



Modèle d'intervention clinique (MIC) PGTM

NIVOLUMAB (OPDIVO^{MD}) – Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : Dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?

Contexte : 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, par conséquent, activant la réponse antitumorale.

Le nivolumab est actuellement approuvé au Canada dans 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) et carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé. Le schéma posologique approuvé pour le nivolumab a évolué. À une dose en fonction du poids, s'est ajoutée l'option d'une dose fixe et l'intervalle posologique a aussi changé.

L'utilisation de ce médicament, à un prix moyen estimé de 4 225 \$ par dose à toutes les 2 semaines (ou environ 8 450 \$ par période de 28 jours), représente à lui seul un impact énorme, se chiffrant en millions de dollars, sur les budgets des établissements de santé du Québec. L'évaluation initiale de l'INESSS pour le CPNPC avançait la somme de 374 millions de dollars pour traiter 6 329 patients sur les 3 prochaines années pour cette indication seulement.

Le PGTM fait le point sur les stratégies posologiques approuvées et celles proposées par divers organismes réglementaires et agences d'évaluation des technologies de la santé. La qualité de la preuve sur l'efficacité et l'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 puisqu'il s'agit d'une des premières indications approuvées pour le nivolumab et que ces patients représentent une population importante, avec possibilité d'extrapoler aux autres indications.

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.

Le pGTm est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



Modèle d'intervention clinique (MIC) PGTM

NIVOLUMAB (OPDIVO^{MD}) – Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : Dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale?

Avis du PGTM suivant l'évaluation pharmacoéconomique

À la lumière des constatations pharmacoéconomiques, 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.

Objectif : Favoriser l'utilisation d'une stratégie posologique optimale du nivolumab dans les CHU

Mesures d'intervention : Il revient à chaque milieu de prioriser l'une ou l'autre des interventions et de déterminer les interventions qui s'appliquent à la situation de son CHU.

Échéancier: Implanter des mesures applicables dans chacun des CHU dans les 12 mois à partir de septembre 2018.

Plan d'intervention sur le MIC nivolumab du PGTM :

1. Présenter le rapport d'évaluation au comité de pharmacologie et/ou au sous-comité cancer/oncologie le cas échéant, ainsi qu'à d'autres comités concernés si pertinent;
2. Présenter le rapport d'évaluation aux cliniciens concernés notamment : les hémato-oncologues, ainsi que les autres médecins spécialistes susceptibles d'avoir à prescrire du nivolumab et les pharmaciens;
3. Améliorer les ordonnances prérédigées de nivolumab en y indiquant les indications pour lesquelles le médicament est approuvé, ainsi que la dose en fonction du poids en mg/kg, la fréquence posologique et la dose maximale recommandée;
4. Élaborer ou modifier une ordonnance prérédigée dans les meilleurs délais lorsqu'une nouvelle indication pour le nivolumab est approuvée;
5. Réaliser une étude de suivi, sous la forme d'une revue d'utilisation, idéalement en mode prospectif, destinée à vérifier si le nivolumab est prescrit en fonction de la posologie privilégiée.

Le pGTm est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec