

Protocole d'Utilisation

REFERENTIEL DE BON USAGE DES ANTI PD1

Février 2016



SOMMAIRE

INTRODUCTION	4
<u>ONCODERMATOLOGIE (PR N MEYER ONCO-DERMATOLOGUE ET LE COMITE D'ORGANE</u>	
<u>ONCODERMATOLOGIE)</u>	5
LE CONTEXTE DE L'ARRIVEE DES INHIBITEURS DE PD1 SUR LE MARCHÉ	5
AMM DES INHIBITEURS DE PD1	5
LA PLACE DES INHIBITEURS DE PD1 PAR RAPPORT AUX ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES	5
Mélanomes avancés, traitement de 1 ^{ère} ligne	5
Patients porteurs d'un mélanome avancé Braf muté :	5
Patients porteurs d'un mélanome avancé Braf non muté:	5
Mélanomes avancés, traitement de 2 ^{ème} ligne :	6
Patients en progression après traitement par chimiothérapie	6
Patients en progression après traitement par Ipilimumab et/ou inhibiteurs de Braf	6
POSITIONNEMENT RETENU DES INHIBITEURS DE PD1 DANS LA STRATEGIE GLOBALE DE PRISE EN CHARGE.	7
MELANOME PORTEUR D'UNE MUTATION BRAF V600 :	7
MELANOME NE PORTANT PAS DE MUTATION BRAFV600 :	7
CARACTERISATION DES PATIENTS ELIGIBLES AUX TRAITEMENTS PAR INHIBITEURS DE PD1 EN ONCODERMATOLOGIE (NIVOLUMAB ET PEMBROLIZUMAB)	7
PATHOLOGIE CONCERNEE :	7
STADE D'EVOLUTION DE LA MALADIE :	7
ETAT GENERAL OMS :	7
CRITERES DE NON INDICATION ET/OU DE CONTRE-INDICATION:	7
MODALITES DE VALIDATION DE L'ACCES AU TRAITEMENT	8
VALIDATION DE L'INDICATION :	8
VALIDATION DE LA DELIVRANCE	8
FORMULAIRE NOMINATIF DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT	8
INSTAURATION ET SURVEILLANCE DU TRAITEMENT	8
Réévaluation des modalités d'accès et d'indication :	8
BIBLIOGRAPHIE	9
<u>ONCOLOGIE THORACIQUE (PR JULIEN MAZIERES ET LE COMITE D'ORGANE ONCOLOGIE THORACIQUE)</u>	10
LE CONTEXTE DE L'ARRIVEE DES INHIBITEURS DE PD1 SUR LE MARCHÉ	10
AMM DES INHIBITEURS DE PD1	10
LA PLACE DES INHIBITEURS DE PD1 PAR RAPPORT AUX ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES	10
POSITIONNEMENT RETENU DES INHIBITEURS DE PD1 DANS LA STRATEGIE GLOBALE DE PRISE EN CHARGE.	11
CARACTERISATION DES PATIENTS ELIGIBLES AUX TRAITEMENTS PAR INHIBITEURS DE PD1 EN ONCOLOGIE THORACIQUE (NIVOLUMAB)	12
PATHOLOGIES CONCERNEES :	12
CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES (EPIDERMOÏDES ET NON-EPIDERMOÏDES)	12
PATIENTS ADULTES (≥ 18 ANS) AVEC FONCTIONS D'ORGANES ADEQUATES DEFINIES PAR DES CRITERES HEMATOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES.	12
STADE D'EVOLUTION DE LA MALADIE :	12
ETAT GENERAL OMS :	12
CRITERES DE NON INDICATION ET/OU DE CONTRE-INDICATION:	12
VALIDATION DE L'INDICATION :	13
VALIDATION DE LA DELIVRANCE	13
FORMULAIRE NOMINATIF DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT	13

INSTAURATION ET SURVEILLANCE DU TRAITEMENT	13
BIBLIOGRAPHIE	13
<hr/>	
ONCOLOGIE DIGESTIVE (PR ROSINE GUIMBAUD ET LE COMITE D'ORGANE ONCOLOGIE DIGESTIVE)	15
<hr/>	
LE CONTEXTE DE L'ARRIVEE DES INHIBITEURS DE PD1 SUR LE MARCHÉ	15
AMM DES INHIBITEURS DE PD1	15
LA PLACE DES INHIBITEURS DE PD1 PAR RAPPORT AUX ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES	15
POSITIONNEMENT RETENU DES INHIBITEURS DE PD1 DANS LA STRATEGIE GLOBALE DE PRISE EN CHARGE.	16
CARACTERISATION DES PATIENTS ELIGIBLES AUX TRAITEMENTS PAR INHIBITEURS DE PD1 EN ONCOLOGIE DIGESTIVE	17
PATHOLOGIES CONCERNEES :	17
STADE D'EVOLUTION DE LA MALADIE :	17
ETAT GENERAL OMS :	17
CRITERES DE NON INDICATION ET/OU DE CONTRE-INDICATION:	17
VALIDATION DE L'INDICATION :	18
VALIDATION DE LA DELIVRANCE	18
FORMULAIRE NOMINATIF DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT	18
INSTAURATION ET SURVEILLANCE DU TRAITEMENT	18
BIBLIOGRAPHIE	19
<hr/>	
LYMPHOME DE HODGKIN (DR LOÏC YSEBAERT ET LE COMITE HEMATOLOGIE)	20
<hr/>	
LE CONTEXTE DE L'ARRIVEE DES INHIBITEURS DE PD1 SUR LE MARCHÉ	20
AMM DES INHIBITEURS DE PD1	20
LA PLACE DES INHIBITEURS DE PD1 PAR RAPPORT AUX ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES	20
POSITIONNEMENT RETENU DES INHIBITEURS DE PD1 DANS LA STRATEGIE GLOBALE DE PRISE EN CHARGE.	21
CARACTERISATION DES PATIENTS ELIGIBLES AUX TRAITEMENTS PAR INHIBITEURS DE PD1 EN HEMATOLOGIE	21
PATHOLOGIES CONCERNEES :	21
ETAT GENERAL OMS :	21
CRITERES DE NON INDICATION ET/OU DE CONTRE-INDICATION:	21
VALIDATION DE L'INDICATION :	22
VALIDATION DE LA DELIVRANCE	22
FORMULAIRE NOMINATIF DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT	22
INSTAURATION ET SURVEILLANCE DU TRAITEMENT	22
BIBLIOGRAPHIE	23
<hr/>	
MODALITES DE SUIVI DE L'UTILISATION DES MOLECULES SUR L'IUCT	24
<hr/>	
COMITE DE SUIVI DE L'UTILISATION DES INHIBITEURS DE CHECKPOINT	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
SUIVI VOLUMETRIQUE :	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
REEVALUATION DES MODALITES D'ACCES ET D'INDICATION :	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
ANNEXE	25
<hr/>	
FICHES D'ACCES AUX TRAITEMENTS	25



