

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

OPDIVO (nivolumab), anticorps anti-PD1

Pas d'avantage clinique démontré, dans le lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches hématopoïétiques autologue et un traitement par brentuximab vedotin, par rapport à la stratégie actuelle

L'essentiel

- ▶ OPDIVO a désormais l'AMM dans le traitement des adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches hématopoïétiques autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin (ADCETRIS).
- ▶ Son efficacité a été établie à partir d'une étude non comparative montrant l'obtention de taux de réponse objective élevés (proche de 70%).
- ▶ Des réactions aiguës du greffon contre l'hôte et des décès liés à la transplantation ont été observés, plus fréquemment qu'attendu, chez des patients recevant une allogreffe après un traitement par nivolumab. 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.

Indications préexistantes*

OPDIVO a aussi l'AMM dans le traitement du mélanome, du cancer bronchique non à petites cellules et du carcinome à cellules rénales.

Stratégie thérapeutique

Le traitement de choix en 1^e ligne du LH 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 cycles doit dépendre des facteurs pronostiques de la maladie et des potentielles complications à long terme du traitement.

En 2^e ligne, une chimiothérapie de rattrapage (DHAP [dexaméthasone, cisplatine, cytarabine], MINE [mitoguazone, ifosfamide, vinorelbine, étoposide], ICE) ifosfamide, carboplatine, étoposide] ou IVA [ifosfamide, étoposide, doxorubicine]) suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques 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^e 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 européennes proposent des traitements palliatifs en monothérapie (gemcitabine et bendamustine) et les recommandations américaines citent la bendamustine et le lenalidomide.

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

OPDIVO est un traitement de recours dans cette indication. Si la stratégie thérapeutique envisage une allogreffe, la prescription de nivolumab doit se faire en considérant le nombre de cas de réactions aiguës du greffon contre l'hôte plus élevé qu'attendu (40%) chez les patients ayant reçu du nivolumab.

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

Données cliniques

- Les données cliniques dans le LH en rechute ou réfractaires après une GCSA sont issues d'une phase II non comparative, multicohortes, en cours. Parmi les 4 cohortes constituées, deux ont inclus des patients relevant de l'AMM :
 - la 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 ;
- 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, 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%).
- Il est à noter un nombre élevé de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aigüe et parmi les 35 patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques après l'arrêt du traitement par nivolumab, on constate que 14/35 (40%) ont présenté une GvHD aigüe survenant au cours des 100 jours suivant la greffe et 4/14 cas (soit 29%) étaient des GvHD aiguës de grade 4. Les données compilées des essais cliniques montrent que 6/40 patients (15%) sont décédés de complications de la greffe allogénique après nivolumab. Bien que les données soient limitées, 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.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier.
- Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie, d'hématologie et d'oncologie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par OPDIVO est important.
- OPDIVO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge qui comprend des chimiothérapies pouvant être proposées à ce stade de la maladie ainsi que l'allogreffe.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 19 avril 2017 (CT-15891) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »