

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
5 juin 2019***Date d'examen par la Commission : 3 avril 2019**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 17 avril 2019
a fait l'objet d'une audition le 5 juin 2019.****nivolumab*****OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**

Boîte de un flacon de 4 ml (CIP : 34009 550 057 9 7)

Boîte de un flacon de 10 ml (CIP : 34009 550 058 0 3)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

Code ATC	L01XC17 (antinéoplasique, anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu, de l'Intérêt de Santé Publique et de la place dans la stratégie thérapeutique, à la demande du laboratoire
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« OPDIVO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

La Commission estime qu'il n'y a pas de nouvelle donnée ou information susceptible de modifier l'appréciation précédente de la Commission du Service Médical Rendu, de l'Amélioration du Service Médical Rendu, de l'Intérêt de Santé Publique et de la place dans la stratégie thérapeutique d'OPDIVO (cf. avis de la CT du 19/04/2017).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>19/06/2015 (procédure centralisée) : AMM initiale dans le mélanome en monothérapie.</p> <p>20/07/2015 : extension d'indication dans le cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.</p> <p>04/04/2016 : extension d'indication au cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde et extension dans le traitement en monothérapie du carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.</p> <p>11/05/2016 : extension d'indication dans le mélanome en association à l'ipilimumab.</p> <p>21/11/2016 : extension d'indication dans le lymphome de Hodgkin classique.</p> <p>28/04/2017 : extension d'indication dans le cancer épidermoïde de la tête et du cou en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.</p> <p>02/06/2017 : extension d'indication dans le carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.</p> <p>30/07/2018 : extension d'indication dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Médicament réservé à l'usage hospitalier.</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang.</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</p>
Classification ATC	<p>2018</p> <p>L Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs</p> <p>L01 Agents antinéoplasiques</p> <p>L01X Autres agents antinéoplasiques</p> <p>L01XC Anticorps monoclonaux</p> <p>L01XC17 nivolumab</p>

02 CONTEXTE

La spécialité OPDIVO (nivolumab) a obtenu une extension d'indication le 21/11/2016 dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.

Le 19 avril 2017, sur la base des données d'efficacité très limitées issues d'une étude de phase II non comparative, en cours, multicohortes, et compte tenu du besoin médical important dans cette situation, la commission de la Transparence lui a attribué un SMR important et une ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin. Pour rappel la stratégie de prise en charge de ces patients reposait à cette date sur les différentes chimiothérapies pouvant être proposées à ce stade de la maladie ainsi que l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (selon l'éligibilité).

La Commission avait par ailleurs pris en compte le nombre de cas de réactions aiguës du greffon contre l'hôte, et la mortalité liée à la transplantation, plus élevés qu'attendu chez des patients recevant une allogreffe après un traitement par nivolumab.

En raison de l'absence de données comparatives (soumises ou à venir), alors que les patients reçoivent des traitements à visée curative en 4^{ème} ligne et plus, la Commission avait souhaité obtenir des données comparatives d'efficacité d'OPDIVO versus les traitements actuellement proposés aux patients atteints d'un LHc en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue et un traitement par brentuximab vedotin.

De plus, la Commission avait souhaité obtenir :

- les données de suivi clinique (efficacité, mortalité, tolérance, allogreffe) des patients traités dans le cadre de l'ATU
- et les données de suivi de l'étude CA209205 (CHECKMATE-205).

Conformément à la recommandation de la Commission, le laboratoire a déposé des données comparatives d'efficacité d'OPDIVO versus les traitements actuellement proposés en 4^{ème} ligne et plus aux patients atteints d'un LHc, ainsi que des données de suivi clinique des patients traités dans le cadre de l'ATU et des données de suivi de l'étude CA209205. Il sollicite sur la base de ces données une réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu, de l'Intérêt de Santé Publique et de la place dans la stratégie thérapeutique, ainsi qu'une modification des Comparateurs Cliniquement Pertinents.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Mélanome

OPDIVO est indiqué en monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1.

Traitement adjuvant du mélanome

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.

Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.

Carcinome à Cellules Rénales (CCR)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.

Lymphome de Hodgkin classique (LHc)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.

Cancer épidermoïde de la tête et du cou (SCCHN)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.

Carcinome urothélial

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine. »

04 POSOLOGIE

« *OPDIVO en monothérapie*

La dose recommandée d'OPDIVO est soit de 240 mg de nivolumab toutes les 2 semaines, soit de 480 mg toutes les 4 semaines en fonction de l'indication [...]. »

05 BESOIN MEDICAL

Le lymphome de Hodgkin (LH) est une hémopathie maligne peu fréquente liée à une prolifération tumorale de cellules lymphoïdes dans un ou plusieurs organes lymphoïdes, avec parfois extension dans des sites extra-ganglionnaires¹. Son diagnostic repose sur les résultats de la biopsie d'un ganglion ou d'un organe atteint de taille et qualité suffisante et la mise en évidence de cellules de Reed-Sternberg dans un environnement inflammatoire (lymphocytes T, B et autres cellules immunitaires normales).

L'incidence du LH est globalement stable avec environ 2 000 nouveaux cas par en France dont 55% survenant chez l'homme^{2,3}. Deux pics d'incidence sont observés : un chez l'adulte jeune (20-30 ans) et un chez le sujet âgé de plus de 60 ans. Le LH peut concerner l'enfant et l'adolescent mais il est exceptionnel avant l'âge de 5 ans¹.

La classification de l'OMS distingue^{4,5} :

- le LH à prédominance lymphocytaire nodulaire (5%), le plus souvent CD 30 négatif
- le LH classique (95%) comprenant 4 sous-types histologiques : les formes scléro-nodulaire (40-70%), à cellularité mixte (30-50%), riche en lymphocytes et à déplétion lymphocytaire.

Seuls les lymphomes de Hodgkin classiques (LHc) sont concernés par l'indication d'OPDIVO.

Le LH classique est une hémopathie maligne de bon pronostic avec un taux de survie nette à 5 ans d'environ 85%². Ceci s'explique par la sensibilité du LHc aux chimiothérapies et à la radiothérapie conduisant à des taux de guérison élevés après le traitement de 1^{ère} ligne. Les rechutes surviennent dans 10 à 30% des cas et sont de gravité variable en fonction du délai de survenue, de la localisation et de l'âge du patient⁶.

Le traitement de 1^{ère} ligne du LHc de l'adulte repose sur un protocole de chimiothérapie ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine) ou BEACOPP (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) éventuellement suivie d'une radiothérapie des territoires ganglionnaires initialement atteints pour les stades localisés^{7,8}.

¹ Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins. Tumeur maligne, affection du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Lymphome de Hodgkin classique de l'adulte. Juillet 2013.

² InVS- INCa. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Partie 2 – Hémopathies malignes.

³ INCa. Les cancers en France édition 2015.

⁴ Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009: 523-31

⁵ American Cancer Society. Detailed Guide for Hodgkin Disease. Disponible en ligne : <http://www.cancer.org/cancer/Hodgkindisease/detailedguide/index>

⁶ Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008:326-33

⁷ Eichenauer D.A et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow up. Ann Oncol 2018 ;29 (suppl_4): 19-29

⁸ NCCN Clinical practice Guidelines in oncology. Hodgkin lymphoma. 3.2018

Le choix du protocole de chimiothérapie et de radiothérapie dépend des facteurs pronostiques, de la forme de la maladie (avancée ou localisée) et des potentielles complications à long terme. L'obtention d'une réponse complète au traitement de 1^{ère} ligne est généralement observée chez plus de 80% des patients. Le pronostic est toutefois plus défavorable lorsque la maladie est diagnostiquée au stade avancé avec 30 à 40% de rechutes après le traitement initial⁹.

En cas de rechute après un traitement de 1^{ère} ligne, la stratégie thérapeutique dépend des facteurs pronostiques (rechute <12 mois suivant la fin du traitement, stade avancé, symptôme B, >2 lignes de chimiothérapies, âge du patient, ...). Elle repose principalement sur des protocoles de polychimiothérapies associées à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT ou GCSA). Chez les patients jeunes et sans co-morbidités, les associations IGEV (ifosphamide, gemcitabine et vinorelbine) ou ICE (ifosphamide, carboplatine et étoposide) avant autogreffe sont généralement proposées, mais sans consensus formel. Chez les patients plus âgés ou avec co-morbidités, des chimiothérapies moins intensives sont proposées (DHAP, MINE)¹⁰. Ces traitements permettent d'obtenir une rémission complète durable chez environ 50% des patients^{7,8,11}.

En 3^{ème} ligne, chez les patients réfractaires ou en rechute après GCSA ou chez les patients inéligibles à la greffe, un traitement par brentuximab vedotin est recommandé (avis de la Commission de la transparence relatif à ADCETRIS en date du 06 mars 2013). Plus récemment, depuis le 24 juin 2016, le brentuximab vedotin est également indiqué chez les patients à risque accru de récurrence ou de progression après une GCSA. La commission de la Transparence, dans son avis du 3 mai 2017¹², a défini ces patients comme ceux ayant un antécédent de maladie réfractaire à la chimiothérapie, ou une rechute ou une progression de la maladie dans les 12 mois suivant le traitement de 1^{ère} ligne, ou une atteinte extra-ganglionnaire au moment de la rechute pré-GCSA.

Chez les patients en rechute ou réfractaires après une GCSA et un traitement par brentuximab vedotin il n'existe pas de traitement standard. Les recommandations de l'ESMO⁷ et du NCCN⁸ proposent des monochimiothérapies qui ne disposent pas d'AMM (gemcitabine, bendamustine, lénalidomide ou évérolimus) ou les immunothérapies nivolumab ou pembrolizumab.

En cas de bonne réponse au traitement de rattrapage, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut se discuter.

Dans les situations de recours, après échec d'une greffe de cellules souches autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), le besoin médical est partiellement couvert.

⁹ European Assessment report ADCETRIS 26 mai 2016. EMA/CHMP/655943/2016

¹⁰ DHAP (dexaméthasone, cisplatine, cytarabine), MINE (mitoguanine, ifosfamide, vinorelbine, étoposide), ICE (ifosfamide, carboplatine, étoposide) ou IVA (ifosfamide, étoposide, doxorubicine)

¹¹ Suredd A, Robinson S, Canals C. Reduced-Intensity Conditioning Compared With Conventional Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma: An Analysis From the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 2008 Jan 20;26:455-62

¹² Avis de la Commission du 3 mai 2017 pour ADCETRIS.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Chez les patients en rechute ou réfractaires après une GCSA et un traitement par brentuximab vedotin il n'existe pas de traitement standard. Les recommandations de l'ESMO⁷ et du NCCN⁸ proposent des monochimiothérapies qui ne disposent pas d'AMM (gemcitabine, bendamustine, lénalidomide ou évérolimus) ou les immunothérapies nivolumab ou pembrolizumab.

OPDIVO est un traitement de recours chez les patients adultes atteints d'un LHc en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin, donc en échec à ces thérapeutiques. Par conséquent **ADCETRIS (brentuximab vedotin) ne peut être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent d'OPDIVO**. En effet, et bien que des retraitements par brentuximab vedotin puissent être proposés à une minorité de patients sur la base de données non comparatives, les données disponibles (étude CheckMate 205, données d'ATU, recommandations^{7,8}) ne confortent pas la place d'ADCETRIS au même stade de la maladie qu'OPDIVO dans la prise en charge thérapeutique.

L'AMM a validé l'indication de KEYTRUDA (pembrolizumab) après échec du brentuximab vedotin, dans les deux situations suivantes

- après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin,
- ou chez les patients inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par brentuximab vedotin.

KEYTRUDA est considéré comme un comparateur cliniquement pertinent d'OPDIVO dans leur indication commune après échec d'une GCSA et d'un traitement par brentuximab vedotin. Compte tenu d'un développement concomitant, on ne dispose pas de donnée comparative entre ces deux immunothérapies.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
KEYTRUDA pembrolizumab <i>MSD France</i>	Oui	KEYTRUDA en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire <u>après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV)</u> .	04/04/2018	Important	Compte tenu : - des données d'efficacité très limitées issues d'une phase II non comparative, multicohortes, en cours, montrant un pourcentage de réponse objective compris entre 66,7 et 75,4% avec un suivi médian de 15,9 mois, - du nombre de cas de réactions du greffon contre l'hôte et de la mortalité faisant suite à l'allogreffe de cellules souches, plus	Oui (agrément aux collectivités)

				<p>élevé qu'attendu, chez des patients recevant une allogreffe après un traitement par pembrolizumab,</p> <p>- du besoin médical important chez les patients en rechutes multiples ou réfractaires,</p> <p>ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'un LHC en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), comme OPDIVO,</p> <p>La stratégie de prise en charge de ces patients repose sur les différentes chimiothérapies hors AMM pouvant être proposées à ce stade de la maladie ou sur OPDIVO (en cas d'échec de l'autogreffe et du brentuximab vedotin) ainsi que l'allogreffe (en cas d'éligibilité).</p>	
--	--	--	--	--	--

06.2 Comparateurs non médicamenteux

En cas de rechutes multiples, une allogreffe de cellules souches peut être proposée chez les patients éligibles⁷, suite à un protocole de rattrapage.

► Conclusion

Au regard de la prise charge actuelle et sur avis d'experts, la CT considère que les comparateurs cliniquement pertinents sont les différentes chimiothérapies pouvant être proposées à ce stade de la maladie, le pembrolizumab (KEYTRUDA) dans son indication commune avec OPDIVO ainsi que l'allogreffe (selon l'éligibilité).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
États-Unis	Oui	Indication de l'AMM
Allemagne	Oui	Indication de l'AMM
Angleterre	Oui	Indication de l'AMM
Autriche	Oui	Indication de l'AMM
Belgique	Oui	Indication de l'AMM
Danemark	Oui	Indication de l'AMM
Espagne	Oui	Indication de l'AMM
Finlande	Oui	Indication de l'AMM
Italie	En cours	-
Norvège	Oui	Indication de l'AMM
Pays Bas	Oui	Indication de l'AMM
Portugal	En cours	-
Suède	Oui	Indication de l'AMM
Suisse	Oui	Indication de l'AMM

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS DANS LE LHC

Date de l'avis (motif de la demande)	19 avril 2017 (extension d'indication)
Indication	« OPDIVO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin. »
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - des données d'efficacité très limitées issues d'une phase II non comparative, multicohortes, en cours, montrant un pourcentage de réponse objective proche de 70% ; - du nombre de cas de réactions aiguës du greffon contre l'hôte, et de la mortalité liée à la transplantation, plus élevé qu'attendu chez des patients recevant une allogreffe après un traitement par nivolumab ; - du besoin médical important ; la Commission considère qu'OPDIVO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin. La stratégie de prise en charge de ces patients repose sur les différentes chimiothérapies pouvant être proposées à ce stade de la maladie ainsi que l'allogreffe (selon l'éligibilité).
Intérêt de Santé Publique	OPDIVO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	OPDIVO est un traitement de recours chez les patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin. Si la stratégie thérapeutique fait envisager une allogreffe, la prescription de nivolumab doit se faire au regard du nombre de cas de réactions aiguës du greffon contre l'hôte plus élevé qu'attendu (40%) chez les patients ayant reçu

Etudes demandées	<p>du nivolumab.</p> <p>En raison de l'absence de données comparatives (soumises ou à venir), alors que les patients reçoivent des traitements à visée curative en 4ème ligne et plus, la Commission souhaite obtenir des données comparatives d'efficacité d'OPDIVO versus les traitements actuellement proposés aux patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue et un traitement par brentuximab vedotin.</p> <p>De plus, la Commission souhaite obtenir :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les données de suivi clinique (efficacité, mortalité, tolérance, allogreffe) des patients traités dans le cadre de l'ATU • et les données de suivi de l'étude CA209205
Autre demande	<p>La Commission considère que la mise en place du traitement par nivolumab doit être discutée dans le cadre des réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) incluant des hématologues spécialisés dans la greffe de cellules souches.</p>

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Cette réévaluation à la demande du laboratoire repose sur les nouvelles données suivantes :

- des données de suivi de l'étude CHECKMATE-205;
- une étude de comparaison indirecte (avec une approche de comparaison naïve sans ajustement) de l'efficacité d'OPDIVO versus différents traitements utilisés après échec du BV dans le LHc. Les données du groupe nivolumab sont issues de l'étude simple bras CHECKMATE-205 et celles du groupe comparateur sont des données agrégées proviennent d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique américaine concernant 100 patients traités par meilleurs soins de support après échec d'un traitement de rattrapage et échec d'un traitement par brentuximab vedotin, pouvant correspondre aux patients des cohortes B et C de l'étude CHECKMATE-205¹³;
- des données de suivi clinique des patients traités dans le cadre de l'ATU (cf. paragraphe 9.3).

Le laboratoire a également effectué une mise en regard des résultats de l'étude CHECKMATE-205 et des données issues de plusieurs études sélectionnées dans la littérature et portant sur les chimiothérapies et le retraitement par BV. Cette mise en regard ne constitue pas une méthode validée de comparaison indirecte et n'est donc pas rapportée dans ce document.

9.1.1 Rappel des résultats de l'étude CHECKMATE-205 (déjà évalués par la Commission)

L'efficacité et la tolérance du nivolumab 3 mg/kg en monothérapie toutes les deux semaines dans le traitement du LHc en rechute ou réfractaire après une GCSA (greffe de cellules souches autologue) et un traitement par brentuximab vedotin ont été évaluées dans une étude de phase II, non comparative, multicohortes qui était en cours au moment de l'examen par la Commission (étude CA209205).

Efficacité

Parmi les 4 cohortes constituées, deux ont inclus des patients relevant de l'AMM :

¹³ Cheah CY, Chihara D, Horowitz S et al. Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes. *Ann Oncol* 2016; 27:1317-23

- cohorte B (n=80) : patients en rechute ou réfractaires après une GCSA puis un traitement par brentuximab vedotin ;
- cohorte C (n=100) : patients en rechute ou réfractaires par un traitement par brentuximab vedotin avant et/ou après la GCSA ;

L'âge médian était de 37 ans dans la cohorte B et de 32 ans dans la cohorte C. Le score ECOG était de 0 pour la majorité des patients des deux cohortes (52,5% dans la cohorte B et 50,0% dans C). A l'inclusion, la maladie était majoritairement de stade IV (67,5% dans la cohorte B et 61% dans la cohorte C). Le nombre médian de traitements antérieurs était de 4 dans la cohorte B (compris entre 3 et 15) et dans la cohorte C (compris entre 2 et 9).

Dans la cohorte C, 57 patients ont reçu brentuximab vedotin après la GCSA, 33 patients l'ont reçu uniquement avant la GCSA et 8 l'ont reçu à la fois avant et après la GCSA.

Les résultats disponibles sont issus des analyses principales d'efficacité des cohortes B et C après un suivi médian de 9 mois (le 05/10/2015 et le 16/04/2016 respectivement), ainsi que de l'analyse de suivi de la cohorte B après un suivi médian de 15,4 mois (le 16/04/2016).

Dans la cohorte B, le taux de réponse objective (critère de jugement principal) a été de 66,3% (IC95% [54,8 ; 76,4]) et 7 patients (8,8%) ont obtenu une réponse complète.

Dans la cohorte C, le taux de réponse objective (critère de jugement principal) a été de 73% (IC95% [63,2 ; 81,4]) et 17 patients ont obtenu une réponse complète (17,0%). Les analyses en sous-groupes réalisées dans la cohorte B ont suggéré des taux de réponse identique quel que soit le niveau d'expression PD-L1 et l'altération chromosomique 9p24.1.

La durée médiane de la réponse objective a été de 7,8 mois dans la cohorte B et de 7,0 mois dans la cohorte C. Le délai médian d'obtention de la réponse objective a été de 2,1 mois dans les deux cohortes. La médiane de survie sans progression a été de 10,0 mois dans la cohorte B et de 11,2 mois dans la cohorte C, dans un contexte où 70% des patients étaient censurés (traitement en cours). Après un suivi médian de 15,4 mois dans la cohorte B (analyse de suivi du 16/04/2016), la médiane de survie sans progression a été de 14,8 mois.

La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans la cohorte B ni dans la cohorte C lors des analyses principales, ni lors de l'analyse de suivi de la cohorte B. Les données exploratoires de qualité de vie, issues de la cohorte B, suggèrent une absence de dégradation de la qualité de vie.

Tolérance

Les EI liés au traitement les plus fréquents (>10%) ont été : la fatigue (21,4%), les diarrhées (14,8%), les réactions liées à la perfusion (14%), les rashes (11,5%) et les nausées (10,3%).

Les EI de grades 3-4 liés au traitement ont été de 21% (n=51) avec principalement l'augmentation des enzymes hépatiques (Lipase [3,7%], ASAT [1,6%], ALAT [2,5%]) et des neutropénies (3,3%).

Un nombre élevé de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aigüe a été observé dans l'étude CA209205. Parmi les 35 patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques après l'arrêt du traitement par nivolumab, on constate :

- 14/35 (40%) ont présenté une GvHD aigüe survenant au cours des 100 jours suivant la greffe ;
- 4/14 cas (soit 29%) étaient des GVHD aiguës de grade 4 ;
- 2/35 patients (soit 5,7%) et sont décédés de complications de la greffe allogénique après nivolumab.

Les données compilées de l'EPAR mentionnent que 6/40 patients (15%) sont décédés de complications de la greffe allogénique après nivolumab. Bien que les données soient limitées, l'EPAR conclut qu'une relation entre une augmentation des GvHD post allogreffe suite à la prise de nivolumab, ne peut être exclue. Un registre additionnel a été mis en place pour suivre les patients recevant une greffe de cellules souches allogénique après avoir été traités par nivolumab.

9.1.2 Données actualisées de l'étude CHECKMATE-205

Le laboratoire a présenté les résultats issus de deux analyses de suivi d'efficacité pour les cohortes B et C :

- après un suivi médian de 22,7 mois pour la cohorte B et 16,2 mois pour la cohorte C (analyse du 16/12/2016)
- et après un suivi minimum de 37,5 pour la cohorte B et 30,7 mois pour la cohorte C (analyse du 21/05/2018). A noter que l'étude est toujours en cours.

Lors de l'analyse du 16/12/2016, 40% (32/80) et 35% (35/100) de patients étaient en cours de traitement dans chaque cohorte, respectivement. La cause principale de l'arrêt du traitement a été la progression de la maladie (22/48 ; 45,8% ; dans la cohorte B et 24/65 ; 37% dans la cohorte C).

Critère de jugement principal : taux de réponse objective (ORR) (évaluée par le CRI) dans les cohortes B et C (cf. Tableau 1)

Dans la cohorte B, après un suivi médian de 22,7 mois, 54/80 patients ont eu une réponse objective (67,5%, IC95% [56,1 ; 77,6]), dont 10 patients (12,5%) une réponse complète et 44 (55,0%) une réponse partielle.

Dans la cohorte C, après un suivi médian de 16,2 mois, 73/100 patients ont eu une réponse objective (73,0%, IC95% [63,2 ; 81,4]), dont 12 ont une réponse complète (12,0%) et 61 (61,0%) une réponse partielle.

Critères secondaires de jugement dans les cohortes B et C (cf. Tableau 1)

- Durée médiane de la réponse objective (évaluée par le CRI)

La durée médiane de réponse objective a été de 15,9 mois (IC95% [7,79 ; 20,27]) dans la cohorte B et de 14,52 mois (IC95% [9,49 ; 16,59]) dans la cohorte C.

A noter que l'analyse de la durée de la réponse objective est à interpréter avec précaution du fait de la proportion importante de patients censurés (48% à 65% selon la cohorte considérée).

- Délai médian d'obtention de la réponse objective

Le délai médian d'obtention de la réponse objective a été de 2,2 mois dans la cohorte B et 2,1 mois dans la cohorte C.

- Survie sans progression (PFS)

Après un suivi médian de 22,7 mois, la médiane de survie sans progression a été de 14,6 mois dans la cohorte B. Après un suivi médian de 16,2, la médiane de survie sans progression a été de 11,9 mois dans la cohorte C. Il est précisé que 37 patients (46,3%) étaient censurés dans la cohorte B et 55 patients (55,0%) dans la cohorte C, notamment car les patients étaient en cours de traitement à la date d'analyse.

- Survie globale (OS)

La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans la cohorte B ni dans la cohorte C. Le 16/12/2016, le taux de survie à 18 mois a été de 90,7% (IC95% [81,5 ; 95,5]) dans la cohorte B et le taux de survie à 12 mois a été de 89,8% (IC95% [81,9 ; 94,4]) dans la cohorte C (taux de survie à 18 mois non disponible pour la cohorte C).

Tableau 1 : Etude CA209205 – Principaux résultats d'efficacité dans les cohortes B et C évalués par le CRI (analyse de suivi du 16/12/2016)

	Cohorte B N=80	Cohorte C N=100
	Analyse de suivi (16/12/2016)	Analyse de suivi (16/12/2016)
Durée de suivi (mois)		
Médiane	22,7	16,2
Critère de jugement principal		
ORR, n (%)	54 (67,5)	73 (73,0)
[IC ₉₅]	[56,1 ; 77,6]	[63,2 ; 81,4]
Meilleure réponse obtenue, n (%)		
Réponse complète [IC ₉₅]	10 (12,5) [6,2 ; 21,8]	12 (12,0) [6,4 ; 20,0]
Réponse partielle [IC ₉₅]	44 (55,0) [43,5 ; 66,2]	61 (61,0) [50,7 ; 70,6]

Stabilisation de la maladie	17 (21,3)	15 (15,0)
Rechute ou progression	6 (7,5)	10 (10,0)
Indéterminé	3 (3,8)	2 (2,0)
Non rapporté	0	0
Autres critères de jugement		
PFS médiane (mois) [IC ₉₅]	14,65 [10,51 ; 19,58]	11,93 [11,07 ; 18,40]
OS médiane (mois)	Non atteinte	Non atteinte

Lors de l'analyse de suivi du 21/05/2018, 25% (20/80) et 12% (12/100) de patients étaient en cours de traitement dans chaque cohorte, respectivement. Dans la cohorte B, le taux de survie à 24 mois a été de 86,4% (IC95% [76,1 ; 92,4]) et à 36 mois de 80,3% (IC95% [68,9 ; 87,9]). Dans la cohorte C, le taux de survie à 18 mois a été de 87,7% (IC95% [79,4 ; 92,8]) et à 24 mois de 85,5% (IC95% [76,7 ; 91,1]). La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans aucune des deux cohortes.

9.1.3 Qualité de vie

Compte tenu du schéma de l'étude (étude monobras), les données actualisées de qualité de vie (critère de jugement exploratoire dans l'étude) ne sont pas détaillées. Elles suggèrent une absence de dégradation de la qualité de vie dans les cohortes B et C, comme indiqué dans le précédent avis de la Commission.

9.1.4 Autres données

En réponse à la demande de la Commission de disposer de données comparatives d'efficacité d'OPDIVO versus les traitements actuellement proposés en 4^{ème} ligne et plus aux patients atteints d'un LHC, des échanges ont eu lieu avec le laboratoire quant à la faisabilité d'une étude randomisée comparative, ainsi que d'une étude de comparaison indirecte ajustée par appariement (*matching-adjusted indirect comparison, MAIC*).

Pour cette réévaluation, le laboratoire a finalement déposé une étude de comparaison indirecte (approche de comparaison naïve sans ajustement). Les données du groupe nivolumab sont issues de l'étude simple bras CHECKMATE-205 et celles du groupe comparateur sont des données « résumées » d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique américaine, concernant 100 patients traités par meilleurs soins de support après échec d'un traitement de rattrapage (incluant une autogreffe pour 68% des patients) et du brentuximab vedotin, pouvant correspondre aux profils des patients des cohortes B ou C de l'étude CHECKMATE-205¹³ (étude identifiée par le laboratoire suite à une revue systématique de la littérature datant de 2016). A titre d'information, la commission de la Transparence a évalué cette étude observationnelle dans le cadre d'une comparaison indirecte pour l'inscription au remboursement de KEYTRUDA dans le traitement du LHC (cf. avis de la commission de la Transparence du 04/04/2018 pour KEYTRUDA).

Méthodologie de la comparaison indirecte

Les critères de jugement principaux ont été la survie sans progression et la survie globale. Les données « résumées » de la publication ont été digitalisées afin d'obtenir des données individuelles reconstruites à partir des courbes publiées. La comparaison formelle du nivolumab aux traitements utilisés dans l'étude observationnelle repose sur un calcul du hazard ratio dans un modèle de Cox pour les critères survie sans progression et survie globale. A souligner que les comparaisons ont été réalisées sur les données brutes de l'étude CHECKMATE-205, c'est-à-dire non ajustées sur les variables pronostiques ou prédictives de l'effet du traitement. Une analyse de sensibilité via une approche de type MAIC a également été réalisée mais le protocole n'a pas été présenté par le laboratoire pour cette analyse.

Concernant l'approche retenue par le laboratoire, les réserves suivantes sont émises :

- l'absence d'une revue actualisée de la littérature pour l'identification des essais publiés (celle fournie datant de 2016);

- le choix d'une méthode de comparaison indirecte naïve sans ajustement sur des facteurs pronostiques et prédictifs de l'effet du traitement;
- la taille du groupe contrôle limitée (100 patients) et l'absence de démarche systématique effectuée au minimum au niveau national et mieux au niveau international à la recherche de toutes les bases de données qui pourraient être utilisées pour le groupe contrôle;
- la non inclusion des données de suivi des patients ayant reçu OPDIVO dans le cadre d'ATU nominatives, en sus des données de l'étude CHECKMATE-205.

A noter qu'aucune donnée comparative par rapport à KEYTRUDA n'a été déposée par le laboratoire.

Au total, compte-tenu des limites méthodologiques majeures, cette comparaison indirecte n'est pas susceptible de permettre de quantifier l'apport d'OPDIVO par rapport à la prise en charge actuelle.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues de l'étude CHECKMATE-205

Les résultats présentés sont ceux issus de l'analyse de suivi du 16/12/2016, sur les trois cohortes pour lesquelles des données étaient disponibles : cohorte A, B et C. A cette date, le suivi médian était de 22,7 mois dans la cohorte B et 16,2 mois dans la cohorte C.

Au 16/12/2016, parmi les 243 patients (cohortes A, B et C groupées) qui ont reçu un traitement par nivolumab, 241 (99,2%) ont eu au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquents liés au traitement (>10%) ont été : la fatigue (23,0%), la diarrhée (15,2%), les réactions liées à la perfusion (14,0%), les rashs (11,9%) et les nausées (10,3%).

Les arrêts de traitement pour EI ont été de 9,1% (n=22). Les EI liés au traitement ayant conduit à l'arrêt du nivolumab et rapportés chez au moins 2 patients ont été : les pneumopathies inflammatoires (4 patients soit 1,6%), les hépatites auto-immunes (3 patients soit 1,2%), les diarrhées (2 patients soit 0,8%) et les augmentations des ASAT (2 patients soit 0,8%).

Au moins 1 EI de grades 3-4 lié au traitement a été rapporté chez 57 patients (23,5%), avec principalement l'augmentation des enzymes hépatiques (lipase [4,5%], ALAT [3,3%], ASAT [2,1%]) et des neutropénies (3,3%).

Au 16/12/2016, 29 patients (11,9%) étaient décédés, dont 6 dans les 30 jours suivant la dernière dose de nivolumab. La progression de la maladie a été la cause la plus fréquente des décès (18 patients soit 7,4%). Les 11 autres décès sont survenus suite à une pneumopathie infectieuse (2 patients), une maladie du greffon contre l'hôte (2 patients), une défaillance multi-viscérale (2 patients), une infection respiratoire (1 patient), une complication post-greffe (1 patient), une septicémie (1 patient), un arrêt cardiaque (1 patient) et d'une cause inconnue (1 patient).

Parmi les EI d'intérêt particulier, et dans cette étude, il a été noté :

- une augmentation du taux des lipases hépatiques dans 22 cas (9,1%), dont la moitié de grades 3-4, et trois cas de pancréatites ;
- un nombre élevé de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aigüe. Parmi les 44 patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques après l'arrêt du traitement par nivolumab (9, 14 et 21 patients respectivement dans les cohortes A, B et C), 21 (47,7%) ont présenté une GvHD aigüe survenant au cours des 100 jours suivant la greffe, dont 2 survenant au cours des 14 jours suivant la greffe. Le temps médian entre l'allogreffe et la GvHD aigüe a été de 43 jours. Un total de 10/44 (22,7%) des patients a présenté une GvHD aigüe de grades 3-4 et 5/44 patients (11,4%) sont décédés de complications de la greffe allogénique après nivolumab.

Au total, le profil de tolérance dans cette analyse de suivi est cohérent avec celui observé dans les analyses précédentes. Le nombre élevé de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aigüe chez les patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques après l'arrêt du traitement par nivolumab et la mortalité élevée liée à la transplantation chez ces patients sont confirmés. Selon l'EPAR, une relation entre une augmentation des GvHD aigüe post allogreffe et la prise de

nivolumab ne peut être exclue. Un registre (CA209835) permettant de suivre les patients recevant une greffe de cellules souches allogénique après avoir été traités par nivolumab a été demandé par l'EMA et les premiers résultats seront disponibles fin 2022.

9.2.2 Données issues des PSUR

Les trois derniers PSURs (numéros 4, 5 et 6) couvrent la période du 04/07/2016 au 03/01/2018.

Sur la période du 04/07/2016 au 03/01/2017, 4 nouveaux signaux ont été évalués, dont trois ont été clôturés avec maintien d'un suivi de pharmacovigilance de routine (pemphigoïde bulleux, réactions cutanées sévères et complications de greffe et rejet) et un continue d'être surveillé (pneumopathie, maladie pulmonaire interstitielle et infiltration pulmonaire avec l'association du nivolumab à des inhibiteurs de tyrosine kinase). Le risque de « Complications d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) après une exposition antérieure au nivolumab » a été ajouté au PGR comme risque important potentiel. Par ailleurs l'effet indésirable d'origine immunologique « syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada » a été ajouté en rubrique 4.8 du RCP avec la fréquence « indéterminée » (cas rapportés après la commercialisation).

Sur la période du 04/01/2017 au 03/07/2017, 3 nouveaux signaux ont été évalués, puis tous clôturés sans modification du PGR ni du RCP (arythmie cardiaque, hyperprogression et pneumopathie, maladie pulmonaire interstitielle et infiltration pulmonaire avec l'association du nivolumab à des inhibiteurs de tyrosine kinase). Par ailleurs l'effet indésirable « syndrome de lyse tumorale » a été ajouté en rubrique 4.8 du RCP avec la fréquence « indéterminée » (cas rapportés après la commercialisation).

Sur la période du 04/07/2017 au 03/01/2018, 3 nouveaux signaux et 1 signal en cours ont été évalués, puis tous clôturés (syndrome de libération des cytokines, réaction du greffon contre l'hôte chez des patients qui ont reçu du nivolumab après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, syndrome de lyse tumorale et hyperprogression). Le risque de GVHD avec nivolumab après une allogreffe a été ajouté au PGR comme risque important potentiel.

La version à jour du PGR figure en rubrique 9.2.3.

9.2.3 Plan de gestion des risques (version 10.2 du 9 mai 2018)

Risques importants identifiés	Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique
	Colite d'origine immunologique
	Hépatite d'origine immunologique
	Néphrite ou dysfonction rénale d'origine immunologique
	Endocrinopathie d'origine immunologique
	Événements indésirables cutanés d'origine immunologique
	Autres effets indésirables d'origine immunologique
	Réactions sévères à la perfusion
Risques importants potentiels	Toxicité embryo-fœtale
	Immunogénicité
	Arythmie cardiaque (indication mélanome pré-traité uniquement)
	Complications d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) après une exposition antérieure au nivolumab
	Risque de GvHD avec nivolumab après allogreffe
Informations manquantes	Enfants et adolescents de moins de 18 ans
	Personnes âgées de 65 ans ou plus présentant un lymphome de Hodgkin classique
	Personnes âgées de 75 ans ou plus présentant un cancer épidermoïde de la tête et du cou
	Patients avec insuffisance hépatique sévère et/ou insuffisance rénale sévère
	Patients avec maladie auto-immune
	Patients recevant déjà un traitement immunosuppresseur systémique avant le début du traitement par nivolumab

	Utilisation chez les patients ayant reçu une vaccination contre la grippe
	Patients présentant des métastases cérébrales : <ul style="list-style-type: none"> - mélanome avancé, cancer épidermoïde de la tête et du cou, carcinome urothélial : métastases cérébrales actives ou leptoméningées, - cancer bronchique : métastases cérébrales actives, - cancer à cellules rénales : métastases cérébrales en cours ou antécédents

09.3 Données d'utilisation issues des ATU nominatives (étude CA209-563)

Des données de 103 patients traités par OPDIVO dans le cadre d'une ATU nominative (simple et protocolisée) entre mars et septembre 2015 ont déjà été évaluées par la Commission (cf. avis du 17 avril 2017), avec des données de suivi d'efficacité disponibles pour 13/103 patients au 21/09/2015.

Le laboratoire a fourni pour cette réévaluation une étude rétrospective portant sur 78/103 patients (75,7%), avec un suivi médian de 24,5 mois (analyse au 29/11/2017). Les résultats de cette étude sont à considérer avec précaution dans la mesure où les données sont manquantes pour un quart des patients traités, certains centres n'ayant pas souhaité participer à l'étude. A noter que l'étude est toujours en cours et qu'une analyse avec un suivi médian à 5 ans est prévue (résultats attendus pour mi-2020).

Le critère de jugement principal de l'étude a été le taux de réponse objective. Les patients avaient un âge médian de 37 ans (Min – Max : 18 – 77 ans) et étaient majoritairement des hommes (56%). Tous les patients avaient reçu au moins une ligne de chimiothérapie antérieure, 61,5% avaient reçu une greffe de cellules souches autologue, 28% une allogreffe de cellules souches et 54% une radiothérapie. Ils avaient précédemment reçu 6 lignes de traitement en médiane et avaient un score ECOG de 0 ou 1 pour 73% d'entre eux.

A la date de l'analyse, 46/78 (59,0%) patients ont eu une réponse objective (IC95% [49,03 ; 68,39]), dont 27 (34,6%) une réponse complète et 18 (23,1%) une réponse partielle. La durée médiane de la réponse objective a été de 23,2 mois (IC95% [9,9 ; non disponible]). La médiane de survie sans progression a été de 12,1 mois (IC95% [7,3 ; 26,4]). La médiane de survie globale n'a pas été atteinte. Le taux de survie à 24 mois a été de 71,6% (IC95% [59,7 ; 80,5]). A l'issue du suivi, 21 patients (26,9%) sont décédés, dont 12/21 (57,1%) en raison de la progression de la maladie.

Le traitement par nivolumab a été arrêté chez 62/78 patients (79,5%), en raison notamment d'une progression (29/78 patients, 37,2%), d'une allogreffe de cellules souches (14/78 patients, 18%) ou d'un événement indésirable (6/78 patients, 7,7%).