Retour au sommaire



INTRODUCTION

Le 19 juin 2015, le Nivolumab (inhibiteur de PD1) a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement des mélanomes avancés des patients adultes. Avant cette AMM, il bénéficiait d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte dans le traitement de 2^{ème} ligne et plus des cancers bronchiques non à petites cellules. Il était également utilisable par le biais d'ATU nominative, notamment dans le traitement des Lymphomes de Hodgkin. La fin de la phase d'ATU est fixée au 1^{er} septembre 2015.

L'AMM étant plus restrictive que les indications sous ATU, se posera alors la question de l'utilisation du Nivolumab dans les indications des ATU non couvertes par une AMM.

L'article L162-16-5-2 modifié par la loi du 08 août 2014 – art10 du code de la Sécurité Sociale autorise le remboursement des médicaments dans ces situations sous réserve qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique envisageable, que le patient soit en échec de traitement ou présente une contre-indication aux alternatives identifiées.

Ce document intitulé « Référentiel de Bon Usage des anti PD1 », coordonné par le Comité du Médicament et Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) de l'Institut Universitaire du Cancer Toulousain (IUCT), définit les indications des inhibiteurs de PD1 validées par les comités d'organes de l'IUCT ainsi que le cadre d'utilisation de ces médicaments (conditions d'accès et modalités de suivi des patients).

Le Pembrolizumab (autre inhibiteur de PD1) qui suit un développement similaire, est intégré dans ce document au même titre que le Nivolumab.



Oncodermatologie

(Pr N Meyer onco-dermatologue et le comité d'organe Oncodermatologie).

Le contexte de l'arrivée des inhibiteurs de PD1 sur le marché

AMM des inhibiteurs de PD1

Le Nivolumab (Opdivo[®] laboratoire BMS) vient d'obtenir l'AMM le 19 juin 2015.

Libellé de l'AMM : Traitement en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

Le Pembrolizumab (Keytruda[®] laboratoire MSD) a obtenu une AMM européenne dans le traitement des patients adultes porteurs d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) en première ligne ou chez les patients précédemment traités.

La place des inhibiteurs de PD1 par rapport aux alternatives thérapeutiques

Mélanomes avancés, traitement de 1^{ère} ligne

Patients porteurs d'un mélanome avancé Braf muté :

Le traitement de première ligne repose sur l'association d'un inhibiteur de BRAF et d'un inhibiteur de MEK.

Patients porteurs d'un mélanome avancé Braf non muté:

Avant l'arrivée des inhibiteurs de PD1, les médicaments autorisés dans le traitement de 1^{ère} ligne sont :

Chimiothérapies conventionnelles : Dacarbazine (Déticene[®]) / Fotémustine (Muphoran[®])

Inhibiteur de Checkpoint de première génération : Ipilimumab (Yervoy[®])

Yervoy[®] dans cette indication semble supérieur à la chimiothérapie en termes de survie globale [1]. Même si l'absence d'étude comparative directe à la dose retenue dans l'AMM (3mg/kg) rend cette observation méthodologiquement fragile, l'Ipilimumab à la dose de 10mg/Kg a montré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie et est considéré comme une option à privilégier en première ligne chez les patients non mutés Braf [1].

Le Nivolumab est également supérieur à Dacarbazine en termes de survie sans progression et de survie globale chez des patients naïfs de traitement pour leur mélanome [2].

Par rapport à l'Ipilimumab en première ligne, le Nivolumab [3] et le Pembrolizumab [4] se sont tous deux avérés supérieur en termes de taux de réponse, survie sans progression et de survie globale.

Les inhibiteurs de PD1 sont donc incontournables dans le traitement de 1^{ère} ligne des mélanomes avancés non mutés pour Braf.



Les résultats des études pivotales comparant les inhibiteurs PD1 et l'Ipilimumab montrent un bénéfice significatif en termes de PFS et d'incidence des effets indésirables en faveur des inhibiteurs PD1, qui font recommander leur utilisation avant l'Ipilimumab dans la stratégie thérapeutique [3 ; 4]. Les résultats préliminaires de l'étude de phase IIb de stratégie BMS CA184-024 (Ipilimumab puis Nivolumab versus Nivolumab puis Ipilimumab) a également montré que la réponse est plus précoce lorsque le Nivolumab est administré avant l'Ipilimumab.

