

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
19 avril 2017

Date d'examen par la Commission : 8 mars 2017

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 22 mars 2017
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 19 avril 2017.*

nivolumab

OPDIVO 10 mg/ml

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	Extension d'indication
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. »

SMR	Important
ASMR	Compte tenu : - 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).
ISP	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 du nivolumab.
Recommandations	<u>Demandes de données</u> 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. De plus, la Commission souhaite 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 <u>Autres demandes</u> 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	19/06/2015 : AMM initiale dans le mélanome en monothérapie 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 04/04/2016 : extension d'indication au type non épidermoïde et extension dans le traitement en monothérapie du carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur. 11/05/2016 : extension d'indication dans le mélanome en association à l'ipilimumab (en cours d'instruction) 21/11/2016 : extension d'indication dans le lymphome de Hodgkin classique (indication faisant l'objet du présent avis)										
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. ATU nominatives depuis mars 2015 et ATU nominatives protocolisées depuis avril 2015 Etudes post autorisation demandées par l'AMM dans cette extension d'indication : - soumettre le rapport d'étude final de l'étude CA209205 (phase II, multi-cohorte, non-comparative, ouverte, chez les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique après échec d'une GCSA) ; - explorations complémentaires dans les études cliniques d'efficacité et de tolérance sur la valeur prédictive des biomarqueurs de l'efficacité de nivolumab PGR incluant un registre (CA209835) additionnel permettant de suivre les patients recevant une greffe de cellules souches allogénique après avoir été traités par nivolumab										
Classification ATC	<table> <tr> <td>L</td><td>Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs</td></tr> <tr> <td>L01</td><td>Agents antinéoplasiques</td></tr> <tr> <td>L01X</td><td>Autres agents antinéoplasiques</td></tr> <tr> <td>L01XC</td><td>Anticorps monoclonaux</td></tr> <tr> <td>L01XC17</td><td>nivolumab</td></tr> </table>	L	Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs	L01	Agents antinéoplasiques	L01X	Autres agents antinéoplasiques	L01XC	Anticorps monoclonaux	L01XC17	nivolumab
L	Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs										
L01	Agents antinéoplasiques										
L01X	Autres agents antinéoplasiques										
L01XC	Anticorps monoclonaux										
L01XC17	nivolumab										

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité OPDIVO (nivolumab) 10 mg/ml dans une extension d'indication : lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G4, qui se lie au récepteur PD-1 (programmed death-1) et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2. Le récepteur PD-1 est un régulateur négatif de l'activité des cellules T. Il est impliqué dans le contrôle de la réponse immunitaire des cellules T. La liaison du PD-1 avec les ligands PD-L1 et PD-L2, qui sont exprimés sur les cellules présentatrices de l'antigène et peuvent être exprimés par les cellules tumorales ou par d'autres cellules du micro-environnement tumoral, entraîne une inhibition de la prolifération des cellules T et de la sécrétion de cytokines. Nivolumab potentialise les réponses des

cellules T, incluant les réponses antitumorales, par un blocage de la liaison de PD-1 aux ligands PD-L1 et PD-L2.

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 résecable ou métastatique).

Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC)

OPDIVO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) 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 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.

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée d'OPDIVO est de 3 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes, toutes les 2 semaines. Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement. »

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 ganglionnaire (de préférence sur ganglion entier) 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.

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.

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 la nouvelle 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 à la chimiothérapie 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 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}. 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 (ifosfamide, gemcitabine et vinorelbine) ou ICE (ifosfamide, carboplatine et étoposide) avant autogreffe sont généralement proposées, mais sans consensus formel. Chez les patients plus âgés ou co-morbides, 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 (AMM 2012). La place du brentuximab vedotin en traitement d'entretien post greffe, qui a récemment obtenu l'AMM, est en cours d'évaluation par la Commission.

En cas de rechute après une chimiothérapie intensive suivie d'une greffe autologue de cellules souches et d'un traitement par brentuximab vedotin, il n'existe pas de traitement standard.

Chez les patients « en rechutes multiples », les recommandations de l'ESMO proposent des

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 2014 ;25 (suppl_3): 70-5

⁸ NCCN Clinical practice Guidelines in oncology. Hodgkin lymphoma. 21 juin 2016

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 Sureda 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

traitements palliatifs en monothérapie (gemcitabine et bendamustine) et les recommandations du NCCN citent la bendamustine et le lenalidomide, tous hors AMM. En cas de bonne réponse, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut se discuter.

Chez les patients en rechute multiple, après échec de l'ASCT et de brentuximab vedotin, le besoin médical n'est pas couvert.

06 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

En 4^{ème} ligne et plus, en cas de rechute après une chimiothérapie intensive suivie d'une greffe autologue de cellules souches (GCSA ou ASCT) et d'un traitement par brentuximab vedotin, il n'existe pas de traitement standard.

Les recommandations de l'ESMO⁷ et du NCCN⁸ proposent des traitements palliatifs en monothérapie qui ne disposent pas d'AMM (gemcitabine¹², bendamustine¹³, ou lenalidomide¹⁴). Aucun médicament ne dispose d'une AMM superposable à celle d'OPDIVO.

06.2 Compareurs 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

Aucun médicament ne dispose d'une AMM superposable à celle d'OPDIVO. Néanmoins, 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 ainsi que l'allogreffe (selon l'éligibilité).

