



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
4 avril 2018

Date d'examen par la Commission : 7 février 2018

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 21 février 2018
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 4 avril 2018.*

pembrolizumab

KEYTRUDA 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 flacon de 15 ml (CIP : 34009 550 065 5 8)

KEYTRUDA 25 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 550 243 1 6)

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC	L01XC18 (antinéoplasique, anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV. »

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

SMR	Le SMR est <u>important</u> dans l'indication de l'AMM.
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 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 élevé qu'attendu, chez des patients recevant une allogreffe après un traitement par pembrolizumab, - du besoin médical important chez les patients en rechutes multiples ou réfractaires, la Commission considère que KEYTRUDA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (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, - ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV. 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).
ISP	KEYTRUDA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	En dépit du faible niveau de preuve des données fournies, KEYTRUDA est un traitement de recours chez les patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin, ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par brentuximab vedotin. En l'absence de données comparatives à l'autre anti-PD1, OPDIVO (nivolumab) dans leur indication commune (en échec à la greffe et au brentuximab vedotin), la place de KEYTRUDA vis-à-vis d'OPDIVO n'est pas connue après échec d'une greffe de cellules souches autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin. Les données préliminaires de tolérance sont insuffisantes pour hiérarchiser ces traitements. Comme pour OPDIVO, si la stratégie thérapeutique fait envisager une allogreffe, la prescription d'un anti-PD1 doit se faire au regard du nombre observé de réactions du greffon contre l'hôte, plus élevé chez l'ensemble des patients ayant reçu un anti-PD1, la Commission considère que l'existence de ce surrisque potentiel justifie que la mise en place du traitement par pembrolizumab soit décidée dans le cadre des réunions de concertations pluridisciplinaires incluant des hématologues spécialisés dans la greffe de cellules souches.
Recommandations	► Demandes de données La Commission regrette qu'aucune étude robuste comparant KEYTRUDA à la prise en charge habituelle reposant sur diverses chimiothérapies (cf paragraphe 06.1 Comparateurs) n'ait été réalisée. La Commission considère que les comparaisons indirectes fournies, à partir d'études non comparatives, ne sont pas susceptibles d'apporter de démonstration, avec un niveau de preuve satisfaisant, d'un apport thérapeutique ni de quantifier un éventuel gain. Dans ce contexte et au regard des incertitudes, tant en termes d'efficacité que de tolérance, la Commission souhaite obtenir des données comparatives robustes d'efficacité de KEYTRUDA 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, ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV. De plus, la Commission souhaite être destinataire des données de suivi de l'étude KEYNOTE-087.

► **Autre recommandation**

La Commission considère que la mise en place du traitement par pembrolizumab doit être discutée dans le cadre des réunions de concertations pluridisciplinaires incluant des hématologues spécialisés dans la greffe de cellules souches.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	- 17/07/2015 (procédure centralisée) : AMM initiale en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) puis extensions d'indications dans le : - 29/07/2016 : traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure (avis du 03/05/2017) - 27/01/2017 : traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK (avis du 17/05/2017) - 02/05/2017 : traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV (indication faisant l'objet du présent avis) - 24/08/2017 : traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (évaluation en cours par la Commission) - 24/08/2017 : traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine (évaluation en cours par la Commission). L'AMM est associée à un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I 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
Classification ATC	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC18 Pembrolizumab

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités KEYTRUDA sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans une nouvelle indication : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire :

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

Le pembrolizumab 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.

Depuis le 21 novembre 2016, nivolumab (OPDIVO) dispose d'une AMM dans une indication plus restreinte que celle de KEYTRUDA, uniquement après échec d'une greffe autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin. Cette indication a fait l'objet d'une évaluation par la Commission en date du 19/04/2017.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir KEYTRUDA.

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV.

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (voir rubrique 5.1).

KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés et expérimentés dans l'utilisation de traitements anticancéreux.

Posologie

KEYTRUDA doit être administré en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines.

La dose recommandée de KEYTRUDA est de :

- **200 mg dans** le CBNPC qui n'a pas été précédemment traité par chimiothérapie, **le LHc** ou le carcinome urothélial,
- 2 mg/kg dans le CBNPC précédemment traité par chimiothérapie ou dans le mélanome.

Les patients doivent être traités par KEYTRUDA jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Des réponses atypiques (c'est-à-dire une augmentation initiale et transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles lésions de petite taille durant les premiers mois, suivies d'une

régression de la tumeur) ont été observées. Chez les patients cliniquement stables présentant une progression initiale de la maladie, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression soit confirmée.

La sécurité de la ré-administration d'un traitement par pembrolizumab chez les patients ayant précédemment présenté une myocardite d'origine immunologique n'est pas connue.

KEYTRUDA doit être arrêté définitivement en cas d'effets indésirables de Grade 4 ou de Grade 3 récurrent, sauf indication contraire (cf. tableau 1 de la rubrique 4.2. du RCP).

En cas de toxicité hématologique de Grade 4, uniquement chez les patients atteints d'un LHc, KEYTRUDA doit être suspendu jusqu'à amélioration des effets indésirables au Grade 0-1.

Les patients traités par KEYTRUDA doivent avoir reçu la Carte de Signalement Patient et avoir été informés des risques de KEYTRUDA (voir également la notice). »

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 an 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 la nouvelle indication de KEYTRUDA.

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

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

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 comorbidités, 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 03 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.

En cas d'échec d'un traitement par brentuximab vedotin en post-GCSA, les recommandations de l'ESMO¹³ proposent des traitements palliatifs en monothérapie (gemcitabine et bendamustine). Dans la version actualisée des recommandations NCCN 2018¹⁴, plusieurs options de traitement sont citées :

- certaines hors AMM, la bendamustine, le lenalidomide, l'everolimus, avec des pourcentages de réponses globales inférieurs à 50% et des médianes de survie sans progression de l'ordre de 4 à 6 mois observés dans des études de faible niveau de preuve ;
- les anti-PD-L1 disposant d'une AMM (nivolumab et 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 ou en cas d'inéligibilité à une greffe et après échec d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), le besoin médical est partiellement couvert.

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. 20 décembre 2017

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

¹⁰ DHAP (dexaméthasone, cisplatine, cytarabine), MINE (mitoguanazone, 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 ;455-62

¹² Avis de la Commission du 3 mai 2017. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15701_ADCETRIS_PIC_EI_Avis3_modifiele09052017_CT15701.pdf [accédé le 16/01/2018]

¹³ Eichenauer D.A et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow up. Ann Oncol 2014 ;25 : 70-5

¹⁴ NCCN Clinical practice Guidelines in oncology. Hodgkin lymphoma. 20 décembre 2017

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Chez les patients en rechute ou réfractaires après une GCSA et échec d'un traitement par brentuximab vedotin ou chez ceux inéligibles à une greffe et après échec d'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).

Dans la mesure où l'AMM a validé l'indication de KEYTRUDA 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,

ADCETRIS (brentuximab vedotin) ne peut être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent de KEYTRUDA. Le retraitement par brentuximab vedotin ne peut s'envisager chez des patients en échec du brentuximab vedotin.

Depuis le 21 novembre 2016, nivolumab (OPDIVO) dispose d'une AMM dans une indication plus restreinte que celle de KEYTRUDA, uniquement après échec d'une greffe autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
OPDIVO Nivolumab Bristol-Myers Squibb	Oui	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 Extension d'indication AMM : 21/11/2016	19/04/2017	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 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).	Oui (Coll.)