Il n'y a pas à l'heure actuelle de données comparant les inhibiteurs PD1 entre eux. Aucun élément ne permet de privilégier le Nivolumab ou le Pembrolizumab dans les indications usuelles.

Concernant la prise en charge des métastases cérébrales asymptomatiques ne nécessitant pas de corticothérapie, la molécule la mieux documentée étant le Pembrolizumab, il conviendra de privilégier cette molécule dans ces indications.

Mélanomes avancés, traitement de 2^{ème} ligne :

Les traitements disponibles :

Patients en progression après traitement par chimiothérapie

Le traitement de 2^{ème} ligne des mélanomes avancés était la première AMM de Yervoy®. Le traitement de première ligne reposant préférentiellement sur l'Ipilimumab ou sur un inhibiteur de Braf en cas de mutation Braf V600, la question se pose pour les patients qui progressent après un de ces deux traitements de première ligne.

Patients en progression après traitement par Ipilimumab et/ou inhibiteurs de Braf

Seule la chimiothérapie représente une alternative aux inhibiteurs de PD1.

Le Pembrolizumab a été évalué dans un essai de phase 2 contrôlé contre chimiothérapie chez des patients en progression après Ipilimumab et/ou inhibiteurs de Braf. Le Pembrolizumab est supérieur à la chimiothérapie en termes de survie sans progression à 6 mois [5].

Le Nivolumab permet d'améliorer le taux de réponse objective par rapport à une chimiothérapie [6] (les données de survie ne sont pas encore publiées).

Les inhibiteurs de PD1 ont donc également leur place dans le traitement des patients porteurs d'un mélanome avancé en progression après Ipilimumab et/ou inhibiteur de Braf (les ATU de cohorte pour les deux molécules étaient initialement accordées dans ces situations).

Il n'y a pas à l'heure actuelle de données comparant les inhibiteurs PD1 entre eux. Aucun élément ne permet de privilégier le Nivolumab ou le Pembrolizumab dans les indications usuelles.



Concernant la prise en charge des métastases cérébrales asymptomatiques ne nécessitant pas de corticothérapie, la molécule la mieux documentée étant le Pembrolizumab, il conviendra de privilégier cette molécule dans ces indications.

Positionnement retenu des inhibiteurs de PD1 dans la stratégie globale de prise en charge.

Mélanome porteur d'une mutation BRAF V600 :

Les inhibiteurs de Checkpoint sont indiqués en seconde ligne après échec ou progression sous traitement par thérapie ciblée inhibitrice de BRAFV600 +/- thérapie ciblée inhibitrice de MEK, L'alternative à ce traitement est l'Ipilimumab pour les patients qui ne remplissent pas les critères d'éligibilité.

Mélanome ne portant pas de mutation BRAFV600 :

En première ligne à la place de l'Ipilimumab pour les patients remplissant les critères d'indication du traitement. L'alternative à ce traitement est l'Ipilimumab pour les patients qui ne remplissent pas les critères d'éligibilité.

Caractérisation des patients éligibles aux traitements par inhibiteurs de PD1 en Oncodermatologie (Nivolumab et Pembrolizumab)

En l'absence de facteurs prédictifs de réponse aux inhibiteurs de PD1, les patients éligibles à ces traitements doivent répondre aux critères établis dans le protocole d'utilisation thérapeutique, qui reprend les critères d'inclusion des essais cliniques, les données du protocole d'utilisation thérapeutique de l'ATU et les RCp de l'AMM.

Pathologie concernée :

Mélanome avancé (non résecable ou métastatique) des patients adultes

Stade d'évolution de la maladie :

Stades IIIc-IV (M1c) selon l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) :

Etat général OMS :

0-1 inclus

Critères de non indication et/ou de contre-indication:

- 1- Patient incluable dans une étude thérapeutique
- 2- Hypersensibilité au traitement
- 3- Patients VHC positifs, VHB positifs, VIH positifs,
- 4- Administration concomitante (<1 semaine de Wash-out) à un autre inhibiteur de checkpoint (commercialisé ou à l'essai)
- 5- Corticothérapie à doses immunosuppressives (>10mg/jour) instaurée avant initiation du traitement par inhibiteur de Checkpoint
- 6- Administration concomitante à un traitement immunosuppresseur systémique
- 7- Grossesse ou allaitement
- 8- Localisations secondaires intracrâniennes symptomatiques non contrôlées



Modalités de validation de l'accès au traitement

Validation de l'indication :

L'indication du traitement sera proposée par le médecin référent du patient, sur la base des propositions ci-avant, puis discutée à une RCP d'oncodermatologie.

La RCP fera une proposition de traitement pour une durée maximale de 3 mois, en proposant une molécule sur la base des données publiées concernant le cas du patient. Cette validation d'indication sera matérialisée par un formulaire nominatif de demande d'accès au traitement qui reprend les critères d'indication, de non indication et de contre-indication présentés ci-avant. Ce formulaire sera inséré dans la fiche ONCOMIP du patient et ainsi accessible par l'ensemble des pharmaciens de la région quel que soit l'établissement dans lequel le patient sera pris en charge.

La validation des indications de traitement hors référentiel, par une RCP de recours régionale est fortement recommandée.

La poursuite du traitement sera réévaluée trimestriellement en RCP, sur la base de l'effet thérapeutique observé.

Validation de la délivrance

Chaque décision de traitement sera formalisée sur un formulaire spécifique transmis au pharmacien de l'institution qui contrôlera l'adéquation de la demande avec les données précisées ci-avant à l'aide d'un formulaire nominatif de demande d'accès au traitement, et qui au besoin procédera à une demande de clarification ou de précisions, avant validation de la commande du traitement.

Formulaire nominatif de demande d'accès au traitement

Présenté en annexe 1.

Instauration et surveillance du traitement

Le traitement sera instauré et surveillé sous la responsabilité d'un médecin expérimenté dans le traitement du cancer et la manipulation des inhibiteurs de Checkpoint. Le groupe de rédaction recommande que le prescripteur anticipe l'utilisation des inhibiteurs de checkpoints et la survenue d'effets indésirables par la sensibilisation et l'identification d'un réseau de ses correspondants spécialistes susceptibles de l'épauler dans la gestion des toxicités. Le comité de suivi de l'utilisation des inhibiteurs de Checkpoint, commun aux différentes spécialités impliquées dans ces thérapeutiques, aura pour mission de suivre et faire appliquer les mesures ci-avant.

Réévaluation des modalités d'accès et d'indication :

Les modalités d'accès et d'utilisation des molécules seront réévaluées sur proposition du comité d'organes à chaque réunion du comité de suivi.



Bibliographie

- 1 [YERVOY® \(ipilimumab\) COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Avis 19 novembre 2014.](#)
- 2 Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. [2015 Jan 22;372\(4\):320-30.](#)
- 3 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. [N Engl J Med. 2015 Jul 2;373\(1\):23-34.](#)
- 4 Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. [N Engl J Med. 2015 Jun 25;372\(26\):2521-32.](#)
- 5 Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. [Lancet Oncol. 2015 Jun 23. pii: S1470-2045\(15\)00083-2.](#)
- 6 Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. [Lancet Oncol. 2015 Apr;16\(4\):375-84.](#)
- 7 Kluger et al. Safety and activity of Pembrolizumab in melanoma patients with untreated brain metastases. [ASCO 2015 abs n° 9009.](#)



Oncologie Thoracique (Pr Julien Mazières et le comité d'organe oncologie thoracique)

Le contexte de l'arrivée des inhibiteurs de PD1 sur le marché

AMM des inhibiteurs de PD1

Le Comité des médicaments à usage humain (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a émis un avis favorable le 21 juillet 2015 recommandant le Nivolumab, pour son homologation pour le traitement des cancers du poumon épidermoïde localement avancés ou métastatiques non à petites cellules (CBNPC) après une chimiothérapie chez l'adulte. Une demande est en cours d'évaluation pour l'utilisation du Nivolumab dans le traitement des CBNPC non épidermoïdes.

Le Nivolumab est accessible jusqu'au 1^{er} septembre 2015 par le biais d'une ATU de cohorte pour le traitement en monothérapie des CBNPC stade IIIb ou IV après échec d'une première ligne à base de sel de platine (si mutation EGFR ou réarrangement ALK doit avoir reçu un traitement approuvé avant Nivolumab).

Le Pembrolizumab devrait rapidement obtenir une AMM dans cette indication en Europe basé sur l'expression de PDL1 (> 50%).

La place des inhibiteurs de PD1 par rapport aux alternatives thérapeutiques

Aujourd'hui les inhibiteurs de PD1 (notamment le Nivolumab) se positionnent en traitement de 2^{ème} ligne des CBNPC stades IIIb ou IV en progression après un traitement à base de sel de platine (et une thérapie ciblée anti EGFR, ou anti ALK si patient éligible).

Avant l'arrivée du Nivolumab, les traitements indiqués en 2^{ème} ligne sont :

- Docetaxel en monothérapie
- Erlotinib en monothérapie
- Pemetrexed en monothérapie

Le Pemetrexed fait partie du traitement standard de première ligne en association à un sel de platine pour les CBNP non épidermoïdes, les inhibiteurs de l'EGFR sont à privilégier en première ligne en cas de mutation activatrice de l'EGFR. Ainsi le docetaxel peut être considéré comme un comparateur de référence en 2^{ème} ligne.

Le Nivolumab a été évalué dans le traitement des CBNPC épidermoïdes dans une étude phase 2 avec un profil d'efficacité/toxicité encourageant [1], confirmé dans un essai de phase III [2] comparé au docétaxel avec une amélioration de la survie globale chez les patients traités par Nivolumab (médiane 9,2 mois [IC95% 7,3-13,3]) par rapport aux patients traités par docétaxel (médiane 6,0 mois [IC95% 5,1-7,3]). Le Nivolumab entraîne une



diminution significative du risque de décès (RR = 0,59, p <0,001) par rapport au docétaxel avec un profil d'effets indésirables favorable.

Le Nivolumab a également été comparé au docétaxel dans le traitement de 2^{ème} ligne des CBNPC non épidermoïdes [3] chez des patients en progression après une 1^{ère} ligne à base de sels de platine (et une thérapie ciblée si patient éligibles). La survie globale est supérieure chez les patients traités par Nivolumab (médiane 12,2 mois [IC95% 9,7-15,0]) par rapport à celle observée chez les patients traités par docétaxel (médiane 9,4 mois [IC95% : 8,0-10,7]). Le traitement par Nivolumab est associé à une diminution significative du risque de décès (RR = 0,73, p = 0,00155) par rapport au docétaxel avec une moindre incidence d'effets indésirables graves.

Le Nivolumab apparaît donc comme un nouveau standard de traitement de 2^{ème} ligne des CBNPC stade IIIb ou IV épidermoïdes et non épidermoïdes en progression après un traitement à base de sel de platine et thérapie ciblée (pour les patients éligibles).

Positionnement retenu des inhibiteurs de PD1 dans la stratégie globale de prise en charge.

Le Nivolumab est positionné comme traitement de 2^{ème} ligne des CBNPC stade IIIb ou IV épidermoïdes et non épidermoïdes en progression après un traitement à base de sel de platine (pour les patients avec une mutation EGFR ou un réarrangement ALK, la maladie doit être en progression sous un traitement approuvé pour ces anomalies avant de recevoir Nivolumab).

Stratégie de positionnement du Nivolumab retenue par le comité oncologie thoracique :

- la molécule peut être donnée en deuxième ou troisième ou énième ligne. La détermination se fera selon l'état général du patient, les molécules reçues, les toxicités résiduelles et attendues.
- Le positionnement en deuxième ligne ne doit pas être systématique.
- Le biomarqueur (expression de PDL1) n'est pas recommandé en routine. Néanmoins son importance dans l'étude CHECKMATE 057 [3] témoigne de sa possible utilité. Sous réserve de l'accessibilité de son analyse, le résultat peut être intégré dans la stratégie thérapeutique (en cas de positivité, intégration plus précoce de l'immunothérapie).
- De nombreux essais cliniques sont ouverts incluant de l'immunothérapie dans les CBNPC. Il est recommandé d'orienter les patients vers ces essais afin de limiter le nombre de prescription et d'améliorer les connaissances sur cette classe médicamenteuse
- La réévaluation doit être faite à 8 semaines (ou plus tôt si signes cliniques) afin de limiter les prescriptions inutiles.



Caractérisation des patients éligibles aux traitements par inhibiteurs de PD1 en Oncologie thoracique (Nivolumab)

En l'absence de facteurs prédictifs de réponse aux inhibiteurs de PD1, les patients éligibles à ces traitements doivent répondre aux critères établis dans le protocole d'utilisation thérapeutique, qui reprend les critères d'inclusion des essais cliniques.

Pathologies concernées :

Cancer bronchique non à petites cellules (épidermoïdes et non-épidermoïdes)

Patients adultes \geq 18 ans) avec fonctions d'organes adéquates définies par des critères hématologiques et biochimiques.

Stade d'évolution de la maladie :

Stades IIIb et-IV selon l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)

Etat général OMS :

0-1 inclus

Critères de non indication et/ou de contre-indication :

- 1- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- 2- Grossesse, allaitement.
- 3- Patients VHC positifs, VHB positifs, VIH positifs,
- 4- Maladie auto-immune active connue ou suspectée, à l'exception des situations suivantes : diabète de type I, hypothyroïdie requérant uniquement un traitement hormonal substitutif, pathologies cutanées (telles que vitiligo, psoriasis ou alopecie) ne nécessitant pas de traitement systémique.
- 5- Toute situation où le patient a reçu un traitement $>$ 10 mg par jour de prednisone (ou équivalent) ou tout autre traitement immunosuppresseur dans un délai de moins de 14 jours avant la première perfusion de NIVOLUMAB (les corticoïdes inhalés ou topiques et les stéroïdes de substitution pour insuffisance surrénale $>$ 10 mg/j sont autorisés, en l'absence de maladie auto-immune active).
- 6- Toute pathologie médicale grave ou non contrôlée, ou toute infection active qui, selon l'avis du médecin, pourrait augmenter le risque lié à l'administration de NIVOLUMAB ou affecterait la capacité du patient à recevoir NIVOLUMAB.
- 7- Patients présentant une/des métastases cérébrales actives ou symptomatiques avec ou sans traitement.
- 8- Indice de performance OMS-ECOG \geq 2.



Validation de l'indication :

L'indication du traitement sera proposée par le médecin référent du patient, sur la base des propositions ci-avant, puis discutée à une RCP d'oncologie thoracique.

La RCP fera une proposition de traitement pour une durée maximale de 3 mois, en proposant une molécule sur la base des données publiées concernant le cas du patient. Cette validation d'indication sera matérialisée par un formulaire nominatif de demande d'accès au traitement qui reprend les critères d'indication, de non indication et de contre-indication présentés ci-avant. Ce formulaire sera inséré dans la fiche ONCOMIP du patient et ainsi accessible par l'ensemble des pharmaciens de la région quel que soit l'établissement dans lequel le patient sera pris en charge.

La validation des indications de traitement hors référentiel, par une RCP de recours régionale est fortement recommandée.

La poursuite du traitement sera réévaluée trimestriellement en RCP, sur la base de l'effet thérapeutique observé.

Validation de la délivrance

Chaque décision de traitement sera formalisée sur un formulaire spécifique transmis au pharmacien de l'institution qui contrôlera l'adéquation de la demande avec les données précisées ci-avant, au besoin procédera à une demande de clarification ou de précisions, avant validation de la commande du traitement.

Formulaire nominatif de demande d'accès au traitement

Présenté en annexe 2.

Instauration et surveillance du traitement

Le traitement sera instauré et surveillé sous la responsabilité d'un médecin expérimenté dans le traitement du cancer et la manipulation des inhibiteurs de Checkpoint. Le groupe de rédaction recommande que le prescripteur anticipe l'utilisation des inhibiteurs de checkpoints et la survenue d'effets indésirables par la sensibilisation et l'identification d'un réseau de ses correspondants spécialistes susceptibles de l'épauler dans la gestion des toxicités. Le comité de suivi de l'utilisation des inhibiteurs de Checkpoint, commun aux différentes spécialités impliquées dans ces thérapeutiques, aura pour mission de suivre et faire appliquer les mesures ci-avant.

Bibliographie

1 Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, et al. Activity and safety of Nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. [Lancet Oncol. 2015 Mar;16\(3\):257-65. doi: 10.1016/S1470-2045\(15\)70054-9. Epub 2015 Feb 20.](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70054-9)



2 Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE. Et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer.

[N Engl J Med. 2015 Jul 9;373\(2\):123-35](#)

3 Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. [N Engl J Med. 2015 Oct 22;373\(17\):1627-39](#)

4 Herbst RS., Baas P., Kim D.W., Felip E., Perez-Garcia J.L., Han J.Y., et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. [Lancet. 2015 Dec 18. pii: S0140-6736\(15\)01281-7. \[Epub ahead of print\]](#)



Oncologie Digestive (Pr Rosine Guimbaud et le comité d'organe oncologie digestive)

Le contexte de l'arrivée des inhibiteurs de PD1 sur le marché

AMM des inhibiteurs de PD1

A ce jour ni le Nivolumab ni le Pembrolizumab n'ont pas d'AMM dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques avec instabilité micro satellitaire (CCR IMS+).

Le Pembrolizumab est accessible jusqu'au 1^{er} septembre 2015 par le biais d'une ATU nominative pour le traitement en monothérapie cancers colorectaux avec instabilité micro satellitaire.

La place des inhibiteurs de PD1 par rapport aux alternatives thérapeutiques

Aujourd'hui le traitement de 1^{ère} ligne des cancers colorectaux métastatiques (CCRM) repose sur une association de chimiothérapie à base de 5-fluorouracile (5FU) et d'oxaliplatine ou d'Irinotecan [1]. La survie globale des patients est améliorée lorsque à la chimiothérapie est associée en fonction de caractéristiques moléculaires de la maladie un inhibiteur de la voie des EGFR (cetuximab ou panitumumab) ou un anti-angiogène (Bevacizumab) [2-4].

Les mêmes médicaments peuvent être utilisés en 2^{ème} ligne avec en plus la possibilité d'utiliser l'Aflibercept en association au FOLFIRI, le choix se faisant en fonction de l'état général du patient et du traitement de première ligne.

Après plusieurs lignes, le choix du traitement sera guidé par l'état général du patient et par les réponses obtenues lors des lignes précédentes, avec les mêmes molécules que précédemment, le Régorafénib représentant la seule alternative supplémentaire en situation de recours [5].

Il subsiste donc un besoin d'offre thérapeutique pour les patients porteurs d'un CCRM dont la maladie progresse après traitement par FOLFOX et FOLFIRI associé à un inhibiteur de la voie EGFR ou un anti-angiogène.

Le blocage de PD-1 est une voie de recherche actuellement à l'étude dans de nombreuses tumeurs. L'efficacité de différents anti-PD1 semblait décevante dans les CCRM, les taux de réponses étant très faibles parmi les patients porteurs de CCRM inclus dans les études de phase précoces [6-7]. Cette absence d'efficacité pourrait s'expliquer par la faible fréquence des mutations somatiques retrouvées dans les CCRM, d'où une faible expression de néo antigènes et donc une faible immunogénicité des tumeurs.

En revanche, lorsque seuls les patients porteurs de CCRM avec une forte instabilité génétique (et donc une fréquence de mutation plus importante) sont sélectionnés le blocage de PD-1 est d'une efficacité remarquable.



En effet l'essai de phase II non randomisé publié dans le NEJM en mai 2015 [8], concomitamment à sa présentation orale à l'ASCO 2015 [9], a évalué l'utilisation du Pembrolizumab en monothérapie en traitement de 41 patients présentant un carcinome métastatique progressif répartis en trois groupes :

- Patients avec CCRM et instabilité microsatellitaire (CCRM+ IMS+)
- Patients avec CCRM sans instabilité microsatellitaire (CCRM+ MSS)
- Patients porteurs de cancers non-colorectaux avec instabilité microsatellitaire

La sélection de cette étude comportait essentiellement des patients atteints de syndrome de Lynch.

L'efficacité du traitement est telle que dans la population CCRM+ IMS+ le faible effectif de l'étude suffit à montrer des résultats éloquentes :

- Les taux de réponses objectives et la survie sans progression sont respectivement de 40% (4 patients sur 10) et de 78% (7 des 9 patients), pour les CCRM+ IMS+ et 0% (0 sur 18 patients) et 11 % (2 des 18 patients) pour les CCRM+MSS.
- La durée médiane de survie sans progression et la survie globale ne sont pas atteintes dans la cohorte des CCRM+ IMS+ (càd que plus de la moitié des patients de ce groupe n'avaient pas progressé et étaient en vie à la fin de l'étude) alors qu'elle était de 2,2 et 5,0 mois, respectivement, dans la cohorte des CCRM+ MSS (HR pour la survie sans progression de la maladie : 0,10 [P < 0,001] et HR pour le décès : 0,22 [P = 0,05]).

Les résultats de cette étude présentés à l'ASCO portaient sur 48 malades et renforçaient largement ces données [9]. Les données du sous-groupe des tumeurs IMS non CCR (tumeurs du spectre HNPCC), ont ensuite été communiquées à l'ASCO GI (n =17) et ont confirmé une efficacité thérapeutique avec un contrôle tumoral obtenu dans 76% des cas et une médiane de survie sans progression non atteinte (suivi médian de 5.3 mois) (D.T. Le *et al.*, ASCO GI 2016, Abs 195)

Compte tenu de l'absence d'alternative chez les patients en progression après les traitements de référence, l'utilisation d'anti-PD1 chez des patients CCRM+ ou tumeur non colorectale du spectre HNPCC avec instabilité microsatellitaire apparaît comme une option à privilégier.

Positionnement retenu des inhibiteurs de PD1 dans la stratégie globale de prise en charge.