¹² Santoro A, Bredenfeld H, Devizzi L et al. Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study. J Clin Oncol 2000; 18: 2615–2619.

¹³ Moskowitz AJ, Hamlin PA, Perales MA et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2013 Feb 1;31:456-60.

¹⁴ Fehniger TA, Larson S, Trinkaus K, et al. A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. Blood. 2011 Nov 10;118(19):5119-25.

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	En cours	-
Autriche	Oui	Indication de l'AMM
Belgique	Oui	Indication de l'AMM
Danemark	Oui	Indication de l'AMM
Espagne	En cours	-
Finlande	Oui	Indication de l'AMM
Italie	En cours	-
Luxembourg	-	-
Norvège	-	-
Pays Bas	Oui	Indication de l'AMM
Portugal	-	-
Suède	Oui	Indication de l'AMM
Suisse	-	-

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni :

- une étude de phase I d'escalade de dose (étude CA209039¹⁵) qui a inclus 94 patients ayant diverses hémopathies malignes, dont 23 patients adultes atteints d'un LHC parmi lesquels 15 relevaient de l'indication de l'AMM. L'objectif principal était de déterminer la dose limitante toxique, la dose maximale tolérée et la dose recommandée de nivolumab. Compte tenu de son objectif et de l'hétérogénéité des patients inclus, cette étude ne peut être retenue pour juger de l'apport thérapeutique du nivolumab dans le LHC.
- une étude de phase II, non comparative (étude CA209205¹⁶), qui a évalué l'efficacité de nivolumab dans 4 cohortes :
 - Cohorte A : patients en échec de greffe de cellules souches autologue (GCSA ou ASCT) et naïfs de traitement par brentuximab vedotin (hors AMM)
 - Cohorte B : patients en échec de GCSA puis de brentuximab vedotin
 - Cohorte C : patients ayant reçu brentuximab vedotin avant ou après la GCSA
 - Cohorte D : patients naïfs de GCSA (en cours)

Cette étude est détaillée ci-dessous et seuls les résultats des cohortes B et C correspondant à la population de l'AMM, sont décrits.

¹⁵ Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015 Jan 22;372:311-9.

¹⁶ Younes A, Santoro A, Shipp M et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016 Sep;17:1283-94

08.1 Efficacité

	Etude CA209205 ¹⁶
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de nivolumab chez les patients adultes ayant un lymphome de Hodgkin classique et ayant déjà reçu au préalable une greffe de cellules souches autologue (GCSA)
Méthode	Etude <u>non comparative</u> , multi-cohorte, ouverte
Date et lieux de l'étude	Etude en cours qui se déroule dans 34 centres répartis sur 10 pays (Allemagne, Autriche, Belgique, Canada, Espagne, Etats-Unis, Italie, Pays-Bas, République Tchèque et Royaume-Uni). Les périodes d'inclusion ont été les suivantes : - Cohorte A : 19 septembre 2014 - 20 février 2015 - Cohorte B : 26 août 2014 - 6 août 2015 - Cohorte C : 13 février 2015 - 3 septembre 2015 - Cohorte D : en cours
Population étudiée	Patients adultes ayant un lymphome de Hodgkin classique et ayant reçu au préalable une greffe de cellules souches autologue
Critères d'inclusion principaux	Critères généraux (quelle que soit la cohorte) - 18 ans ou plus ; - lymphome de Hodgkin classique après échec de GCSA ou de GCSA et de brentuximab vedotin ; - ayant reçu une chimiothérapie à haute dose avant une GCSA en tant que thérapie de rattrapage ; - présence d'au moins une lésion avec un diamètre >15 mm sur l'imagerie cross-sectionnelle, mesurable dans 2 dimensions perpendiculaires au scanner (ou à l'IRM), et captant le fluorodeoxyglucose lors de la tomographie par émission de positrons (PET) ; - score ECOG ≤ 1; Cohorte A : patients naïfs de brentuximab vedotin et présentant l'un des critères suivants de l'IWG 2007 : - absence documentée de réponse complète 90 jours après la GCSA la plus récente OU - rechute documentée de la maladie après obtention d'une réponse complète, ou progression de la maladie après obtention d'une réponse partielle ou d'une stabilisation de la maladie ; Cohorte B : patients en échec de GCSA puis de brentuximab vedotin et présentant l'un des critères suivants de l'IWG 2007 : - non atteinte d'une réponse complète ou partielle après le traitement le plus récent OU - rechute documentée de la maladie après obtention d'une réponse complète, ou progression de la maladie après obtention d'une réponse partielle ou d'une stabilisation de la maladie ; Cohorte C : patients en échec de GCSA, ayant reçu le brentuximab vedotin avant et/ou après la GCSA et présentant l'un des critères suivants de l'IWG 2007 : - absence documentée de réponse complète 90 jours après la GCSA la plus récente OU - non atteinte d'une réponse complète ou partielle après la chimiothérapie ou radiothérapie la plus récente OU - rechute documentée de la maladie après obtention d'une réponse complète, ou progression de la maladie après obtention d'une réponse partielle ou d'une stabilisation de la maladie ; Cohorte D : patients nouvellement diagnostiqués et naïfs de traitement
Critères de non inclusion principaux	- présence connue d'un lymphome du système nerveux central ou lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire ; - maladie auto-immune en cours, confirmée ou suspectée ; - présence de pneumopathie interstitielle active ; - maladie nécessitant un traitement systémique par corticoïde à une dose >10 mg/j de prednisone ou un autre traitement immunosuppresseur au cours des

	14 jours précédant l'inclusion. Les corticoïdes inhalés ou topiques et les substituts surrénaliens à des doses >10 mg/j de prednisone étaient autorisés en l'absence de maladie auto-immune active ; - antécédents de traitement par brentuximab vedotin avant la GCSA pour les cohortes A et B ; - antécédents de GCSA ≤90 jours avant l'inclusion ; - antécédents de traitement par carmustine ≥600 mg/m² dans le cadre du - antécédents de traitement par anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-CTLA-4 ; - antécédents d'allogreffe de cellules souches.
Groupes de traitement	L'étude est non comparative mais multi-cohortes : - Cohorte A : patients en échec de GCSA et naïfs de traitement par brentuximab vedotin (hors AMM) - Cohorte B : patients en échec de GCSA puis de brentuximab vedotin - Cohorte C : patients ayant reçu brentuximab vedotin avant ou après la GCSA - Cohorte D : patients nouvellement diagnostiqués et naïfs de traitement (en cours de recrutement) Les cohortes A, B et C ont reçu un traitement par nivolumab à la dose de 3 mg/kg, administré en perfusion IV toutes les 2 semaines. Aucun ajustement des doses n'était autorisé, seuls les reports de cure l'étaient.
Déroulement de l'étude	Patients ≥18 ans atteints de lymphome de Hodgkin classique et en échec de GCSA N=243 N=63 Cohorte A Patients en échec de GCSA et naïfs de traitement par brentuximab Nivolumab 3 mg/kg IV Q2W N=80 Cohorte B Patients en échec de GCSA puis de brentuximab Nivolumab 3 mg/kg IV Q2W N=100 Cohorte C Patients en échec de GCSA et ayant reçu brentuximab avant ou après la GCSA Nivolumab 3 mg/kg IV Q2W les patients devaient arrêter le traitement en cas de réponse complète maintenue pendant 1 an. Le traitement pouvait être ré-initié ensuite en cas de rechute Poursuite du traitement jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. A noter que le traitement pouvait être continué après progression chez certains patients pour qui un bénéfice clinique pouvait être attendu (sans progression rapide de la maladie) GCSA : Greffe de cellules souches autologue ; Q2W : Toutes les 2 semaines ; IV : Intraveineux. Les premières évaluations tumorales ont été effectuées 9 semaines après le début du traitement et poursuivies jusqu'à progression ou arrêt du traitement.
Critère de jugement principal	Taux de réponse objective (ORR), défini comme la proportion de patients obtenant une réponse complète ou partielle au cours du traitement, évalué par un comité de relecture indépendant (CRI) selon les critères IWG 2007
Parmi les critères de jugement secondaires	- Durée de la réponse (DOR) mesurée à partir des évaluations du CRI et définie comme la durée entre la première réponse (réponse partielle ou réponse complète) et la première documentation de progression - Taux de réponse complète (RC) et la durée de la réponse complète - Taux de réponse partielle (RP) et la durée de la réponse partielle - Survie sans progression (SSP) évaluée par le CRI, définie par le délai entre la date d'initiation du traitement et la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues) ; - Survie globale (SG) définie comme le délai entre la date d'initiation du traitement et la date de décès du patient (toutes causes confondues) ;

	- Qualité de vie mesurée par le questionnaire EORTC-QLQ-C30 ¹⁷ et de l'échelle visuelle analogique (VAS) de l'EQ-5D.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Il était prévu qu'environ 270 patients soient inclus, traités et répartis dans les 4 cohortes (60 patients dans les cohortes A et B, 100 patients dans la cohorte C et 50 patients dans la cohorte D. Pour les cohortes A et B, le nombre de sujets nécessaires a été calculé de manière à exclure un ORR $\leq$ 20% (considéré comme non cliniquement pertinent) et afin d'obtenir suffisamment d'information pour évaluer le profil de tolérance du nivolumab. Pour la cohorte C, le nombre de sujets nécessaires a été déterminé de façon empirique pour permettre l'évaluation du rapport bénéfice risque (100 patients).
Analyse statistique	La durée de la réponse, la survie globale et la survie sans progression ont été estimées par une méthode de Kaplan-Meier. L'analyse des critères d'efficacité était prévue dans chaque cohorte, après 6 mois de suivi minimum dans les cohortes B et C. La cohorte D est en cours de recrutement. Des analyses en sous-groupes dans la cohorte B ont été réalisées sur l'ORR notamment en fonction du statut PD-L1 à l'inclusion (seuil de 1%) et en fonction de la présence d'altérations 9p24.1. <u>Amendements aux protocoles :</u> Plusieurs amendements ont été apportés au protocole, les principaux sont : - la création de la cohorte C (amendement n°5 du 4 décembre 2014) - la clarification des dates d'analyse de la cohorte B (amendement n°6 du 23 juin 2015). Suite à des discussions avec la FDA, il a été convenu que l'analyse principale pour la cohorte B serait réalisée après que tous les patients disposent d'un suivi minimum de 6 mois, - la modification des dates d'analyse de la cohorte C (amendements n°8 et 9 du 24 mars 2016). Celle-ci est réalisée après que tous les patients disposent d'un suivi minimum de 6 mois, comme pour la cohorte B. Par ailleurs, la taille de l'échantillon pour la cohorte C a été réduite de 200 à 100 patients.

