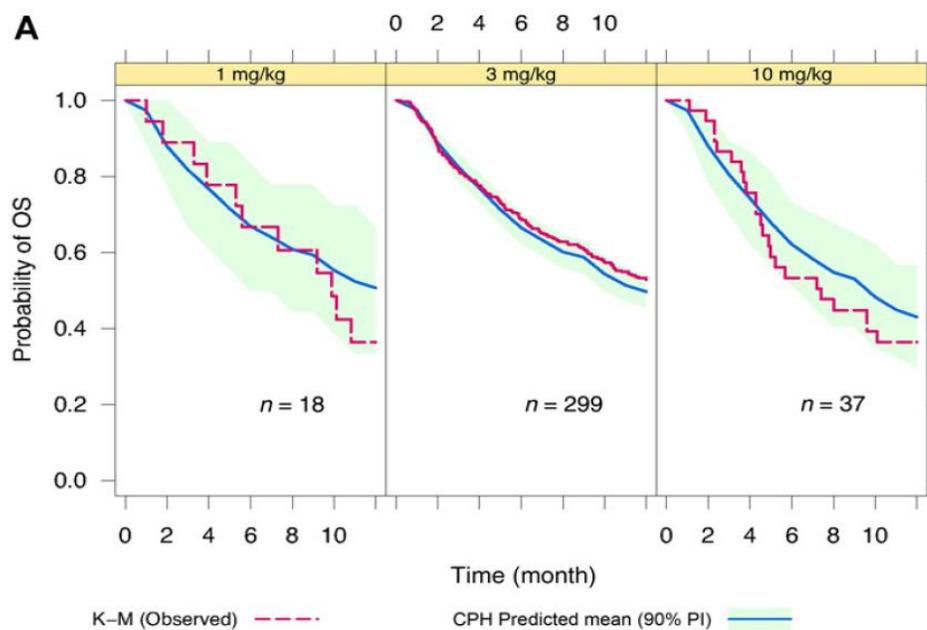
Annexe VI – Probabilité de survie globale en fonction de la dose

Probabilité de survie globale en fonction de la dose reçue en CPNPC épidermoïde et non épidermoïde.