Un total de 38/78 (48,7%) patients a eu au moins un événement indésirable (EI). L'arrêt du traitement par nivolumab a été rapporté dans 5% des cas d'EI. Les EI de grade ≥ 3 ont représenté 60,8% des EI. Cinq décès liés à un EI ont été rapportés (les EI incluaient une insuffisance rénale, un choc septique, une défaillance multi-organe, un syndrome hémophagocytaire et une GVHD aigue). Un sixième décès a été attribué à une dégradation de l'état général liée à l'évolution de la maladie.

09.4 Résumé & discussion

OPDIVO a obtenu en avril 2017, sur la base des données d'efficacité très limitées issues d'une phase II non comparative, multicohortes, et compte tenu du besoin médical important dans cette situation, un SMR important et une ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin. Pour rappel la stratégie de prise en charge de ces patients repose sur les différentes chimiothérapies pouvant être proposées à ce stade de la maladie ainsi que l'allogreffe (selon l'éligibilité).

En raison de l'absence de données comparatives (soumises ou à venir), alors que les patients reçoivent des traitements à visée curative en 4ème ligne et plus, la Commission avait souhaité

obtenir des données comparatives d'efficacité d'OPDIVO versus les traitements actuellement proposés aux patients atteints d'un LHc en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue et un traitement par brentuximab vedotin.

De plus, la Commission avait souhaité obtenir :

- les données de suivi clinique (efficacité, mortalité, tolérance, allogreffe) des patients traités dans le cadre de l'ATU
- et les données de suivi de l'étude CA209205 (CHECKMATE-205).

Le laboratoire a sollicité la réévaluation d'OPDIVO sur la base de :

- données de suivi de l'étude CHECKMATE-205;
- d'une étude de comparaison indirecte (comparaison naïve sans ajustement) de l'efficacité d'OPDIVO versus différents traitements utilisés après échec du BV dans le LHc. Les données du groupe nivolumab sont issues de l'étude simple bras CHECKMATE-205 et celles du groupe comparateur sont des données « résumées » proviennent d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique américaine ;
- données de suivi clinique des patients traités dans le cadre de l'ATU.

Les données actualisées de l'étude CHECKMATE-205 après un suivi médian de 22,7 mois pour la cohorte B et 16,2 mois pour la cohorte C (analyse du 16/12/2016) montrent une médiane de survie sans progression de 14,6 mois dans la cohorte B et de 11,9 mois dans la cohorte C. La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans la cohorte B ni dans la cohorte C. Le taux de survie à 18 mois a été de 90,7% (IC95% [81,5 ; 95,5]) dans la cohorte B et le taux de survie à 12 mois a été de 89,8% (IC95% [81,9 ; 94,4]) dans la cohorte C (taux de survie à 18 mois non disponible pour la cohorte C). Lors de l'analyse de suivi du 21/05/2018, dans la cohorte B, le taux de survie à 24 mois a été de 86,4% (IC95% [76,1 ; 92,4]) et à 36 mois de 80,3% (IC95% [68,9 ; 87,9]). Dans la cohorte C, le taux de survie à 18 mois a été de 87,7% (IC95% [79,4 ; 92,8]) et à 24 mois de 85,5% (IC95% [76,7 ; 91,1]). La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans aucune des deux cohortes.

Les données de suivi clinique des patients traités dans le cadre de l'ATU sont à considérer avec précaution dans la mesure où les données sont manquantes pour un quart des patients traités (25/103), certains centres n'ayant pas souhaité participer à l'étude. Avec un suivi médian de 24,5 mois (analyse au 29/11/2017), la médiane de survie sans progression a été de 12,1 mois (IC95% [7,3 ; 26,4]). La médiane de survie globale n'a pas été atteinte. Le taux de survie à 24 mois a été de 71,6% (IC95% [59,7 ; 80,5]).

Compte-tenu des limites méthodologiques majeures, l'étude de comparaison indirecte fournie n'est pas susceptible de permettre de quantifier l'apport d'OPDIVO par rapport à la prise en charge actuelle.

Au total, les nouvelles données ne permettent pas de quantifier l'apport d'OPDIVO versus les traitements actuellement proposés aux patients atteints d'un LHc en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue et un traitement par brentuximab vedotin.

09.5 Programme d'études

Description	Date de disponibilités des résultats
Etude d'efficacité post-autorisation (PAES): Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit soumettre l'addendum du rapport d'étude final de l'étude CA209205 rapportant les données de survie globale et les données d'arrêt de traitement dans la cohorte C.	30 juin 2021
Registre permettant de suivre les patients recevant une greffe de cellules souches allogénique après avoir été traité par nivolumab (CA209835)	Fin 2022

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Il n'y a pas de nouvelle donnée ou information susceptibles de modifier l'appréciation précédente de la Commission de la place dans la stratégie thérapeutique d'OPDIVO (cf. avis de la CT du 19/04/2017). La Commission souligne les incertitudes sur le risque de réactions aiguës du greffon contre l'hôte chez les patients allogreffés après une exposition antérieure au nivolumab, et également chez les patients recevant nivolumab après une allogreffe (nouveau risque potentiel identifié après la commercialisation).

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le lymphome hodgkinien classique est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative chez les patients en rechute ou réfractaires une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Il est précisé que ce rapport doit être mis en regard d'une possible augmentation du risque de complications liées à l'allogreffe, après une exposition antérieure au nivolumab, et également chez les patients recevant nivolumab après une allogreffe.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses. L'allogreffe de cellules souches peut être envisagée en cas d'éligibilité.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 4^{ème} ligne et plus.

▶ Intérêt de santé publique :

En l'absence de nouvelle donnée pertinente, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée: OPDIVO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle du lymphome hodgkinien.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OPDIVO reste important dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin ».

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Pas de nouvelle donnée ou information susceptible de modifier l'appréciation précédente de la Commission.