Positionnement retenu des inhibiteurs de PD1 dans la stratégie globale de prise en charge.

Le Pembrolizumab est positionné comme traitement de 3^{ème} ligne ou plus des cancers colorectaux métastatiques et tumeurs du spectre HNPCC avec instabilité microsatellitaire (IMS+). La molécule peut être donnée en énième ligne pour les patients qui répondent aux critères d'éligibilité établis par ailleurs.

Les patients éligibles au Pembrolizumab doivent avoir progressé sous traitements de référence.

Un pré-criblage du statut MSI peut être réalisé par immunohistochimie dans les laboratoires d'Anatomo-pathologie et doit être confirmé sur la plateforme de génétique de tumeur Midi-Pyrénées (Pr J Selves) pour les cas positifs.



Le comité d'oncologie digestive préconise l'inclusion dans un essai thérapeutique dès que cela est possible.

Caractérisation des patients éligibles aux traitements par inhibiteurs de PD1 en Oncologie Digestive

En l'absence de protocole thérapeutique validé à ce jour (ni AMM ni ATU de cohorte), nous proposons de respecter les critères d'inclusion et de non inclusion de l'étude de phase 2 [8] afin de cibler au mieux la population de patient pouvant bénéficier de cette thérapeutique, proposition de limiter la prescription à :

Pathologies concernées :

- Patients traités pour un CCR métastatique (ou autre tumeur du spectre HNPCC) présentant un statut MSI+, statut confirmé sur la plateforme régionale de biologie moléculaire (sous la responsabilité du Pr J. Selves)).
- Statut RAS indifférent
- Age >18 ans
- Ayant déjà reçu au moins deux lignes de thérapeutiques standards dans cette indication, en progression ou présentant des toxicités ou des risques de complications ne permettant pas leur utilisation (CCR : 5FU, Oxaliplatine, Irinotecan, Bevacizumab, Anti-EGFR, Regorafenib)
- Pas de possibilité d'inclusion dans un essai thérapeutique ouvert dans la région (ou région limitrophe du lieu de résidence du patient) donnant accès à la molécule ou à une molécule similaire.

Stade d'évolution de la maladie :

Stade IV

Etat général OMS :

- Etat général, clinique et biologique compatible avec l'administration de l'immunothérapie : 0-1 inclus

Critères de non indication et/ou de contre-indication:

- 1- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- 2- Grossesse, allaitement.
- 3- Patients VHC positifs, VHB positifs, VIH positifs.
- 4- Maladie auto-immune active connue ou suspectée, à l'exception des situations suivantes : diabète de type I, hypothyroïdie requérant uniquement un traitement hormonal substitutif, pathologies cutanées (telles que vitiligo, psoriasis ou alopecie) ne nécessitant pas de traitement systémique.
- 5- Toute situation où le patient a reçu un traitement > 10 mg par jour de prednisone (ou équivalent) ou tout autre traitement immunosuppresseur dans un délai de moins de 14 jours avant la première perfusion de Pembrolizumab (les corticoïdes inhalés ou topiques et les stéroïdes de substitution pour insuffisance surrénale > 10 mg/j sont autorisés, en l'absence de maladie auto-immune active).



- 6- Toute pathologie médicale grave ou non contrôlée, ou toute infection active qui, selon l'avis du médecin, pourrait augmenter le risque lié à l'administration de Pembrolizumab ou affecterait la capacité du patient à recevoir Pembrolizumab.
- 7- Patients présentant une/des métastases cérébrales actives ou symptomatiques avec ou sans traitement.
- 8- Indice de performance OMS-ECOG ≥ 2 .

Validation de l'indication :

L'indication du traitement sera proposée par le médecin référent du patient, sur la base des propositions ci-avant, puis discutée à une RCP d'oncologie digestive.

La RCP fera une proposition de traitement pour une durée maximale de 3 mois, en proposant une molécule sur la base des données publiées concernant le cas du patient. Cette validation d'indication sera matérialisée par un formulaire nominatif de demande d'accès au traitement qui reprend les critères d'indication, de non indication et de contre-indication présentés ci-avant. Ce formulaire sera inséré dans la fiche ONCOMIP du patient et ainsi accessible par l'ensemble des pharmaciens de la région quel que soit l'établissement dans lequel le patient sera pris en charge.

La validation des indications de traitement hors référentiel, par une RCP de recours régionale est fortement recommandée.

La poursuite du traitement sera réévaluée trimestriellement en RCP, sur la base de l'effet thérapeutique observé.

Validation de la délivrance

Chaque décision de traitement sera formalisée sur un formulaire spécifique transmis au pharmacien de l'institution qui contrôlera l'adéquation de la demande avec les données précisées ci-avant, au besoin procédera à une demande de clarification ou de précisions, avant validation de la commande du traitement.

Formulaire nominatif de demande d'accès au traitement

Présenté en Annexe 3.

Instauration et surveillance du traitement

Le traitement sera instauré et surveillé sous la responsabilité d'un médecin expérimenté dans le traitement du cancer et la manipulation des inhibiteurs de Checkpoint. Le groupe de rédaction recommande que le prescripteur anticipe l'utilisation des inhibiteurs de checkpoints et la survenue d'effets indésirables par la sensibilisation et l'identification d'un réseau de ses correspondants spécialistes susceptibles de l'épauler dans la gestion des toxicités. Le comité de suivi de l'utilisation des inhibiteurs de Checkpoint, commun aux différentes spécialités impliquées dans ces thérapeutiques, aura pour mission de suivre et faire appliquer les mesures ci-avant.



Bibliographie

1 Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR Study.