 Tiré de l'étude de Feng et coll.¹¹

Cancer du poumon non à petites cellules épidermoïde



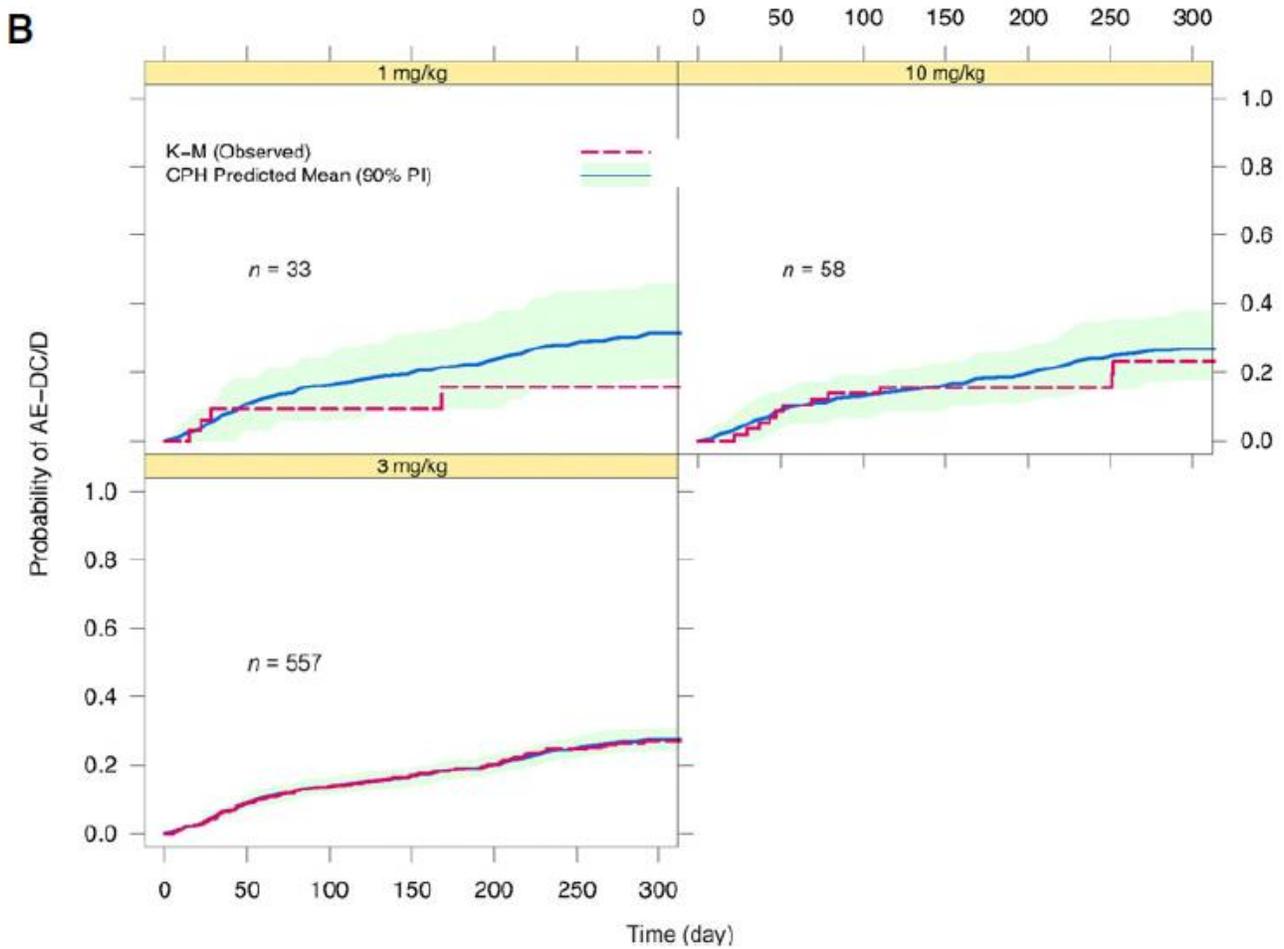
Cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde



Annexe VII – Probabilité d'effets indésirables et ou de décès en fonction de la dose

Probabilité d'effets indésirables ou de décès en fonction de la dose reçue en CPNPC épidermoïde et non épidermoïde.

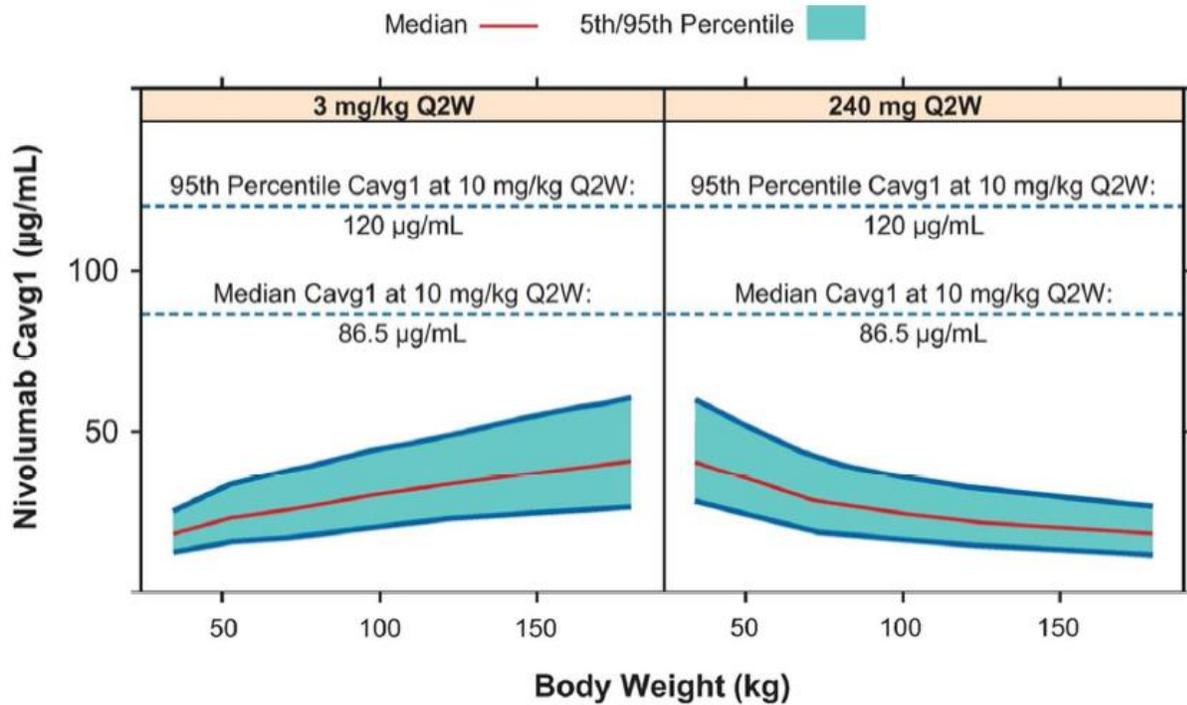
Tiré de l'étude de Feng et coll.¹¹



Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids,
 dose fixe ou dose en fonction du poids avec dose maximale?

Annexe VIII – Aire sous la courbe médiane au nivolumab en fonction de la dose

Aire sous la courbe médiane au nivolumab en fonction de la dose reçue
 Tiré de l'étude de Zhao⁷



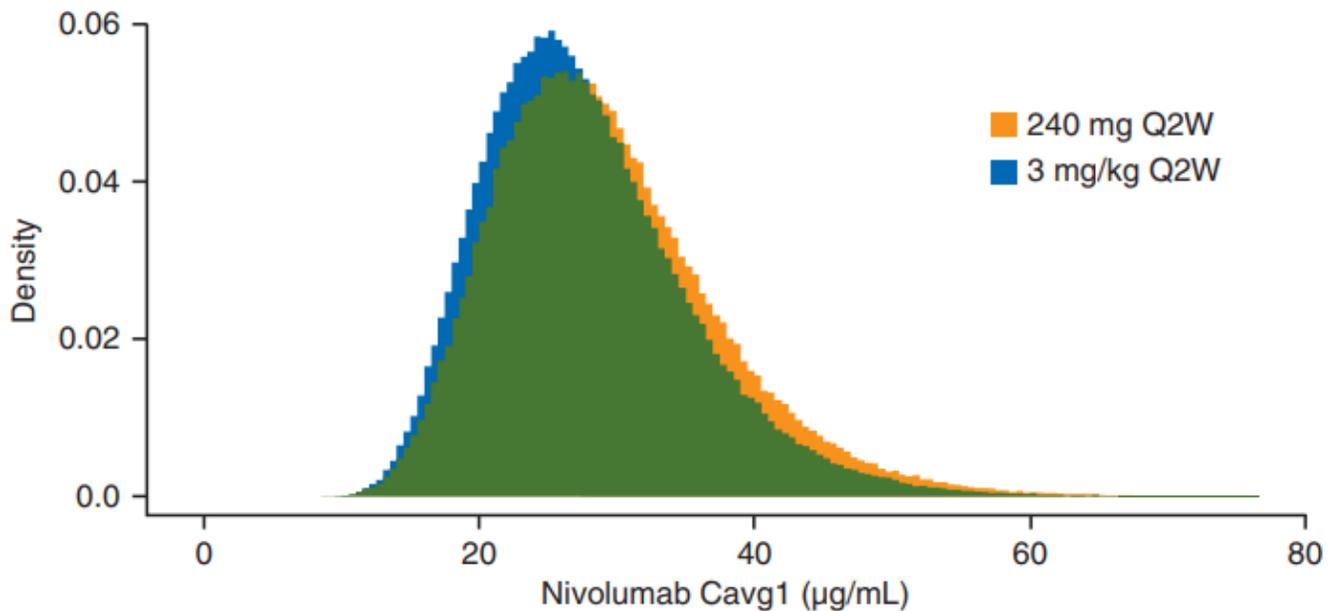
Annexe IX – Exposition au nivolumab en fonction de la dose reçue

Exposition au nivolumab en fonction de la dose reçue
 Tiré de l'étude de Zhao⁷

Table 1. Comparison of summary of exposures in patients across tumor types

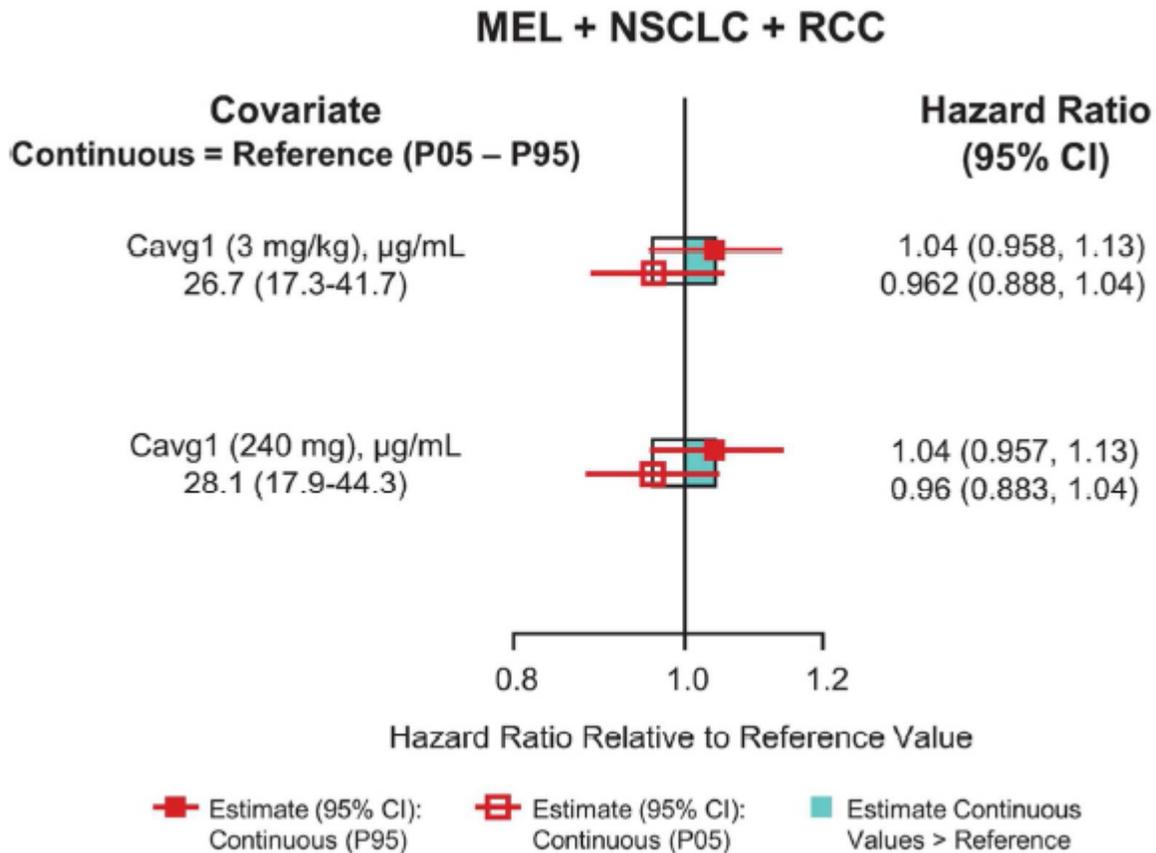
Summary exposure	Nivolumab 3 mg/kg GM, µg/mL (% CV)	Nivolumab 240 mg GM, µg/mL (% CV)	Difference in GMs, %	Nivolumab 3 mg/kg median, µg/mL (P05, P95)	Nivolumab 240 mg median, µg/mL (P05, P95)
Cmin1	17.2 (31.7)	18.1 (33.2)	4.97	17.3 (10.1, 28.6)	18.2 (10.4, 30.8)
Cavg1	26.8 (27.4)	28.1 (28.0)	4.63	26.7 (17.3, 41.7)	28.1 (17.9, 44.3)
Cmax1	57.5 (37.6)	60.4 (42.0)	5.04	57.5 (31.5, 105.0)	60.4 (31.4, 117.0)
Cminss	66.7 (54.5)	70.3 (58.4)	5.40	67.8 (27.2, 155.0)	71.3 (27.3, 172.0)
Cavgss	86.6 (45.9)	91.2 (49.5)	5.31	86.5 (42.6, 177.0)	90.7 (42.9, 196.0)
Cmaxss	130.0 (37.1)	136.0 (41.8)	4.41	129.0 (73.0, 233.0)	135.0 (72.1, 263.0)

CV, coefficient of variation; GM, geometric mean calculated from the formula $\exp\left(\frac{1}{n}\sum(\log(x))\right)$. The values in the table are the median of GM, 5th, 50th, and 95th percentiles of each summary exposure measure from 100 simulations.



Annexe X – Aire sous la courbe médiane au nivolumab en fonction de la dose reçue

Aire sous la courbe moyenne au nivolumab en fonction de la dose reçue
 Tiré de l'étude de Zhao⁷



Annexe XI - Impact budgétaire et données pharmacoéconomiques

Données pharmacoéconomiques – tirées de l'évaluation faite par l'INESSS en CPNPCm en 2^e ligne¹⁷

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix des flacons à usage unique de 40 mg et de 100 mg de nivolumab est respectivement de 782,22\$ et de 1 955,56\$. Le coût pour 28 jours de traitement avec le nivolumab, à la dose recommandée de 3 mg/kg par cycle de 14 jours, est de 8 604\$. Ce coût est supérieur à celui du docétaxel (147\$), de l'erlotinib (1 904\$) et du pemetrexed (XXX\$). Ces coûts sont calculés pour une personne de 70 kg ou d'une surface de 1,73 m². Les pertes en médicament sont considérées dans le calcul des coûts selon leur durée de stabilité.

Impact budgétaire de l'inscription d'Opdivo^{MC} à la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique qui a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base de sels de platine

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT					
Fabricant	Ensemble des populations	████ \$	████ \$	████ \$	████ \$
	Nombre de personnes	████	████	████	████
INESSS	Ensemble des populations	106 188 475 \$	133 913 333 \$	157 041 113 \$	397 142 921 \$
	Nombre de personnes	2 184	2 033	2 113	6 329
IMPACT NET					
Fabricant	Ensemble des populations	████ \$	████ \$	████ \$	████ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			████ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			████ \$
INESSS	Épidermoïde	19 702 420 \$	25 349 719 \$	29 965 050 \$	75 017 189 \$
	Non épidermoïde	78 714 499 \$	101 092 126 \$	119 246 860 \$	299 053 485 \$
	Ensemble des populations	98 416 919 \$	126 441 845 \$	149 211 910 \$	374 070 674 \$
	Analyses de sensibilité et autre scénario	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^a			332 307 042 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^b			438 962 844 \$
		Exclusion des CPNPC non épidermoïdes PD-L1 <1 % ^c			240 406 070 \$

a Les estimations retiennent des prises de parts de marché du nivolumab plus faibles, soit de 60 %, 67 % et 75 % dans le cas du CPNPC épidermoïde et de 48 %, 60 % et 62 % dans le cas du CPNPC non épidermoïde.

b Les estimations prennent en compte un plus grand nombre de patients.

c Les estimations excluent les patients atteints d'un CPNPC non épidermoïdes dont le niveau d'expression de PD-L1 est inférieur à 1 %

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 374 M\$ (moyenne de 124,7 M\$/an) pourraient s'ajouter au budget des établissements au cours des trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au nivolumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 6 329 patients seraient traités au cours de ces années (nombre moyen annuel de 2 109 patients).

**Quelle stratégie de dosage devrait-on privilégier : Dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec dose maximale?****Impact budgétaire des différentes stratégies de dosage**

Notre recherche de littérature n'a permis de recenser aucune étude pharmacoéconomique qui ait spécifiquement évalué les différentes stratégies de dosage avec le nivolumab.

Par contre, une étude pharmacoéconomique réalisée avec le pembrolizumab publiée en décembre 2017 par Goldstein et coll. a démontré que l'utilisation d'une dose fixe par rapport à une dose en fonction du poids dans le traitement de première ligne du CPNPC occasionnait une augmentation des coûts associés à ce médicament qui ne se traduisait pas nécessairement en bénéfice clinique⁴⁴. Les auteurs de cette étude avaient calculé la taille de la population cible et le poids des patients qui pourraient être traités avec du pembrolizumab annuellement et estimé le nombre de cycles à recevoir en se basant sur les résultats de SSP et SG de l'étude KEYNOTE-024⁴³ et un modèle d'extrapolation de Weibull. Leur modèle de base a permis d'estimer que l'utilisation de la dose fixe de pembrolizumab coûterait environ 3 440 127 429 US\$, alors que la dose en fonction du poids environ 2 614 496 846 US\$, soit une différence de plus de 825 millions en dollars américains (24 % d'économie) en faveur de la dose en fonction du poids.