*classe pharmaco-thérapeutique, EI : extension d'indication

Par ailleurs, dans l'avis relatif à OPDIVO en date du 19 avril 2017, la Commission a demandé des données complémentaires : « 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. »

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

A la date de réalisation de l'étude de phase II (KEYNOTE-087), dans la totalité de l'indication de KEYTRUDA, les comparateurs cliniquement pertinents sont les monochimiothérapies citées ci-dessus. De plus, depuis le 21/11/2016, OPDIVO est également un comparateur cliniquement pertinent disposant d'une AMM chez les patients en rechute ou réfractaire après une GCSA et échec d'un traitement par brentuximab vedotin.

Compte tenu d'un développement concomitant, on ne dispose pas de donnée comparative entre ces deux immunothérapies anti-PD1.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

➤ AMM à l'étranger :

Pays	AMM	
	Oui (date)/Non/Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
USA	Oui (14 mars 2017)	« KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL), or who have relapsed after 3 or more prior lines of therapy. This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials. »

Aux Etats-Unis, l'indication de KEYTRUDA est plus large, elle est notamment validée dans la population pédiatrique.

➤ Prise en charge à l'étranger :

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne Autriche Finlande Suède Grèce Luxembourg	Oui (mai 2017)	Dans le périmètre de l'indication AMM.
Belgique	Oui (juin 2017)	Dans le périmètre de l'indication AMM.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni des données cliniques issues de deux études :

- étude KEYNOTE-013 de phase Ib ayant évalué l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab chez des patients atteints d'hémopathies malignes, parmi lesquels une cohorte de 31 patients étaient atteints de LHc en rechute ou réfractaire, en échec ou inéligible à la GSCH et en échec d'un traitement par BV. La posologie administrée au cours de cette étude a été de 10 mg/kg de pembrolizumab toutes les deux semaines, ce qui ne correspond pas à la posologie de l'AMM. Par conséquent, cette étude ne sera pas détaillée dans ce document.
- étude KEYNOTE-087 de phase II, non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab chez 210 patients atteints de LHc réfractaires ou en rechute et répartis dans 3 cohortes :
 - o Cohorte 1 : patients en échec d'une greffe de cellules souches autologues (GCSA ou ASCT) puis de brentuximab vedotin (BV)
 - o Cohorte 2 : patients inéligibles à une GCSA (à la suite d'une chimiothérapie de rattrapage) et en échec de BV
 - o Cohorte 3 : patients en échec d'une GCSA et n'ayant pas reçu de BV après la greffe (mais pouvant recevoir du BV avant la greffe).

Par ailleurs, le laboratoire a présenté des données issues de comparaisons indirectes par modélisation (cf. rubrique « 8.1.3. Autres données »).

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude KEYNOTE-087

8.1.1.1 Méthode

Référence	Etude KEYNOTE-087 ¹⁵ de phase II, non comparative, multi-cohortes
Dates et lieux	L'étude a débuté le 24 juin 2015 et est actuellement toujours en cours. Le rapport final doit être fourni au 3 ^{ème} trimestre 2021. 51 centres dans 15 pays (Etats-Unis, Japon, France ¹⁶ , Israël, Espagne, Royaume-Uni, Italie, Russie, Australie, Allemagne, Grèce, Hongrie, Suède, Canada et Norvège).
Principaux critères d'inclusion	- âge supérieur à 18 ans - atteint d'un LHc réfractaire ou en rechute¹⁷, remplissant les critères d'inclusion d'une des 3 cohortes : - Cohorte 1 : réfractaire ou en rechute après une GCSA, et en échec ou en rechute après BV post-GCSA - Cohorte 2 : inéligible à une GCSA (en raison de l'absence d'obtention d'une réponse complète ou partielle après une chimiothérapie de rattrapage) et en échec ou rechute après BV. - Cohorte 3 : réfractaire ou en rechute après une GCSA et n'ayant pas reçu de BV post-GCSA ; les patients pouvaient en revanche avoir reçu BV avant la GCSA (comme première chimiothérapie ou comme traitement de rattrapage). Cette sous-population n'est pas validée par l'AMM de KEYTRUDA. - maladie mesurable définie comme au moins une lésion dont les deux diamètres soit mesurable (≥ 15 mm dans l'axe maximal et ≥ 10 mm dans l'axe court)

¹⁵ Chen R, Zinzani PL, Fanale MA et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2017 ; 35:2125-32

¹⁶ L'étude a inclus 4 centres français dont 25 patients.

¹⁷ Les patients étaient considérés comme :

- en rechute : en cas de progression de la maladie après la dernière ligne de traitement

- réfractaires : en cas d'incapacité d'atteindre une réponse complète ou partielle après la dernière ligne de traitement.

	- biopsie disponible pour l'analyse des biomarqueurs à l'inclusion et possibilité de biopsie à la semaine 12 - statut ECOG ≤ 1 - aucune dysfonction d'organe révélée par le bilan biologique (anomalies hématologique, rénale, hépatique ou de la coagulation) - test de grossesse négatif pour les femmes en âge de procréer - acceptation d'un moyen de contraception pour les patients en âge de procréer
Principaux critères de non inclusion	- participation à une étude clinique dans les 4 semaines précédant l'administration de la première dose du traitement étudié - diagnostic d'immunosuppression ou corticothérapie systémique ou autre traitement immunosuppresseur dans les 7 jours précédant l'administration de la première dose du traitement étudié - administration d'une chimiothérapie ou radiothérapie dans les 2 semaines avant l'administration de la première dose du traitement étudié ou présentant un événement indésirable non résolu du traitement précédemment administré - greffe allogénique de cellules souches dans les 5 ans précédant l'inclusion - autre pathologie maligne en progression ou nécessitant un traitement curatif - atteinte évolutive du système nerveux central - traitement antérieur par anti-PD1, anti-PD-L1, anti-CD37, anti-PD-L2 ou anti-CTLA4
Déroulement de l'étude et traitements administrés	Les patients ont tous été traités par pembrolizumab 200 mg par voie IV toutes les trois semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Les patients pouvaient être traités jusqu'à une période maximale de 24 mois. L'administration pouvait se faire dans les 3 jours avant ou après le jour fixé de chaque cycle. Tous les patients qui présentaient une réponse partielle ou qui avaient une maladie stable pouvaient rester sous traitement jusqu'à deux ans ou jusqu'à progression. Les réponses ont été évaluées par la réalisation d'un TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvien à l'inclusion puis toutes les 12 semaines et d'un TEP-TDM aux semaines 12 et 24 afin de confirmer la réponse complète ou la progression. <u>Interruption du traitement après atteinte de la réponse complète</u> : A la discrétion de l'investigateur, les patients qui atteignaient une réponse complète pouvaient envisager d'arrêter le pembrolizumab après avoir reçu un minimum de six mois de traitement avec au moins deux doses depuis confirmation de la réponse complète. En cas de progression documentée de la maladie par la suite, les patients pouvaient être retraités avec le pembrolizumab à la discrétion de l'investigateur si aucun traitement anticancéreux n'avait été administré depuis la dernière dose de pembrolizumab et s'ils répondaient aux critères d'inclusion/et de non inclusion de l'étude et que l'étude était en ouvert.
Critère de jugement principal	Taux de réponse globale défini comme le pourcentage de patients ayant une réponse complète ou une réponse partielle évalué par un comité de relecture indépendant (CRI) selon les critères IWG 2007 ¹⁸
Critères secondaires de jugement exploratoires	- Taux de réponse globale évalué par l'investigateur selon les critères de l'IWG¹⁸ - Taux de réponse complète défini comme le pourcentage de patients ayant une réponse complète¹⁸ - Survie sans progression définie comme le délai entre la date de première administration du traitement et la date de survenue d'un événement de progression de la maladie ou de décès¹⁸ - Durée de réponse définie comme le délai entre la date de première réponse à la progression de la maladie chez les patients atteignant au moins une réponse partielle¹⁸ - Survie globale définie comme le temps entre la date de première administration du traitement et la date de survenue du décès L'évaluation de la qualité de vie selon les échelles EORTC QLQ-C30 and EuroQoL EQ-5D a été un critère exploratoire de l'étude.

¹⁸ Les critères de jugement de réponse et de progression de la maladie sont basés sur les critères définis par l'IWG. Ils ont été évalués par le CRI et l'investigateur dans chaque cohorte. Le taux de réponse globale et le taux de réponse complète ont également été évalués selon la classification de Lugano (échelle d'évaluation à 5 points) par le CRI.

Calcul du nombre de sujets nécessaires	Afin de conclure à la supériorité du pembrolizumab par rapport à un taux de réponse globale théorique fixé de 20%, avec un risque alpha unilatéral de 0,025 et une puissance de 93%, 60 patients devaient être inclus dans chaque cohorte. L'hypothèse retenue était un taux de réponse globale obtenu avec le pembrolizumab d'au moins 40%.
Méthode d'estimation des critères de jugement	La survie sans progression et la survie globale ont été estimées par une méthode de Kaplan-Meier. La date de progression était considérée comme la première date à laquelle le comité de relecture indépendant avait constaté la progression. La durée de réponse n'a été estimée que chez les patients ayant eu une réponse complète ou partielle par une méthode de Kaplan-Meier. Les durées de réponse ont été censurées à la date de la dernière évaluation pour les patients n'ayant pas progressé et étant toujours en cours de suivi au moment de l'analyse. Les analyses principales des critères de jugements de l'efficacité ont été réalisées sur la population ASaT (<u>All-Subjects-as-Treated</u>) correspondant à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement. <u>Analyses en sous-groupes :</u> Des analyses du taux de réponse globale étaient notamment prévues : - pour chaque cohorte : selon l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la région, et le nombre de traitements antérieurs - pour les cohortes 1 et 3 seulement : selon le délai de rechute depuis la greffe (< 12 mois versus ≥ 12 mois). Une analyse supplémentaire, non pré-spécifiée au protocole, a été réalisée selon le statut réfractaire et/ou en rechute après au moins 3 lignes de traitement. Parmi les amendements au protocole, a été acté : le retrait de la possibilité d'avoir recours à la radiothérapie au cours de l'étude (21/12/2015)

8.1.1.2 Résultats

La cohorte 3 a inclus les patients réfractaires ou en rechute après une GCSA et n'ayant pas reçu de BV post-GCSA, ce qui ne correspond pas à l'indication validée par l'AMM de KEYTRUDA. Par conséquent, seuls les résultats issus des cohortes 1 et 2 seront présentés par la suite.

Parmi les 211 patients adultes inclus dans l'étude, un patient n'a pas reçu le traitement étudié. Au total, 210 patients ont été inclus dans la population ASaT (69 patients dans la cohorte 1, 81 dans la cohorte 2 et 60 dans la cohorte 3).

Une première analyse a été réalisée à l'issue d'un suivi médian de 7,1 mois (1^{ère} analyse en date du 27 juin 2016¹⁹) tandis qu'une seconde analyse portant uniquement sur les données d'efficacité a été réalisée à l'issue d'un suivi médian de 15,9 mois (2^{nde} analyse en date du 21 mars 2017²⁰) :

- A la date du 27 juin 2016 (1^{ère} analyse), après un suivi médian de 7,1 mois, 73% (50/69) des patients étaient encore sous traitement dans la cohorte 1 et 56% (45/81) dans la cohorte 2. Les causes principales d'arrêts de traitements ont été la progression de la maladie (10% dans la cohorte 1 et 17% dans la cohorte 2) et les événements indésirables (4% dans chaque cohorte). Parmi les 150 patients des deux cohortes, 5 ont interrompu le traitement pour obtention d'une réponse complète.
- A la date du 21 mars 2017 (2^{nde} analyse), après un suivi médian de 15,9 mois, 45% (31/69) des patients étaient encore sous traitement dans la cohorte 1 et 26% (21/81) dans la cohorte 2. Les causes principales d'arrêts de traitements ont été la progression de la maladie (respectivement 23% dans la cohorte 1 et 37% dans la cohorte 2), une réponse complète (respectivement 12% et 10%) et la survenue d'un événement indésirable

¹⁹ Rapport d'étude clinique daté du 22 septembre 2016

²⁰ Rapport actualisé d'évaluation de l'efficacité daté du 9 juin 2017

(respectivement 9% et 6%). Parmi les 150 patients des deux cohortes, 16 ont interrompu le traitement pour obtention d'une réponse complète.

► Caractéristiques des patients

La majorité des patients inclus était des hommes (52% dans la cohorte 1 et 53% dans la cohorte 2). L'âge médian était de 34 ans dans la cohorte 1 et 40 ans dans la cohorte 2. Le score ECOG était de 0 pour 42% des patients de la cohorte 1 et 54% des patients de la cohorte 2.

Le nombre médian de lignes de traitements antérieurs était de 4 dans les cohortes 1 (min- max : 2-12) et 2 (1-11).

Parmi les 81 patients de la cohorte 2 (inéligibles à une GCSA et en échec ou rechute après BV), les causes d'inéligibilité à la GCSA ont été : l'échec de la chimiothérapie de rattrapage (n=76, 94%), l'âge avancé et des comorbidités (n=4, 5%) et le refus de la GCSA (n=1, 1%).

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion par cohorte (population ASaT)

Caractéristiques	Cohorte 1 (N=69) Patients réfractaires ou en rechute après une GCSA, et en échec ou en rechute après BV post-GCSA n (%)	Cohorte 2 (N=81) Patients inéligibles à une GCSA et en échec ou rechute après BV n (%)
Sexe		
Hommes	36 (52,2)	43 (53,1)
Femmes	33 (47,8)	38 (46,9)
Age		
< 65 ans	69 (100)	66 (81,5)
≥ 65 ans	0	15 (18,5)
Médiane	34,0	40,0
Min-Max	19-64	20-76
Type de LHC		
Scléro-nodulaire	55 (79,7)	65 (80,2)
A cellularité mixte	9 (13,0)	10 (12,3)
Riche en lymphocytes	4 (5,8)	1 (1,2)
A déplétion lymphocytaire	0	4 (4,9)
Manquant	1 (1,4)	1 (1,2)
ECOG Performans status		
0	29 (42,0)	44 (54,3)
1	39 (56,5)	37 (45,7)
2	1 (1,4)	0
Présence d'adénopathies volumineuses (« bulky »)		
Oui	5 (7,2)	12 (14,8)
Non	64 (92,8)	69 (85,2)
Présence de symptômes B		
Oui	22 (31,9)	26 (32,1)
Non	47 (68,1)	55 (67,9)
Présence d'un envahissement médullaire		
Oui	3 (4,3)	5 (6,2)
Non	66 (95,7)	75 (92,6)
Manquant	0	1 (1,2)
Nombre de lignes de traitement antérieures reçues		
< 3	1 (1,4)	3 (3,7)
≥ 3	68 (98,6)	78 (96,3)
Statut de réfractaire à un traitement antérieur ou de rechute à ≥ 3 lignes de traitement		
Réfractaire ou en rechute après ≥ 3 lignes de traitement	69 (100,0)	81 (100,0)
Réfractaire primaire	15 (21,7)	33 (40,7)
En rechute ≥ 3 lignes de traitement	68 (98,6)	17 (21,0)
Nombre de lignes de traitement antérieures, médiane (min-max)	4 (2-12)	4 (1-11)
Antécédent de radiothérapie		
Oui	31 (44,9)	21 (25,9)
Non	38 (55,1)	60 (74,1)
Traitement antérieur par brentuximab		
Oui	69 (100)	81 (100)
Non	0	0

Délai de la rechute depuis l'échec de la greffe autologue de cellules souches		
≥ 12 mois	37 (53,6)	0
< 12 mois	32 (46,4)	0
Manquant	0	81 (100)
Médiane (mois, min-max)	12,6 (2,5-247,9)	NA

► Résultats d'efficacité

Critère de jugement principal : taux de réponse globale selon l'évaluation du comité de relecture indépendant

Première analyse (27 juin 2016) : à l'issue d'un suivi médian de 7,1 mois, les taux de réponse globale ont été de 72,5% dans la cohorte 1 et de 65,4% dans la cohorte 2.

Seconde analyse (21 mars 2017) : à l'issue d'un suivi médian de 15,9 mois, les taux de réponse globale ont été de 75,4% dans la cohorte 1 et de 66,7% dans la cohorte 2. (cf. tableau 2).

Tableau 2. Analyse du critère de jugement principal par le comité de relecture indépendant selon les critères IWG – Taux de réponse globale (population ASaT)

	Analyse du 27 juin 2016 (suivi médian de 7,1 mois)		Analyse du 21 mars 2017 (suivi médian de 15,9 mois)	
	Cohorte 1 (N=69) Patients réfractaires ou en rechute après une GCSA, et en échec ou en rechute après BV post-GCSA n (%)	Cohorte 2 (N=81) Patients inéligibles à une GCSA et en échec ou rechute après BV n (%)	Cohorte 1 (N=69) Patients réfractaires ou en rechute après une GCSA, et en échec ou en rechute après BV post-GCSA n (%)	Cohorte 2 (N=81) Patients inéligibles à une GCSA et en échec ou rechute après BV n (%)
Taux de réponse globale (RC+RP)	50 (72,5)	53 (65,4)	52 (75,4)	54 (66,7)
IC _{95%}	[60,4 ; 82,5]	[54,0 ; 75,7]	[63,5 ; 84,9]	[55,3 ; 76,8]
Réponse complète (RC)	15 (21,7)	18 (22,2)	19 (27,5)	20 (24,7)
Réponse partielle (RP)	35 (50,7)	35 (43,2)	33 (47,8)	34 (42,0)
Maladie stable	13 (18,8)	9 (11,1)	10 (14,5)	7 (8,6)
Progression de la maladie	3 (4,3)	17 (21,0)	5 (7,2)	18 (22,2)
Non évaluable ^a	3 (4,3)	2 (2,5)	2 (2,9)	2 (2,5)

^a Le manque d'information sur l'évaluation de la tumeur à l'inclusion ou en post-inclusion par le comité de revue a rendu inévaluable la réponse

Critères de jugement secondaires exploratoires

- Taux de réponse globale évalué par les investigateurs

A la première analyse du 27 juin 2016 (suivi médian de 7,1 mois), les taux de réponse globale ont été de 66,7% dans la cohorte 1 et 65,4 % dans la cohorte 2. Les taux de réponse globale dans chaque cohorte n'ont pas été fournis pour la seconde analyse.

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

A la première analyse (27/06/2016), la durée médiane de réponse n'a pas été atteinte dans les deux cohortes.

A la seconde analyse (21/03/2017), la durée médiane de réponse n'a pas été atteinte dans la cohorte 1 et a été de 11,1 mois [8,3 ; 14,5] dans la cohorte 2.

A noter que l'analyse de la durée de la réponse est à interpréter avec précaution du fait de la proportion importante de patients censurés (55,6% de patients censurés dans la cohorte 2).

- Survie sans progression (PFS)

A la première analyse (27/06/2016), la médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte dans aucune des cohortes.

A la seconde analyse (21/03/2017), la médiane de survie sans progression a été de 16,7 mois dans la cohorte 1 et de 11,1 mois dans la cohorte 2.

- Survie globale (OS)

Après un suivi médian de 15,9 mois, la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucune des cohortes.

Lors de la première analyse (27/06/2016), le taux de survie à 6 mois a été de 98,6% dans la cohorte 1 et de 100% dans la cohorte 2. Lors de la seconde analyse (au 21/03/2017), le taux de survie à 15 mois a été de 95,5% dans la cohorte 1 et 92,5% dans la cohorte 2.

Tableau 3. Analyse des critères de jugement secondaires exploratoires (population ASaT)

	Analyse du 27 juin 2016 (suivi médian de 7,1 mois)		Analyse du 21 mars 2017 (suivi médian de 15,9 mois)	
	Cohorte 1 (n=69) Patients réfractaires ou en rechute après une GCSA, et en échec ou en rechute après BV post-GCSA n (%)	Cohorte 2 (n=81) Patients inéligibles à une GCSA et en échec ou rechute après BV n (%)	Cohorte 1 (n=69) Patients réfractaires ou en rechute après une GCSA, et en échec ou en rechute après BV post-GCSA n (%)	Cohorte 2 (n=81) Patients inéligibles à une GCSA et en échec ou rechute après BV n (%)
Taux de réponse globale évalué par l'investigateur				
Taux de réponse globale (RC+RP) selon les critères IWG n (%) IC _{95%}	46 (66,7) [54,3 ; 77,6]	53 (65,4) [54,0 ; 75,7]	NE	NE
Autres critères secondaires évalués par le comité de relecture indépendant				
Taux de réponse globale selon les critères de Lugano n (%) IC _{95%}	NE	NE	57 (82,6) [71,6 ; 90,7]	54 (66,7) [55,3 ; 76,8]
Taux de réponse complète , n (%) IC _{95%} - selon les critères IWG	15 (21,7) [12,7% ; 33,3%]	18 (22,2) [13,7% ; 32,8%]	19 (27,5) [17,5% ; 39,6%]	20 (24,7) [15,8% ; 35,5%]
- selon les critères de Lugano	NE	NE	24 (34,8) [23,7 ; 47,2]	23 (28,4) [18,9 ; 39,5]
Médiane de survie sans progression (mois), IC _{95%}	NA [8,1 ; NA]	NA [7,3 ; NA]	16,7 [11,2 ; NA]	11,1 [7,6 ; 13,7]
Durée médiane de réponse (mois), IC _{95%}	NA [5,6 ; NA]	NA [NA ; NA]	NA [11,1 ; NA]	11,1 [8,3 ; 14,5]
Survie globale Patients décédés, n (%) Médiane de survie globale (mois)	1 (1,4) NA [NA ; NA]	1 (1,2) NA [NA ; NA]	3 (4,3) NA [NA ; NA]	5 (6,2) NA [NA ; NA]

NA : non atteinte ; NE : non évalué

Autres analyses exploratoires

Parmi les analyses en sous-groupes

A la première analyse du 27 juin 2016 (suivi médian de 7,1 mois), les taux de réponse globale évalués par le comité de relecture indépendant (population ASaT) selon le délai de la rechute depuis l'échec de la greffe autologue de cellules souches (cohorte 1) ont été :

- < 12 mois : 71,9% ; IC_{95%} [53,3 ; 86,3]
- ≥ 12 mois : 73,0% ; IC_{95%} [55,9 ; 86,2]

Analyse intra-patient

Le laboratoire cite également dans son dossier une analyse exploratoire intra-patient visant à mettre en perspective des taux de réponse obtenus avec le précédent traitement systémique et avec le pembrolizumab pour chacun des patients de l'étude. La comparaison du pembrolizumab à ces données intra-individuelles antérieures à l'administration du traitement à l'étude ne permet pas une évaluation de la quantité de l'effet pembrolizumab dans l'indication évaluée (au stade de la

récidive ou au stade réfractaire). En conséquence, elle ne saurait être prise en compte par la Commission.

8.1.2 Données de qualité de vie

Compte tenu du caractère non comparatif de l'étude, les données disponibles ne permettent pas de retenir une quelconque conclusion sur l'évaluation de la qualité de vie.

8.1.3 Autres données

En l'absence de données issues d'études comparatives, le laboratoire a fourni le rapport d'une méta-analyse en réseau²¹ qui comporte :

- une revue systématique de la littérature afin d'identifier les études cliniques réalisées chez les patients atteints de LHC en rechute ou réfractaire, préalable indispensable aux comparaisons indirectes ;
- des comparaisons indirectes pembrolizumab versus des études non comparatives.

Théoriquement, les objectifs attendus d'une revue de la littérature sont doubles :

- recherche des études cliniques de nature pronostique dont le but est l'identification de facteurs pronostiques de la maladie ;
- recherche des études cliniques (comparatives et non comparatives) ayant étudié le devenir des patients sous un ou plusieurs traitements.

Suite à l'analyse de ce rapport, il convient de souligner les critiques suivantes de la revue de la littérature fournie :

- l'identification a priori de facteurs pronostiques de la maladie n'a pas été réalisée alors qu'il s'agit d'un prérequis avant d'envisager la réalisation de comparaisons indirectes avec une approche basée sur un modèle de régression (*Outcome Regression Approach - ORA*) ; la prise en compte de la totalité des facteurs de confusion est indispensable pour l'obtention d'un résultat non biaisé et une discussion argumentée aurait également dû s'attacher à démontrer qu'il est peu probable qu'existent d'autres facteurs de confusion (facteurs pronostiques) mal/non connus à ce jour.
- la recherche des études cliniques n'est pas pertinente dans la mesure où :
 - les études en cours n'ont pas été répertoriées ;
 - les communications des congrès nationaux et internationaux n'ont pas été recherchées ;
 - les centres d'expertise/investigateurs/sociétés savantes spécialisés dans le domaine d'intérêt, au minimum au niveau national, n'ont pas été sollicités.

Etant donné le caractère « monobras » des études disponibles, les comparaisons indirectes ont été réalisées après construction d'un modèle prédictif de survie sans progression à partir des données des patients traités par pembrolizumab dans l'étude KEYNOTE-087. Suite à une revue de la littérature, 38 études non comparatives et 2 études observationnelles ont été recensées par le laboratoire. Parmi ces études, seules deux ont été retenues en raison du profil des patients s'approchant de ceux de l'étude KEYNOTE-087 évaluant le pembrolizumab :

- une étude clinique (CheckMate 205 - nivolumab) portant sur 80 patients ayant des antécédents de traitements similaires à ceux des patients de la cohorte 1 (N=69) de l'étude KEYNOTE-087 ;
- une étude observationnelle²², rétrospective, monocentrique avec des données « résumées » concernant 100 patients traités par meilleurs soins de support après échec du brentuximab vedotin après un traitement de rattrapage pouvant correspondre aux profils des patients des cohortes 1 ou 2 de l'étude KEYNOTE-087.

²¹ Network meta-analysis of pembrolizumab for the treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin's lymphoma, prepared by Analysis Group for Merck and Co, February, 2017, version 4

²² 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 Jul ; 27(7) :1317-23.

Concernant la réalisation des comparaisons indirectes, les réserves suivantes sont émises :

- la qualité des études (même s'il ne s'agit pas ici d'études comparatives) n'a pas été analysée de façon détaillée dans le rapport, en particulier le degré de complétude (le pourcentage de données manquantes) et/ou comment la gestion ou le remplacement de ce type de données ont été effectués ;
- parmi les facteurs pronostiques considérés par le laboratoire (tels que le score International Prognostic Score²³), seuls l'âge, le score ECOG et la présence de symptômes B ont été pris en compte dans le modèle de régression pour la comparaison indirecte entre nivolumab et pembrolizumab. Les données sur d'autres facteurs pronostiques pertinents (tels que le nombre de ganglions atteints, l'existence d'adénopathies volumineuses et le délai de rechute) ne sont pas disponibles ;
- faute de donnée sur la survie globale, critère cliniquement plus pertinent à ce stade avancé de la maladie, les résultats n'ont concerné que la survie sans progression ;
- aucune mise en perspective des données de tolérance n'a été considérée.

Au total, compte-tenu des limites méthodologiques majeures, ces données ne sont pas susceptibles de permettre de quantifier l'apport de KEYTRUDA par rapport à la prise en charge actuelle.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues de l'étude KEYNOTE-087

Les données de tolérance fournies par le laboratoire sont issues de la première analyse en date du 27 juin 2016 avec un suivi médian de 7,1 mois. Les données de tolérance avec un suivi médian de 15,9 mois (correspondant à l'analyse en date du 21 mars 2017) ont été fournies en réponse à la demande de la HAS (cf. tableau 4).

Tableau 4. Résumé des données de tolérance

	Analyse du 27 juin 2016 (suivi médian de 7,1 mois)		Analyse du 21 mars 2017 (suivi médian de 15,9 mois)	
	Cohorte 1 (n=69) Patients réfractaires ou en rechute après une GCSA, et en échec ou en rechute après BV post-GCSA n (%)	Cohorte 2 (n=81) Patients inéligibles à une GCSA et en échec ou rechute après BV n (%)	Cohorte 1 (n=69) Patients réfractaires ou en rechute après une GCSA, et en échec ou en rechute après BV post-GCSA n (%)	Cohorte 2 (n=81) Patients inéligibles à une GCSA et en échec ou rechute après BV n (%)
Arrêts de traitement pour événement indésirable (EI)				
pourcentage	4,3	3,7	10,1	6,2
EI le plus fréquent :				
- pneumopathie inflammatoire	0	2,5	1,4	2,5
Evénements indésirables				
pourcentage	97,1	97,5	98,6	98,8
les plus fréquents ont été :				
- pyrexie	29,0	22,2	36,2	23,5
- toux	20,3	24,7	24,6	25,9
- fatigue	13,0	19,8	20,3	21,0
- diarrhée	20,3	11,1	27,5	14,8
- nausée	15,9	8,6	21,7	13,6
- vomissements	14,5	8,6	20,3	11,1
- infections des voies respiratoires supérieures	18,8	3,7	30,4	6,2

²³ Le score IPS est évalué selon 7 composantes que sont : le sexe, l'âge, le stade d'Ann Arbor, une leucocytose, l'albuminémie, l'hémoglobininémie et une lymphocytopénie

- hypothyroïdie	10,1	11,1	10,1	14,8
Événements indésirables de grades ≥ 3				
pourcentage	23,2	22,2	29,0	27,2
Les plus fréquents ont été :				
- anémie	5,8	1,2	5,8	3,7
- neutropénie	1,4	2,5	4,3	3,7
- diarrhée	2,9	2,2	2,9	1,2
- thrombopénie	1,4	1,2	0	3,7
Événements indésirables graves dans les 90 jours après l'arrêt du pembrolizumab				
pourcentage	10,1	12,3	17,4	18,5
les plus fréquents ont été :				
- pneumonie	1,4	1,2	2,9	1,2
- zona	0	2,5	0	2,5
- pyrexie	0	1,2	0	1,2
- pneumopathie inflammatoire	0	1,2	1,4	1,2

A la date du 27 juin 2016, parmi les EI d'intérêts particuliers observés au cours de cette étude, des EI potentiellement liés à l'immunité²⁴ ont été rapportés chez 24,6% des patients ; 22% des EI étaient liés au traitement et 2,7% (n=4) étaient de grade ≥ 3. Les EI les plus fréquents ont été : des réactions liées à la perfusion chez 7,3% des patients dont 6,7% liées au traitement, une hypothyroïdie chez 10,7% des patients et une pneumopathie inflammatoire chez 2% des patients.

Parmi les 210 patients de l'étude (cohorte 1, 2 et 3 incluses) et dans les 90 jours ayant suivi la dernière dose de pembrolizumab, 3% des patients (n=6) ont bénéficié d'une greffe allogénique de cellules souches après l'arrêt du pembrolizumab. Une réaction du greffon contre l'hôte a été rapportée et celle-ci a entraîné le décès du patient environ 3 mois après la greffe (correspondant à environ 4 mois après la dernière prise de pembrolizumab) dans la cohorte 3, cohorte ne correspondant pas à l'AMM. Le décès n'a pas été considéré comme étant lié au pembrolizumab. Les cinq patients restants étaient vivants au cours du suivi de 0,03 mois à environ 8 mois post-allogreffe de cellule-souches. Il est à noter que deux patients ayant reçu une greffe allogénique dans les 2 mois après la date limite de suivi de tolérance n'ont pas eu de contact de suivi post-greffe.

A cet égard, l'EPAR²⁵ a rapporté parmi les 23 patients traités (issus de l'étude KEYNOTE-087 et KEYNOTE-013) par pembrolizumab et ayant reçu une allogreffe de CSH, des complications de type réactions du greffon contre l'hôte chez 6 patients (soit 26%). Il a été conclu à l'augmentation du risque de complications sévères de la greffe de cellules souches allogénique chez les patients préalablement traités par pembrolizumab comme nouveau signal de tolérance identifié et a été considéré comme nécessaire la mise à disposition des données de tolérance à long terme en particulier au regard du risque reconnu d'exacerbation de réactions du greffon contre l'hôte. Dans le rapport actualisé de tolérance (analyse du 21/03/2017), un cas de GVH dans la cohorte 2 a été rapporté.

Dans la cohorte 2, un patient est décédé dans les 90 jours après la dernière prise de pembrolizumab à la suite d'un choc septique et un autre suite à une infection.

8.2.2 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Pembrolizumab est le plus fréquemment associé à des effets indésirables d'origine immunologique. La plupart d'entre eux, y compris les réactions sévères, se sont résolus après initiation d'un traitement médical approprié ou arrêt de pembrolizumab (voir « Description d'une sélection d'effets indésirables » ci-dessous).

²⁴ Les EI potentiellement liés à l'immunité étaient défini comme des EI d'étiologie inconnue associés à l'exposition à un médicament et cohérent avec un phénomène immunitaire.

²⁵ EPAR relatif à KEYTRUDA, en date du 23 mars 2017

La sécurité de pembrolizumab a été évaluée dans des essais cliniques chez 3 830 patients atteints d'un mélanome, d'un CBNPC, d'un LHC ou d'un carcinome urothélial avancés avec quatre doses (2 mg/kg toutes les 3 semaines, 200 mg toutes les 3 semaines ou 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines). Dans cette population de patients, les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) avec pembrolizumab étaient : fatigue (21 %), prurit (16 %), rash (13 %), diarrhée (12 %) et nausée (10 %). La majorité des effets indésirables rapportés étaient d'une sévérité de Grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus graves étaient des effets indésirables d'origine immunologique et des réactions sévères liées à la perfusion (voir rubrique 4.4)

[...]

Complications d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique dans le lymphome de Hodgkin classique

Parmi les 23 patients atteints d'un LHC ayant reçu une GCSH allogénique après un traitement par pembrolizumab, 6 patients (26 %) ont développé une GVH, dont une d'issue fatale, et 2 patients (9 %) ont développé une MVO hépatique sévère après utilisation d'un conditionnement d'intensité réduite, dont une d'issue fatale. Les 23 patients ont eu un suivi médian de 5,1 mois (de 0 à 26,2 mois) après la GCSH allogénique.

[...]

Des cas de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) et de maladie veino-occlusive (MVO) hépatique ont été observés chez des patients ayant reçu une GCSH allogénique après une exposition antérieure au pembrolizumab. Jusqu'à la mise à disposition de nouvelles données, une évaluation attentive des bénéfices potentiels d'une GCSH et d'une possible augmentation du risque de complications liées à la greffe doit être effectuée au cas par cas (voir rubrique 4.8 du RCP).»

8.2.3 Données issues du PSUR

Le laboratoire a soumis le PSUR couvrant la période du 4 septembre 2016 au 3 mars 2017.

Environ 21 957 patients-années ont été exposés au pembrolizumab depuis le début de sa commercialisation.

Au cours de la période couverte par le PSUR :

- le risque important identifié de réaction à la perfusion a été caractérisé afin de décrire l'hypersensibilité et l'anaphylaxie. De même, le risque de réactions cutanées sévères a été caractérisé en incluant des cas de syndrome de Stevens-Johnson Syndrome (SJS) et de nécrolyse épidermique toxique. La rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP a été actualisée.
- deux nouveaux risques ont été identifiés « myocardite » et « rejet de greffe d'organe solide après traitement par pembrolizumab chez les patients greffés ». La rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP a été également actualisée et les risques importants identifiés de myocardite et de rejet de greffe d'organe ont été ajoutés au PGR.

8.2.4 Données issues du plan de gestion des risques (PGR) (version 14.1 du 10 novembre 2017)

La spécialité KEYTRUDA fait l'objet d'un plan de gestion des risques définissant les risques liés à l'utilisation du pembrolizumab. Depuis la dernière évaluation par la Commission, trois nouveaux risques ont été identifiés et figurent en gras dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5. Résumé des risques liés à l'utilisation du pembrolizumab

Risques importants identifiés	- Effets indésirables d'origine immunologique (pneumopathie inflammatoire, colite, hépatite, néphrite, endocrinopathie incluant hypophysite (y compris hypopituitarisme et insuffisance surrénalienne secondaire), troubles de la thyroïde (hypothyroïdie, hyperthyroïdie et thyroïdite) et diabète de type 1, uvéite, myosite, myocardite, pancréatite, réaction cutanée sévère (y compris syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de nécrolyse épidermique toxique (NET), syndrome de Guillain-Barré, rejet de greffe d'organe solide après traitement par pembrolizumab chez les patients greffés ; - Réactions liées à la perfusion.
-------------------------------	--

Risques potentiels importants	- Perforation gastro-intestinale consécutive à une colite ; - Risque de complications sévères d'une greffe allogénique de cellules souches chez les patients ayant reçu préalablement pembrolizumab pour des hémopathies malignes - Immunogénicité
Information manquante	- Tolérance chez les patients avec insuffisance hépatique modérée ou sévère ; - Tolérance chez les patients avec insuffisance rénale sévère ; - Tolérance chez les patients avec maladie auto-immune systémique active ; - Tolérance chez les patients infectés par le VIH, le virus de l'hépatite B ou C ; - Tolérance en pédiatrie ; - Effets sur la reproduction et l'allaitement ; - Tolérance à long terme ; - Tolérance chez les patients d'origine ethniques diverses ; - Interactions pharmacodynamiques potentielles avec les immunosuppresseurs systémiques ; - Tolérance chez les patients avec antécédents d'hypersensibilité à un autre anticorps monoclonal ; - Tolérance chez les patients avec antécédents d'effet indésirable de grade 3 d'origine immunologique avec l'ipilimumab nécessitant l'utilisation de corticoïdes pour une durée > 12 semaines, ou d'effet indésirable menaçant le pronostic vital avec l'ipilimumab ou effet indésirable avec ipilimumab en cours.