Résultats :

Seuls les résultats des cohortes B (patients en rechute ou réfractaires après une GCSA puis un traitement par brentuximab vedotin) et de la cohorte C (patients en rechute ou réfractaires par un traitement par brentuximab vedotin avant et/ou après la GCSA) seront présentées dans le présent document car elles correspondent à l'indication de l'AMM.

L'analyse principale de la cohorte B a eu lieu le 05/10/2015. L'analyse principale de la cohorte C a eu lieu le 16/04/2016, elle a été associée à une analyse de suivi de la cohorte B.

Lors de l'analyse principale des cohortes B et C, 63,8% (n=51) et 70% (n=70) 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 (13/29 ; 44,8% ; dans la cohorte B et 9/30 ; 30% dans la cohorte C.

Effectif de l'étude

Le nombre de patients inclus a été de :

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

Caractéristiques des patients à l'inclusion (cf. Tableau 1)

La majorité des patients inclus était des hommes (63,8% dans la cohorte B et 56% dans la cohorte C). 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 52,5% des patients de la cohorte B et 50,0% des patients de la cohorte. A

¹⁷ European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire - C30

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 à la fois dans la cohorte B (compris entre 3 et 15) et dans la cohorte C (compris entre 2 et 9).

Dans la cohorte B, 7,5% (n=6) des patients avaient reçu 2 GCSA ; tous les patients de la cohorte C n'avaient reçu qu'une GCSA.

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.

Tableau 1 : Etude CA209205 - Caractéristiques des patients traités à l'inclusion

	Cohorte B N=80	Cohorte C N=100
	patients en rechute ou réfractaires après une GCSA puis un traitement par brentuximab vedotin	patients en rechute ou réfractaires par un traitement par brentuximab vedotin avant et/ou après la GCSA
Date	05/10/2015	16/04/2016
Age (ans)		
Moyenne (ET)	38,7 (13,0)	36,1 (12,4)
Médiane (Min ; Max)	37,0 (18 ; 72)	32,0 (19 ; 69)
<30 ans ; n (%)	27 (33,8)	37 (37,0)
≥30 - <45 ans ; n (%)	28 (35,0)	34 (34,0)
≥45 - <60 ans ; n (%)	18 (22,5)	26 (26,0)
<65 ans ; n (%)	77 (96,3)	97 (97,0)
≥65 - <75 ans ; n (%)	3 (3,8)	3 (3,0)
≥75 ans ; n (%)	0	0
Sexe, n (% patients)		
Hommes	51 (63,8)	56 (56,0)
Femmes	29 (36,3)	44 (44,0)
Ancienneté de la maladie (ans)		
Médiane	6,15	3,41
Stade de la maladie au diagnostic, n (% patients)		
Stade I	2 (2,5)	3 (3,0)
Stade II	32 (40,0)	40 (40,0)
Stade III	23 (28,8)	23 (23,0)
Stade IV	22 (27,5)	33 (33,0)
Non rapporté	1 (1,3)	1 (1,0)
Stade de la maladie à l'inclusion, n (% patients)		
Stade I	1 (1,3)	2 (2,0)
Stade II	11 (13,8)	20 (20,0)
Stade III	14 (17,5)	17 (17,0)
Stade IV	54 (67,5)	61 (61,0)
Masse tumorale importante à l'initiation, n (% patients)		
Oui	17 (21,3)	22 (22,0)
Non	63 (78,8)	78 (78,0)
Envahissement extra-lymphatique à l'initiation, n (% patients)		
Oui	36 (45,0)	45 (45,0)
Non	44 (55,0)	55 (55,0)
Envahissement de la moelle osseuse à l'initiation, n (% patients)		
Oui	8 (10,0)	7 (7,0)
Non	72 (90,0)	93 (93,0)
Délai entre la dernière greffe et l'initiation (ans)		
Médiane	3,37	1,72
Score ECOG, n (% patients)		
0	42 (52,5)	50 (50,0)
1	38 (47,5)	50 (50,0)
Nombre de lignes de traitement systémique précédemment reçues, n (% patients)		
1	0	0
2	0	3 (3,0)
3	19 (23,8)	32 (32,0)
4	22 (27,5)	36 (36,0)
≥5	39 (48,8)	29 (29,0)
Première ligne de chimiothérapie reçue, n (% patients)		
ABVD	68 (85,0)	86 (86,0)
BEACOPP	0	3 (3,0)
Autres	12 (15,0)	11 (11,0)

Deuxième ligne de chimiothérapie reçue, n (% patients)		
ABVD	2 (2,5)	5 (5,0)
BEACOPP	2 (2,5)	2 (2,0)
DHAP	9 (11,3)	9 (9,0)
ESHAP	6 (7,5)	5 (5,0)
ICE	28 (35,0)	22 (22,0)
GVD	1 (1,3)	2 (2,0)
IGEV	8 (10,0)	21 (21,0)
Autres	24 (30,0)	32 (32,0)

Critère de jugement principal : taux de réponse objective (ORR) (évaluée par le CRI) dans la cohorte B et C (cf. Tableau 2)

Dans la cohorte B, lors de l'analyse principale (05/10/2015) et après un suivi médian de 9 mois, 53/80 patients ont eu une réponse objective (66,3%, IC_{95%} [54,8 ; 76,4]), dont 7 patients (8,8%) une réponse complète et 46 (57,5%) une réponse partielle.

Dans la cohorte C, lors de l'analyse principale (16/04/2016) et après un suivi médian de 9 mois, 73/100 patients ont eu une réponse objective (73%, IC_{95%} [63,2 ; 81,4]), dont 17 ont une réponse complète (17,0%) et 56 (56,0%) une réponse partielle.

Les analyses en sous-groupes ont été réalisées dans la cohorte B en fonction du niveau d'expression de PD-L1 et de la présence d'altérations chromosomiques 9p24.1. Chez les 63/80 (78,7%) patients ayant une expression quantifiable de PD-L1, le taux de réponse objective a été de 66,7% (38/57 ; IC_{95%} [52,9 ; 78,6]) lorsque PDL-1 ≥1% et de 83,3% (5/6 ; IC_{95%} [35,9 ; 99,6]) lorsque PDL-1 <1%. Le taux de réponse objective a été proche de 70% quel que soit le type d'altération chromosomique 9p24.1 retrouvé (amplification : 83,3% [10/12], gain de copies : 65,4% [17/26] ou polysomie : 71,4% [5/7]).

Critères secondaires de jugement dans la cohorte B et C (cf. Tableau 2)

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

La durée médiane de réponse objective a été de 7,8 mois (IC_{95%} [6,64 ; NA]) dans la cohorte B et de 7,0 mois (IC_{95%} [6,74 ; NA]) 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 (58,5% à 80% selon la cohorte considérée).

- Délai médian d'obtention de la réponse objective

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

- Survie sans progression (PFS)

Après un suivi médian de 9 mois, 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. Il est précisé que 56 patients (70%) étaient censurés dans la cohorte B et 72 patients (72,0%) dans la cohorte C, principalement car les patients étaient en cours de traitement aux dates des analyses.

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 14,78 mois.

- Survie globale (OS)

La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans la cohorte B ni dans la cohorte C lors des analyses principales. Après un suivi médian de 15,4 mois dans la cohorte B (analyse de suivi du 19/04/2016), la médiane de survie globale n'était toujours pas atteinte.

Le 19/04/2016, le taux de survie à 6 mois a été de 97,5% (IC_{95%} [90,2 ; 99,4]) dans la cohorte B et de 93,9% (IC_{95%} [86,9 ; 97,2]) dans la cohorte C. Toutefois, des données avec un recul supplémentaire ne sont pas disponibles, ce qui ne permet pas d'apprécier la pertinence clinique de ces résultats dans le contexte de cette maladie.

- Qualité de vie

Les données de la cohorte B suggèrent une absence de dégradation de la qualité de vie. Ces données sont exploratoires.

Tableau 2 : Etude CA209205 – Principaux résultats d'efficacité dans les cohortes B et C évalués par le CRI.

	Cohorte B N=80		Cohorte C N=100
	Analyse principale (05/10/2015)	Analyse de suivi (16/04/2016)	Analyse principale (16/04/2016)
Durée de suivi (mois)			
Médiane	8,92	15,44	8,84
Critère de jugement principal			
ORR, n (%) [IC ₉₅]	53 (66,3) [54,8 ; 76,4]	54 (67,5) [56,1 ; 77,6]	73 (73,0) [63,2 ; 81,4]
Meilleure réponse obtenue, n (%)			
Réponse complète [IC ₉₅]	7 (8,8) [3,6 ; 17,2]	6 (7,5) [2,8 ; 15,6]	17 (17,0) [10,2 ; 25,8]
Réponse partielle [IC ₉₅]	46 (57,5) [45,9 ; 68,5]	48 (60,0) [48,4 ; 70,8]	56 (56,0) [45,7 ; 65,9]
Stabilisation de la maladie	18 (22,5)	17 (21,3)	17 (17,0)
Rechute ou progression	6 (7,5)	7 (8,8)	6 (6,0)
Indéterminé	3 (3,8)	2 (2,5)	4 (4,0)
Non rapporté	0	0	0
Autres critères de jugement			
PFS médiane (mois) [IC ₉₅]	9,99 [8,41 ; NA]	14,78 [11,33 ; NA]	11,17 [8,51 ; NA]
OS médiane (mois)	Non atteinte	Non atteinte	Non atteinte

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Etude CA209205

Les résultats présentés sont issus de l'étude CA209205 après un suivi médian de 12,85 mois (analyse du 28/06/2016) et sont présentées sur les 3 cohortes pour lesquelles les données étaient disponibles : cohorte A, cohorte B et cohorte C.

Parmi les 243 patients (cohortes A, B et C groupées) qui ont reçu un traitement par nivolumab, 240 (98,8%) ont présenté au moins un événement indésirable (EI).

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

Les arrêts de traitement pour EI ont été de 7% (n=17). Les EI liés au traitement ayant conduit à l'arrêt du nivolumab et rapportés chez plus de 2 patients ont été : les pneumopathies inflammatoires (4 patients [1,6%]), hépatites auto-immunes (2 patients [0,8%]) et l'augmentation des ASAT (2 patients [0,8%]).

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%).