Il est logique de penser que ce modèle pourrait aussi être applicable au nivolumab. Bien entendu, puisque le poids utilisé pour déterminer la dose fixe de nivolumab est de 80 kg, plutôt que 100 kg avec le pembrolizumab, les économies possibles seraient probablement moindres (soit aux alentours de 10 %, plutôt que les 24% estimés par Goldstein et coll.).

Afin de tester cette hypothèse, en se servant des données estimées par l'INESSS (impact brut sur 3 ans) présentées dans son avis au ministre sur l'utilisation du nivolumab en CPNPC publiée en 2016, nous avons créé un modèle dans lequel nous avons testé différentes stratégies de dosage en se servant des données utilisées par l'INESSS dans leur tableau d'impact budgétaire de l'inscription d'Opdivo sur 3 ans présentées dans son avis au ministre sur l'utilisation du nivolumab en CPNPC publiée en 2016¹⁷ (soit 374 070 674\$ [pour une dose selon le poids de 3 mg/kg aux 2 semaines] pour 6 329 patients).

(Variable : 6 329 patient, poids moyen = 70 kg, coût par cycle (dose selon poids) 4 302\$/cycle, nombre de cycle moyen = 13,74 cycles)

Pour limiter les pertes, quelques stratégies pouvaient être utilisées dépendamment du volume de patients de chacun des centres. En effet, en raison de la grande utilisation qui est faite de ce médicament dans certains centres, il y aurait possibilité de regrouper les visites des patients recevant le nivolumab sur quelques journées ciblées à chaque semaine afin de pouvoir utiliser le reste de la fiole pour le patient suivant. Dans les centres ayant un moins gros volume de patients recevant le nivolumab, l'utilisation d'une standardisation des doses (*dose-banding*)^d jusqu'à une dose maximale pourrait également être utilisée. Dans notre modèle, les doses standards étaient arrondies aux 20 mg le plus près, sauf si cela dépassait 5% de différence avec la dose qu'il aurait reçu en fonction de son poids (3 mg/kg), dans quel cas, nous passions à la dose supérieure (arrondi au 20 mg supérieur), jusqu'à un maximum de 240 mg.

À l'aide de ce modèle, nous avons mesuré l'impact que pourrait avoir quatre différentes stratégies de dosage :

- utilisation de la dose selon le poids de 3 mg/kg
- utilisation de la dose fixe de 240 mg
- utilisation de la dose selon le poids de 3 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 240 mg
- utilisation de la dose selon le poids (3 mg/kg) jusqu'à 240 mg avec standardisation de doses
(doses possibles : 120, 140, 180, 200, 220 et 240 mg en utilisant fiole de 40 et 100 mg)

^d L'objectif de la standardisation des doses ou du «dose-banding» est de proposer une seule dose par intervalles de poids (ou de surface corporelle le cas échéant)⁴⁴. Initialement développé pour accélérer la chaîne de travail en pharmacie, permettant de produire avant l'arrivée des patients au centre de chimiothérapie un certain nombre de doses prédéfinies, dans le cas qui nous intéresse cette stratégie serait une manière de donner une dose adéquate au patient selon son poids tout en utilisant le contenu total des fioles disponibles commercialement et permettrait des économies en éliminant les pertes de médicament.



**Rapport d'évaluation PGTM
Nivolumab (Opdivo^{md})**

**Quelle stratégie de dosage devrait-on privilégier : Dose en fonction du poids,
dose fixe ou dose en fonction du poids avec dose maximale?**

Selon notre modèle, l'utilisation de la dose fixe est la stratégie qui a été la plus coûteuse. L'utilisation de la dose selon le poids avec une dose maximale est la stratégie qui permettait la plus grande économie, soit environ 12 à 15%, alors que l'utilisation d'une dose en fonction du poids permettait des économies de l'ordre de 8 à 10%. L'utilisation de doses standardisées permettrait de son côté des économies d'environ 10 à 14%.

Impact budgétaire sur 3 ans selon les différentes stratégies de dosage en se basant sur les données de l'INESSS

Dose selon le poids (3 mg/kg)	374 070 674 \$
Dose fixe (240 mg)	413 526 709 \$
Dose selon le poids (3 mg/kg) avec dose maximale (240 mg)	352 553 700 \$
Dose selon le poids (3 mg/kg) jusqu'à 240 mg avec standardisation de doses	354 026 292 \$

Bibliographie et références

- 1- La société Bristol-Meyer Squibb Canada. OPDIVO^{MD} Nivolumab - MONOGRAPHIE DE PRODUIT INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS. Monographie canadienne nivolumab version 16 juillet 2018, consultée en ligne le 27 juillet 2018, disponible au : https://www.bms.com/assets/bms/ca/documents/productmonograph_fr/OPDIVO_FR_PM.pdf
- 2- Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et coll. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jan 22;372 (4):320–30.
- 3- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et coll. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015 Oct 22;373(17):1627–39.
- 4- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et coll. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jul 9;373(2):123–35.
- 5- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et coll. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2015 Nov 5;373(19):1803–13.
- 6- Ferris RL, Blumenschein GJ, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et coll. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine*. 2016 Nov 10;375(19):1856–67.
- 7- Zhao X, Suryawanshi S, Hruska M, Feng Y, Wang X, Shen J, et coll. Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. *Ann Oncol*. 2017 Aug 1;28(8):2002–8.
- 8- FDA. Modification of the dosage regimen for nivolumab. 13 septembre 2016. Disponible en ligne au : <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm520871.htm>
- 9- *Opdivo* Prescribing Information. *Opdivo* U.S. Product Information. Last updated: Décembre 2017. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company, consulté en ligne le 19 juillet 2018, disponible au : www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125554s0551bl.pdf
- 10- Zhao X, Ivaturi V, Gopalakrishnan M, et coll. A model-based exposure-response (ER) assessment of a nivolumab (NIVO) 4-weekly (Q4W) dosing schedule across multiple tumor types. *Cancer Res*. 2017 Jul; 77 Suppl:13.
- 11- Feng Y, Wang X, Bajaj G, Agrawal S et coll. Nivolumab Exposure-Response Analyses of Efficacy and Safety in Previously Treated Squamous or Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*; 23(18) September 15, 2017, 5394-5405.
- 12- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN et coll. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N Eng J Med* 2012; 366: 2443-54.
- 13- Brahmer JR, et coll. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 3167-3175.
- 14- A dose frequency optimization trial of nivolumab 240 mg every 2 weeks vs Nivolumab 480 mg every 4 weeks in subjects with advanced or metastatic non-small cell lung cancer who received up to 12 months of nivolumab 3 mg/kg or 240 mg every 2 weeks (CheckMate 384) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consulté le 26 avril 2018]. Disponible en ligne au : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02713867>
- 15- Cancer Care Manitoba. Drug Formulary. Version de mai 2018. Consulté en ligne le 15 juin 2018 au : www.cancercare.mb.ca/search/index.html
- 16- Saskatchewan cancer agency. Drug Formulary. Version du 17 octobre 2017. Consultée en ligne le 27 avril 2018 au : <http://www.saskcancer.ca/Formulary%2004-13-2018>
- 17- INESSS. Opdivo – Cancer du poumon non à petites cellules – Août 2016. Consulté en ligne le 27 avril 2018. Disponible au : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Ao%C3%BBt_2016/Opdivo_CPNPC_2016_08.pdf
- 18- PGTM Analyse descriptive de l'utilisation du filgrastim adulte. 15 mars 2018. Disponible en ligne au : http://pgtm.org/documentation/FSW/Filgrastim_AD_Rapport%20PGTM_Adulte_20180222_Finale.pdf
- 19- pCODR. Final recommandation for Nivolumab (Opdivo) for classical Hodgkin Lymphoma. pCODR Expert Review Committee (pERC) –May 3, 2018. Disponible en ligne au : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_nivolumab_opdivo_chL_fn_rec.pdf
- 20- pCODR. Final Recommendation for Nivolumab (Opdivo) for Metastatic Melanoma. pCODR Expert Review Committee (pERC) – Final recommendation. March 17, 2016. Disponible en ligne au : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab_opdivo_mm_fn_rec.pdf
- 21- pCODR. Final Recommendation for Nivolumab (Opdivo) for Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. pCODR Expert Review Committee (pERC) – Final recommendation. May 19, 2016. Disponible en ligne au : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab_opdivo_nslc_fn_rec.pdf
- 22- pCODR. Final Recommendation for Nivolumab (Opdivo) for Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. pCODR Expert Review Committee (pERC) – Final recommendation. August 19, 2016. Disponible en ligne au : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_nivolumab_opdivo_mrcc_fn_rec.pdf
- 23- pCODR. Final Recommendation for Nivolumab (Opdivo) for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. pCODR Expert Review Committee (pERC) – Final recommendation. August 17, 2017. Disponible en ligne au :

Rapport d'évaluation PGTM Nivolumab (Opdivo^{md})

Quelle stratégie de dosage devrait-on privilégier : Dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec dose maximale?