08.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription de l'extension d'indication de KEYTRUDA repose sur les données de 2 des 3 cohortes d'une étude de phase II non comparative (KEYNOTE-087) :

- cohorte 1 (n=69) : patients réfractaires ou en rechute après une greffe de cellules souches autologues (GCSA) et en échec ou en rechute après brentuximab-vedotin post-GCSA. Les hommes représentaient 52% des patients et l'âge médian était de 34 ans. Le score ECOG était de 0 pour 42% des patients et ils avaient reçu 4 lignes de traitement antérieur en médiane. Le taux de réponse globale selon l'évaluation par le comité de relecture indépendant selon les critères IWG a été de 72,5% avec un suivi médian de 7,1 mois et de 75,4% lors d'une analyse actualisée (avec un suivi médian de 15,9 mois).

- cohorte 2 (n=81) : patients inéligibles à une GCSA (majoritairement en raison de l'absence d'obtention d'une réponse complète ou partielle après une chimiothérapie de rattrapage) et en échec ou rechute après BV. Les hommes représentaient 53% des patients et l'âge médian était de 40 ans. Le score ECOG était de 0 pour 54% des patients et ils avaient reçu 4 lignes de traitement antérieur en médiane. Le taux de réponse globale selon l'évaluation par le comité de relecture indépendant selon les critères IWG a été de 65,4% avec un suivi médian de 7,1 mois et de 66,7% lors d'une analyse actualisée (avec un suivi médian de 15,9 mois).

Dans cette cohorte, conformément aux critères d'inclusion, les patients étaient inéligibles à la GCSA majoritairement (94%) en raison de l'échec de la chimiothérapie de rattrapage (5% en raison d'un âge avancé et des comorbidités et 1% pour refus de la GCSA). Par conséquent, les données cliniques sur l'utilisation du pembrolizumab chez les patients inéligibles à une GCS autologue pour d'autres raisons que l'échec à la chimiothérapie de rattrapage sont encore plus limitées (voir rubrique 5.1 du RCP).

Compte-tenu des limites méthodologiques majeures, les comparaisons indirectes d'essais non comparatifs restent en grande partie exploratoires et ne sont pas susceptibles de permettre de quantifier l'apport de KEYTRUDA par rapport à la prise en charge actuelle.

Les données de tolérance fournies par le laboratoire sont issues de la première analyse à la date du 27 juin 2016 avec un suivi médian de 7,1 mois.

Le pourcentage d'arrêt de traitement pour événements indésirables a été de 4%. A court terme, les événements indésirables (EI) les plus fréquents ont été : une pyrexie (25,3%), la toux (22,6%), la fatigue (16,6%), une diarrhée (15,3%) et la nausée (12%).

Les EI de grades ≥ 3 ont été répertoriés chez 22,6% des patients. Les plus fréquents ont été : une anémie (n=5 patients), une neutropénie (n=3 patients), une diarrhée (n=3 patients) et une thrombopénie (n=2 patients).

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave dans les 90 jours après l'arrêt du pembrolizumab a été de 11,3%. Les EI graves les plus fréquents ont été une pneumonie (n=2 patients), un zona (n=2 patients), une pyrexie et une pneumopathie inflammatoire (n= 1 patients pour ces deux derniers EI).

Le RCP rapporte un total de 23 patients atteints d'un LHC ayant reçu une GCSH allogénique après un traitement par pembrolizumab, parmi lesquels 6 patients (26%) ont développé une GVH, dont une d'issue fatale, et 2 patients (9%) ont développé une MVO hépatique sévère après utilisation d'un conditionnement d'intensité réduite, dont une d'issue fatale. Les 23 patients ont eu un suivi médian de 5,1 mois (de 0 à 26,2 mois) après la GCSH allogénique. A cet égard, il a été conclu, dans l'EPAR²⁶, à l'augmentation du risque de complications sévères de la greffe de cellules souches allogénique chez les patients préalablement traités par pembrolizumab comme nouveau signal de tolérance identifié et a été considéré comme nécessaire la mise à disposition des données de tolérance à long-terme en particulier au regard du risque d'exacerbation de réactions du greffon contre l'hôte.

En réponse à la demande de la HAS, le laboratoire a fourni des données actualisées avec un suivi médian de 15,9 mois dont le profil de tolérance est similaire à celui décrit lors de la première analyse.

Discussion

Malgré l'absence de traitement standard préconisé à un stade avancé de la maladie chez des patients en rechutes multiples ou réfractaires, la Commission regrette qu'aucune étude comparative à la prise en charge habituelle reposant sur diverses chimiothérapies (cf paragraphe 06.1 Comparateurs) n'ait été réalisée. En effet, compte tenu des données d'efficacité issues d'une phase II, non comparative, toujours en cours, montrant des taux de réponse globale de l'ordre de 75% chez les patients en échec à la greffe (cohorte 1) ou de 67% chez les patients inéligibles à la greffe (cohorte 2), et en échec d'un traitement par brentuximab vedotin ainsi qu'une médiane de survie sans progression de 16,7 mois dans la cohorte 1 et de 11,1 mois dans la cohorte 2, avec un suivi médian de 15,9 mois, KEYTRUDA pourrait avoir un impact sur la morbidité. Néanmoins, en l'absence d'étude comparative, l'impact sur la mortalité et sur la qualité de vie n'est pas et ne pourra pas être démontré avec un niveau de preuve optimal. Des incertitudes existent également concernant le profil de tolérance, les données étant disponibles uniquement à court terme (suivi médian de 15,9 mois). En conséquence, faute d'étude comparative et en l'état actuel des données préliminaires d'efficacité et de tolérance, KEYTRUDA n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical identifié.

08.4 Programme d'études

Dans l'indication évaluée dans le présent avis, après échec du BV, aucune étude de phase III n'est prévue.

Par ailleurs, une étude de phase III est en cours pour évaluer le pembrolizumab à un stade moins avancé que celui actuellement validé par l'AMM, c'est-à-dire après échec du brentuximab vedotin.

Il s'agit de l'étude de phase III (KEYNOTE-204), randomisée en ouvert comparant pembrolizumab au brentuximab vedotin chez des patients atteints d'un lymphome hodgkinien classique en rechute ou réfractaire après échec d'une GCSA ou chez les patients inéligibles à une GCSA ayant reçu au moins deux traitements antérieurs. Les premiers résultats de cette étude sont prévus au 30 décembre 2018²⁷ et le rapport final est attendu au 2^{ème} trimestre 2021.

²⁶ EPAR relatif à KEYTRUDA, en date du 23 mars 2017

²⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02684292?term=pembrolizumab&type=Intr&cond=hodgkin&phase=2&rank=1> [accédé le 19/01/2018]

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 IVA²⁸) suivie 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 autogreffe est observée, un traitement par brentuximab vedotin est recommandé.

Récemment, une extension d'indication d'ADCETRIS en date du 03/05/2017 valide son utilisation en prévention, en tant que traitement de consolidation post-greffe chez les adultes ayant un risque accru de récurrence ou de progression¹².

Dans la version actualisée des recommandations NCCN 2018¹⁴, plusieurs options de traitements ultérieurs sont citées en cas de LHc en rechutes multiples ou réfractaire :

- certaines hors AMM, la bendamustine, le lenalidomide, l'everolimus, avec des pourcentages de réponses globales inférieurs à 50% et des médianes de survie sans progression de l'ordre de 4 à 6 mois, observés dans des études de faible niveau de preuve ;
- les anti-PD-L1 disposant d'une AMM (nivolumab et pembrolizumab).