Dix-huit patients (7,4%) sont 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 (11 patients [4,5%]). Les 7 autres décès sont survenus suite à une pneumonie (2 patients), maladie du greffon contre l'hôte (2 patients), sepsis (1 patient), défaillance multi-viscérale (1 patient) et arrêt cardiaque (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 deux cas de pancréatites ;
- un nombre élevé de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë. Parmi les 35 patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques après l'arrêt du traitement par nivolumab (6, 11 et 18 patients respectivement dans les cohortes A, B et C), 14 (40%)

ont présenté une GvHD aiguë survenant au cours des 100 jours suivant la greffe. Le temps médian entre l'allogreffe et la GvHD aiguë a été de 36 jours.

- Un total de 4/35 (29%) des patients a présenté une GVHD aiguë de grade 4 et 2/35 patients (5,7%) sont décédés de complications de la greffe allogénique après nivolumab.

Bien que les données soient limitées, l'EPAR conclut que, à ce jour, une relation entre une augmentation des GvHD aiguë post allogreffe et la prise de nivolumab, ne peut être exclue. Un registre additionnel permettant de suivre les patients recevant une greffe de cellules souches allogénique après avoir été traités par nivolumab a été demandé par l'EMA.

8.2.2 Données issues des PSUR/PGR

Le dernier PSUR (PSUR numéro 3) couvre la période du 04/01/2016 au 03/07/2016. Les données cumulatives d'exposition post-commercialisation estiment à 36 640 le nombre de patients exposés à nivolumab. Durant la période couverte par ce PSUR, 8 001 événements indésirables ont été notifiés incluant 5 302 événements graves et 2 699 événements non graves et 1 134 cas d'issue fatale (décès étant dans la majorité des cas lié à la progression de la maladie ou de cause non reportée). Sur cette même période, 4 nouveaux signaux ont été évalués, dont 3 clôturés et un est en cours :

- Myosite, myocardite et rhabdomyolyse : dans le cadre de l'association nivolumab et l'ipilimumab. Une modification du RCP est en cours d'évaluation à l'EMA afin de mettre à jour les rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Effets indésirables » ;
- Association entre les événements à type de myosite, myocardite et rhabdomyolyse et la vaccination antigrippale chez des patients recevant le traitement par le nivolumab : L'utilisation du nivolumab chez les patients recevant une vaccination grippale a été ajoutée dans le Plan de gestion des Risques dans la section « Informations Manquantes » ;
- Complications d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH allogénique) après une exposition antérieure au nivolumab : Ce risque potentiel été ajouté dans le RCP dans les rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Effets indésirables » ainsi que dans le PGR (comme un risque important potentiel) ;
- Pneumopathie inflammatoire, maladie interstitielle pulmonaire et infiltration pulmonaire avec un chevauchement d'utilisation de nivolumab et des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) commercialisés : ce signal a été identifié suite à la notification de 7 cas au Japon de maladie interstitielle pulmonaire survenant chez des patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules ayant reçu un traitement avec des ITK-EGFR à l'issue d'un traitement par nivolumab. Ce signal est toujours en cours d'évaluation.

OPDIVO dispose d'un plan de gestion des risques qui a été mis à jour. Les risques importants identifiés sont les suivants :

- Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique
- Colite d'origine immunologique
- Hépatite d'origine immunologique
- Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique
- Endocrinopathies d'origine immunologique
- Rash d'origine immunologique
- Réactions à la perfusion

Le risque de complications des allogreffes post nivolumab a été ajouté comme un risque important potentiel.

8.2.3 Données issues du RCP

Le RCP mentionne « Dans l'ensemble des données poolées de nivolumab 3 mg/kg en monothérapie dans différents types de tumeur (CA209066, CA209037, CA209067 [groupe monothérapie], CA209017, CA209057, CA209063, CA209025, CA209205 et CA209039), les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10% des patients) ont été : fatigue (32%), rash (18%), prurit

(13%), diarrhées (13%), et nausées (13%). La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2).

Dans l'ensemble des données poolées de nivolumab en association à l'ipilimumab dans le mélanome (CA209067 (groupe recevant le traitement en association), CA209069 et CA209004-cohorte 8), les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$ des patients) ont été : rash (51%), fatigue (43%), diarrhées (42%), prurit (35%), nausées (25%), fièvre (19%), diminution de l'appétit (15%), hypothyroïdie (15%), vomissement (14%), colite (14%), douleur abdominale (13%), arthralgie (11%) et céphalées (11%). La plupart des effets indésirables était d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2). »

Il est également fait mention des complications d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) dans le lymphome de Hodgkin classique.

« Chez 40 patients évalués dans deux études dans le LHc ayant reçu une GCSH allogénique après arrêt de nivolumab en monothérapie, une GVHD aiguë de grade 3-4 a été observée chez 7/40 (17,5%) des patients. Une GVHD suraiguë, définie comme une GVHD aiguë survenant dans les 14 jours après l'injection de cellules souches, a été rapportée chez deux patients (5%). Un syndrome fébrile nécessitant des stéroïdes, sans cause infectieuse identifiée, a été rapporté chez six patients (15%) dans les 6 premières semaines post-transplantation, avec cinq patients répondeurs aux stéroïdes. Une maladie veino-occlusive hépatique est survenue chez un patient, qui est décédé d'une GVHD et d'une défaillance multiviscérale. Six des 40 patients (15%) sont décédés de complications de GCSH allogénique après nivolumab. Les 40 patients ont eu un suivi médian de 2,9 mois (de 0 à 22 mois) à partir de la GCSH. »

08.3 Données d'utilisation (ATU nominatives)

Au total, 103 patients ayant lymphome de Hodgkin ont été traités dans le cadre d'une ATU nominative (simple et protocolisée), dont 85 via une ATU nominative protocolisée.

Les caractéristiques démographiques de ces 85 patients sont présentées. Les patients avaient un âge médian de 38 ans et étaient majoritairement des hommes (59%).

Le lymphome de Hodgkin avait été diagnostiqué depuis une durée médiane de 3 ans. Tous les patients avaient reçu au moins une ligne de chimiothérapie antérieure, 63% avaient reçu une GCSA et 59% une radiothérapie.

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients ayant reçu OPDIVO dans l'indication du lymphome de Hodgkin dans le cadre des ATU nominatives.

	ATU nominatives nivolumab
N traités	85
Age (ans)	
Médiane (Min-Max)	38 (13-77)
Sexe, n (% patients)	
Hommes	50 (59)
Femmes	35 (41)
Poids, kg	
Moyenne (ET)	69 (15)
Ancienneté du diagnostic, année	
Médiane (Min-Max)	3 (0-24)
Au moins un antécédent de GCSA, n (% patients)	
Oui	53 (63)
Au moins une ligne de chimiothérapie antérieure, n (% patients)	
Oui	85 (100)
Antécédents de radiothérapie, n (% patients)	
Oui	48 (59)
Dose moyenne prescrite de nivolumab	
N	85
Dose moyenne (mg) ($\pm$ DS)	208 ($\pm$ 51)
Dose moyenne (mg/kg) ($\pm$ DS)	3,0 ($\pm$ 0,1)

Au 21 septembre 2015 (date de fin du dernier rapport), et d'après les données communiquées par le laboratoire, aucun patient n'avait interrompu temporairement le traitement et 3 patients avaient arrêté définitivement le traitement. Les motifs étaient : progression tumorale, progression tumorale + événement indésirable, et événement indésirable + perdu de vue.

Des données de suivi étaient disponibles pour 13 patients. Une réponse complète avait été obtenue pour 4 patients, une réponse partielle pour 5 patients, une maladie stable pour 2 patients et une progression pour 1 patient.

08.4 Résumé & discussion

Efficacité

L'efficacité et la tolérance du nivolumab 3 mg/kg en monothérapie toutes les deux semaines dans le traitement du lymphome de Hodgkin classique (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 est en cours (étude CA209205).

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

- 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 05/11/2015 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% (IC_{95%} [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% (IC_{95%} [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%).

Il est à noter un nombre élevé de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aigüe 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.

Discussion

La Commission regrette l'absence de données comparatives, a minima versus cohorte historique. Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance issues d'une phase II, non comparative, en cours, démontrant des taux de réponse proches de 70%, et une médiane de survie sans progression d'environ 10 mois, à un stade avancée de la maladie, OPDIVO pourrait avoir un impact la morbidité. L'impact sur la mortalité et sur la qualité de vie n'est pas démontré à ce jour. En conséquence, en l'état actuel des données, OPDIVO n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical non couvert identifié.

08.5 Programme d'études

Description	Date
1. Etude d'efficacité post-autorisation (PAES): Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit soumettre le rapport d'étude final de l'étude CA209067: Etude Randomisée, en Double-Aveugle chez des patients traités par nivolumab en monothérapie, ipilimumab en monothérapie et nivolumab associé à l'ipilimumab.	Le rapport final de l'étude doit être soumis au plus tard le 31/03/2017
2. Etude d'efficacité post-autorisation (PAES): Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit soumettre le rapport d'étude final de l'étude CA209205: Etude de Phase II, multi-cohorte, non-comparative, simple bras, en ouvert, chez des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique après échec d'une GCSA ;	Le rapport final de l'étude doit être soumis au plus tard le 30/06/2017

3. La valeur du biomarqueur prédictif de l'efficacité de nivolumab et/ou du traitement en association nivolumab + ipilimumab doit être plus amplement explorée:	
1. Poursuivre les investigations sur la valeur des biomarqueurs autres que le statut d'expression de PD-L1 sur les membranes cellulaires tumorales par IHC (par exemple autres méthodes/essais basés sur la génomique et seuils associés, qui pourraient s'avérer plus sensibles et spécifiques pour prédire la réponse au traitement, basé sur PD-L1, PD-L2, lymphocytes infiltrants la tumeur avec mesure de la densité T CD8 +, signature ARN, expression de composants de complexes de présentation de l'antigène et/ou d'autres récepteurs/ligands d'inhibition de point de contrôle au sein de la tumeur, etc...) comme prédictif de l'activité de nivolumab et/ou du traitement en association nivolumab + ipilimumab. Ceci sera fourni pour toutes les indications approuvées : – Mélanome en monothérapie : études CA209038 et CA209066 – Mélanome en association (à l'ipilimumab) : études CA209038, CA209067 et CA209069 – CBNPC : études CA209017, CA209057 et CA209026 – CCR : études CA209025 et CA209009. De plus, les niveaux de cellules myéloïdes suppressives en circulation seront explorés dans l'étude CA209038.	30/09/2017 31/03/2019
2. Poursuivre les investigations sur la relation entre l'expression PD-L1 et PD-L2 dans les études de Phase 1 (CA209009, CA209038 et CA209064).	31/03/2018
3. Poursuivre les investigations sur les analyses associatives entre l'expression PD-L1 et PD-L2 conduites dans les études CA209066, CA209057 et CA209025.	31/03/2018
4. Poursuivre les investigations sur le changement possible du statut PD-L1 de la tumeur en cours de traitement et/ou à la progression tumorale dans les études CA209009, CA209038 et CA209064.	30/06/2018 30/09/2017

Par ailleurs, des études sont en cours dans les maladies à différentes lignes de traitement¹⁸, en monothérapie ou en association), mais aucune étude comparative dans l'indication évaluée dans le présent document (maladie de Hodgkin) n'est prévue.