- https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_nivolumab_opdivo_scchn_fn_rec.pdf
- 24- RAMQ. Liste des médicaments - Établissement – version du 1er mars 2018, consulté en ligne le 9 avril 2018 au : http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/liste_med/liste_med_etab_2018_03_01_fr.pdf
 - 25- Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, et coll. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 33:2004-2012.
 - 26- Agrawal S, Feng Y, Roy A, Kollia G et Lestini B. Nivolumab dose selection: Challenges, opportunities and lessons learned for cancer immunotherapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* (2016) 4: 72
 - 27- Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B et coll. First-Line Nivolumab in stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jun 22; 376: 2415-26.
 - 28- Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D, Stinchcombe TE et coll. Activity and Safety of Nivolumab, an Anti-PD-1 Immune Checkpoint Inhibitor, for Patients with Advances, Refractory Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 257-65.
 - 29- European Medicines Agency. Opdivo – Summary of product characteristics. Version du 22 juin 2018. Consulté en ligne le 20 juillet 2018 au : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf
 - 30- BC Cancer Agency. BCCA protocol summary for the treatment of unresectable or metastatic melanoma using nivolumab. Version révisée en date du 1er juillet 2017. Consultée en ligne le 27 avril 2018 au : http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Melanoma/USMAVNIV_Protocol_1Jul2017.pdf
 - 31- BC Cancer Agency. BC Cancer protocol summary for treatment of advanced non-small cell lung cancer using nivolumab. Version révisée en date du 1er avril 2018. Consultée en ligne le 27 avril 2018 au : http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Lung/ULUAVNIV_Protocol.pdf
 - 32- BC Cancer Agency. BCCA protocol summary for treatment of metastatic or advanced renal cell carcinoma using nivolumab. Version révisée en date du 1er avril 2017. Consultée en ligne le 27 avril 2018 au : http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Genitourinary/UGUAVNIV_Protocol_1Apr2017.pdf
 - 33- BC Cancer Agency. BC Cancer Protocol Summary for Palliative Therapy for Unresectable, Platinum-refractory, Recurrent or Metastatic Squamous Cell Cancer of the Head and Neck Using Nivolumab. Version originale en date du 1er mars 2018. Consultée en ligne le 27 avril 2018 au : http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Head%20and%20Neck/UHNAVIV_Protocol.pdf
 - 34- Cancer Care Ontario. Nivolumab - New drug funding program. Consultée en ligne le 15 octobre 2018 au : <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/nivolumab>
 - 35- Alberta Health Services. Outpatient Cancer Drug Benefit Program. Version du 8 mars 2018. Consultée en ligne le 27 avril 2018 au : <https://www.albertahealthservices.ca/assets/programs/ps-1025651-drug-benefit-list.pdf>
 - 36- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et coll. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jul 2;373(1):23–34.
 - 37- Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et coll. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015 Apr.
 - 38- Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et coll. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jan 22; 372(4): 320–30.
 - 39- Ferris RL, Blumenschein GJ, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et coll. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine*. 2016 Nov 10; 375(19): 1856–67.
 - 40- Armand, P, Engert A, Younes A, Fanale M et coll. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation : Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol* 36 (March 27, 2018).
 - 41- El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et coll. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *The Lancet*. 2017 Jun 24;389(10088):2492–502.
 - 42- Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et coll. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2017 Mar 1;18(3):312–22
 - 43- Goldstein DA, Gordon N, Davidescu M, Leshno M et coll. A Pharmacoeconomic Analysis of Personalized Dosing vs Fixed Dosing of Pembrolizumab in Firstline PD-L1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst* (2017) 109(11): djx063.
 - 44- Baker JP, Jones SE. Rationalisation of chemotherapy services in the University Hospital Birmingham National Health Science Trust. *J Oncol Pharm Pr*. 1998;4:10-4.