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

Sur la base d'une étude de phase II non comparative, OPDIVO a récemment obtenu une extension d'indication AMM (21/11/2016) 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. A ce stade de la maladie, la Commission de la Transparence, dans son avis du 19/04/2017²⁹, a considéré que cette option de traitement constituait « un traitement de recours ».

Place de KEYTRUDA dans la stratégie thérapeutique.

En dépit du faible niveau de preuve des données fournies, KEYTRUDA est un traitement de recours chez les patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin, ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par brentuximab vedotin.

En l'absence de données comparatives à l'autre anti-PD1, OPDIVO (nivolumab) dans leur indication commune (en échec à la greffe et au brentuximab vedotin), la place de KEYTRUDA vis-à-vis d'OPDIVO n'est pas connue après échec d'une greffe de cellules souches autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin. Les données préliminaires de tolérance sont insuffisantes pour hiérarchiser ces traitements.

Comme pour OPDIVO, si la stratégie thérapeutique fait envisager une allogreffe, la prescription d'un anti-PD1 doit se faire au regard du nombre observé de réactions du greffon contre l'hôte, plus élevé chez l'ensemble des patients ayant reçu un anti-PD1, la

²⁸ DHAP (dexaméthasone, cisplatine, cytarabine), MINE (mitoguanazone, ifosfamide, vinorelbine, étoposide), ICE (ifosfamide, carboplatine, étoposide) ou IVA (ifosfamide, étoposide, doxorubicine)

²⁹ Avis de la Commission du 19 avril 2017. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15891_OPDIVO_PIC_EI_LHC_Avis3_CT15891.pdf [accédé le 16/01/2018]

Commission considère que l'existence de ce surrisque potentiel justifie que la mise en place du traitement par pembrolizumab soit décidée dans le cadre des réunions de concertations pluridisciplinaires incluant des hématologues spécialisés dans la greffe de cellules souches.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- Le lymphome hodgkinien classique en rechute ou réfractaire est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- KEYTRUDA entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important à court terme. Il reste à déterminer à plus long terme et doit être mis en regard d'une possible augmentation du risque de complications liées à l'allogreffe, suite à l'administration de pembrolizumab.
- Il existe des alternatives médicamenteuses.
- Il s'agit d'un traitement de 4^{ème} ligne et plus, après échec d'une greffe de cellules souches 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.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
 - son incidence,
 - du besoin médical partiellement couvert dans les situations de recours, après échec d'une greffe de cellules souches autologue ou en cas d'inéligibilité à une greffe, et après échec d'un traitement par brentuximab vedotin,
 - des données préliminaires, non comparatives qui montrent un taux de réponse globale de 75% chez les patients en échec à la GCSA et après traitement par brentuximab vedotin et de 67% chez les patients inéligibles à la greffe avec un suivi médian de 15,9 mois, avec des incertitudes sur le profil de tolérance,
 - de l'absence de donnée comparative de mortalité et de qualité de vie,
 - de l'absence de démonstration d'un impact sur l'organisation des soins,
- KEYTRUDA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KEYTRUDA est **important** dans l'indication de l'AMM « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV ».

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 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 élevé qu'attendu, chez des patients recevant une allogreffe après un traitement par pembrolizumab,
 - du besoin médical important chez les patients en rechutes multiples ou réfractaires,
- la Commission considère que KEYTRUDA 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 échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), comme OPDIVO,
 - ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV.
- 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).

010.3 Population cible

La population cible de KEYTRUDA dans le traitement des patients adultes ayant un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches autologues (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin est approchée comme suit, en l'absence de données de prévalence :

- selon le rapport annuel de l'Agence de la Biomédecine une autogreffe (GCSA) a été réalisée chez 3 043 patients en France en 2016³⁰,
- en 2014, l'agence de la biomédecine a estimé que dans 8,4% des cas la GCSA avait été réalisée pour un LH soit 256 patients par an³¹,
- d'après les données d'Orphanet, le LHc représente environ 95% des cas de LH soit 244 patients³²,
- d'après la littérature, le pourcentage de patients susceptibles d'avoir une rechute de la maladie après GCSA est estimé à 50%³³, soit environ 122 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)³⁴,

Ainsi, la population cible incidente de KEYTRUDA chez les patients en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches autologues (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin serait environ de 80 patients par an.

La population-cible de KEYTRUDA dans le traitement des patients adultes ayant un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par brentuximab vedotin est approchée comme suit, en l'absence de données de prévalence :

- selon le rapport annuel de l'Agence de la Biomédecine une autogreffe (GCSA) a été réalisée chez 3043 patients en France en 2016³⁰. 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 256 patients par an³¹,
- d'après les données d'Orphanet, le LHc représente environ 95% des cas de LH soit 244 patients,

³⁰ <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/cellules/04-national/synthese.htm>

³¹ Haute Autorité de Santé – Avis OPDIVO du 19 avril 2017 – Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15891_OPDIVO_PIC_EI_LHC_Avis3_CT15891.pdf

³² Site orphanet. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=391 [accédé le 12/02/2018]

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

³⁴ 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.

- 70% des patients sont répondeurs à une chimiothérapie de rattrapage et seront éligibles à une greffe autogreffe de cellules souches hématopoïétiques soit par déduction 30% seraient inéligibles à la greffe³⁵ (105 cas),
- dans le cadre de l'ATU de brentuximab vedotin, près des deux tiers des patients ont progressé ou rechuté (65,8% ; n=156/240)³⁶

Ainsi, la population cible incidente de KEYTRUDA chez les patients en rechute ou réfractaire inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par brentuximab vedotin serait environ de 70 patients par an.

Sur ces bases, la population cible incidente de KEYTRUDA serait d'environ 150 patients par an.

Par ailleurs, à titre informatif, dans la mesure où l'indication de l'AMM de KEYTRUDA dans le lymphome de Hodgkin classique (LHc) est validée après échec du traitement par brentuximab vedotin (ADCETRIS), une requête à partir des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) a été réalisée par la HAS afin d'identifier le nombre de patients hospitalisés pour un diagnostic de LHc et ayant été traités par ADCETRIS (brentuximab vedotin) sur l'année 2016. Un total de 223 patients a été répertorié sur cette année. Les données du PMSI ne permettent pas de préciser la part des patients ayant reçu ADCETRIS dans le cadre de ses indications AMM dans le traitement du lymphome hodgkinien CD30 positif récidivant ou réfractaire chez l'adulte, soit après greffe autologue de cellules souches soit après au moins deux traitements antérieurs quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV » et aux posologies de l'AMM.

► Demandes de données

La Commission regrette qu'aucune étude robuste comparant KEYTRUDA à la prise en charge habituelle reposant sur diverses chimiothérapies (cf paragraphe 06.1 Comparateurs) n'ait été réalisée. La Commission considère que les comparaisons indirectes fournies, à partir d'études non comparatives, ne sont pas susceptibles d'apporter de démonstration, avec un niveau de preuve satisfaisant, d'un apport thérapeutique ni de quantifier un éventuel gain.

Dans ce contexte et au regard des incertitudes, tant en termes d'efficacité que de tolérance, la Commission souhaite obtenir des données comparatives robustes d'efficacité de KEYTRUDA 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, ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV.

De plus, la Commission souhaite être destinataire des données de suivi de l'étude KEYNOTE-087.

► Autre recommandation

La Commission considère que la mise en place du traitement par pembrolizumab doit être discutée dans le cadre des réunions de concertations pluridisciplinaires incluant des hématologues spécialisés dans la greffe de cellules souches.

³⁵ Avis de la Commission du 6 mars 2013. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/adcetris_ins_avis2_ct12643.pdf [accédé le 16/01/2018]

³⁶ 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.