¹⁸ cancers gastrique, du rein, du glioblastome, du poumon non à petite cellule et à petites cellules, de l'œsophage, de la vessie, des voies aérodigestives supérieures, myélome multiple et de l'hépatocarcinome.

Le traitement de choix en 1^{ère} ligne du lymphome hodgkinien classique (LHc) repose sur une chimiothérapie intensive de type ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine) ou BEACOPP (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) éventuellement suivie d'une radiothérapie des territoires ganglionnaires initialement atteints. Le choix du protocole et du nombre de cycle doit dépendre des facteurs pronostiques de la maladie et des potentielles complications à long terme du traitement.

Environ 80% des patients obtiennent une rémission complète et durable à la suite de ce traitement de 1^{ère} ligne.

En cas d'une rechute, en 2^{ème} ligne, une chimiothérapie de rattrapage (DHAP, MINE, ICE ou IVA²⁰) suivi d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT) permet d'obtenir des taux de réponse complète chez environ 50% des patients. Si une progression ou une rechute de la maladie après le traitement de 2^{ème} ligne est observée, un traitement par brentuximab vedotin est recommandé.

En cas de rechute après une chimiothérapie intensive suivie d'une greffe autologue de cellules souches et d'un traitement par brentuximab vedotin, il n'existe pas de traitement standard.

Chez les patients « en rechutes multiples », les recommandations de l'ESMO proposent des traitements palliatifs en monothérapie (gemcitabine¹² et bendamustine¹³) et les recommandations du NCCN citent la bendamustine et le lenalidomide¹⁴.

Place d'OPDIVO

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 du nivolumab.

La Commission considère que l'existence de ce sur risque potentiel justifie la mise en place du traitement par nivolumab dans le cadre des réunions de concertations pluridisciplinaires incluant des hématologues spécialisés dans la greffe de cellules souches.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

¹⁹ Référentiel SFH 2009

²⁰ DHAP (dexaméthasone, cisplatine, cytarabine), MINE (mitoguanazone, ifosfamide, vinorelbine, étoposide), ICE (ifosfamide, carboplatine, étoposide) ou IVA (ifosfamide, étoposide, doxorubicine)

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

010.1 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, suite à la prise de nivolumab.
- ▶ Il existe peu d'alternatives thérapeutiques médicamenteuses, aucune ne dispose d'une AMM. 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 :

Compte tenu de :

- la gravité du lymphome hodgkinien classique en rechute ou en progression après GCSA et un traitement par brentuximab vedotin,
- de l'incidence de la maladie estimée à environ 80 à 100 nouveaux patients par an,
- des données non comparatives disponibles qui montrent un taux de réponse objective proche de 70%,
- de l'absence de donnée comparative de mortalité et de qualité de vie,
- du besoin médical non couvert chez les patients en rechute après une GCSA et un traitement par brentuximab vedotin,

OPDIVO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par OPDIVO est 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.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- 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).

010.3 Population cible

La population cible d'OPDIVO dans le traitement des patients adultes ayant un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologues (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin est calculé comme suit :

- selon le rapport annuel de l'Agence de la biomédecine une autogreffe (GCSA) a été réalisée chez 3 023 patients en France de 2015 ²¹. Les données de prévalence ne sont pas disponibles.
- en 2014, l'agence de la biomédecine a estimé que dans 8,4% des cas la GCSA avait été réalisée pour un LH soit 254 patients par an²²,
- le LHc représente environ 95% des cas de LH, soit 242 patients,
- le pourcentage de patients susceptibles d'avoir une rechute de la maladie après GCSA est estimé à 50%²³, soit environ 120 patients par an
- dans le cadre de l'ATU de brentuximab vedotin, près des deux tiers des patients ont progressé ou rechuté (65,8% ; n=156/240)²⁴

Au final, la population cible incidente d'OPDIVO serait de 80 patients par an.

S'agissant des données de prévalence, le programme d'ATU nominatives octroyées par l'ANSM entre mars et septembre 2015 rapportent 103 patients traités.

Estimation/conclusion

Au total, la population cible d'OPDIVO serait au maximum de 100 patients par an.

²¹ <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/cellules/04-national/synthese.htm>

²² <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/cellules/04-national/synthese.htm>

²³ Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008; 326-33.

²⁴ Perrot A., Monjanel H., Bouabdallah R. et al. Impact of post-brentuximab vedotin consolidation on relapsed/refractory CD30+ Hodgkin lymphomas: a large retrospective study on 240 patients enrolled in the French Named-Patient Program. Haematologica. 2016; 101:466-473.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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 » et aux posologies de l'AMM.

► **Demandes de données**

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 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.

De plus, la Commission souhaite 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.

► **Autres demandes**

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.