[J. Clin Oncol. 2004, 22 : 229-237.](#)

2 Van Cutsem E, Köhne C, Lang I, Folprecht G, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. [J. Clin. Oncol. 2011, 29 : 2011-2019.](#)

3 Saltz L.B, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheitauer W. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study.

[J. Clin. Oncol. 2008, 26 : 2013-2019.](#)

4 Douillard J.Y, Siena S, Cassidy J, Taberero J, Burkes R, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer.

[Ann. Oncol. 2014, 25 : 1346-1355.](#)

5 Grothey A, van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicenter, randomized, placebo-controlled phase 3 trial.

[Lancet 2013, 381: 303-312.](#)

6 Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer.

[N Engl J Med. 2012, 366\(26\):2455-2465](#)

7 Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates.

[J Clin Oncol. 2010, 28\(19\):3167-3175.](#)

8 Le D.T, Uram J.N, Wang H., Bartlett B.R, Kemberling H, et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency.

[N. Engl. J. Med. 2015, 372 ; 26 : 2509-2520.](#)

9 Le D.T, Uram J.N, Wang H, Bartlett B.R, Bartlett B.S., Kemberling H. et al PD-1 blockade in tumors with mismatch repair deficiency. [N Engl J Med 2015; June 25; 372:2509-20](#)



Lymphome de Hodgkin (Dr Loïc Ysebaert et le comité hématologie)

Le contexte de l'arrivée des inhibiteurs de PD1 sur le marché

AMM des inhibiteurs de PD1

A ce jour ni le Nivolumab ni le Pembrolizumab n'ont d'AMM dans le traitement des lymphomes de Hodgkin.

Le Nivolumab est accessible jusqu'au 1^{er} septembre 2015 par le biais d'une ATU nominative pour le traitement des lymphomes de Hodgkin en rechute ou réfractaires.

La place des inhibiteurs de PD1 par rapport aux alternatives thérapeutiques

Aujourd'hui, le Lymphome de Hodgkin (LH) est considéré comme une maladie de bon pronostic avec un pourcentage de patients en vie à 5 ans qui approche les 90% après un traitement de première intention (chimiothérapie +/- radiothérapie) quel que soit le stade de la maladie [1].

On retrouve toutefois 15% des patients pour lesquels la maladie est réfractaire ou en rechute après un traitement de 1^{ère} intention.

Pour ces patients, une chimiothérapie de rechute sera proposée, comme notamment une intensification thérapeutique avec chimiothérapie à haute dose suivi d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques permet d'obtenir une rémission pour 50% des patients [2].

Pour les patients qui sont en rechute ou réfractaires à l'autogreffe, le Brentuximab permet d'obtenir une réponse chez 72% des patients avec une rémission durable chez 25% des patients [3].

La question d'un standard de traitement se pose donc pour les patients qui sont en rechute ou réfractaires à l'ensemble des traitements standards cités.

Les cellules de Reed Stenberg des LH expriment classiquement le PDL-1, ce qui participe à l'échappement du LH vis à vis du système immunitaire des patients [4]. Le blocage de PD-1 est donc une voie intéressante dans le traitement des LH.

Dans une phase d'extension d'une étude de phase 1, 23 patients en rechute ou réfractaires lourdement prétraités (87% avaient été autogreffés et 78% avaient reçu du Brentuximab) ont été traités par Nivolumab. Ce traitement a permis d'obtenir une réponse chez 87% des patients avec un profil d'effets indésirables classiquement attendus pour le Nivolumab [5].

Cette étude laisse envisager un profil d'efficacité encourageant du Nivolumab chez les patients avec un LH en rechute ou réfractaire lourdement prétraités.



Positionnement retenu des inhibiteurs de PD1 dans la stratégie globale de prise en charge.

Positionnement retenu des inhibiteurs de PD1 dans la stratégie globale de prise en charge.

Le Nivolumab est positionné comme traitement de 4^{ème} ligne et plus des LH en rechute ou réfractaires aux traitements standards (chimiothérapie de 1^{ère} intention, chimiothérapie de rechute, Brentuximab).

L'inclusion dans un essai thérapeutique reste une priorité quand cela est possible.

Caractérisation des patients éligibles aux traitements par inhibiteurs de PD1 en Hématologie

En l'absence de protocole thérapeutique validé à ce jour (AMM ni ATU de cohorte), nous proposons de respecter les critères d'inclusion et de non inclusion de l'étude qui a mis en évidence le profil d'efficacité du Nivolumab [5] afin de cibler au mieux la population de patients pouvant bénéficier de cette thérapeutique, proposition de limiter la prescription aux situations suivantes.

Pathologies concernées :

Lymphomes de Hodgkin en rechute ou réfractaire après au moins 3 lignes de traitements standards (dont le Brentuximab).

L'autogreffe doit avoir été réalisée au moins 100 jours avant l'introduction du Nivolumab.

Etat général OMS :

0-1 inclus

Critères de non indication et/ou de contre-indication:

- 1- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- 2- Grossesse, allaitement.
- 3- Patients VHC positifs, VHB positifs, VIH positifs,
- 4- Patients allo-greffés
- 5- Hémopathie avec envahissement du système nerveux central
- 6- Maladie auto-immune active connue ou suspectée, à l'exception des situations suivantes : diabète de type I, hypothyroïdie requérant uniquement un traitement hormonal substitutif, pathologies cutanées (telles que vitiligo, psoriasis ou alopecie) ne nécessitant pas de traitement systémique.
- 7- Toute situation où le patient a reçu un traitement > 10 mg par jour de prednisone (ou équivalent) ou tout autre traitement immunosuppresseur dans un délai de moins de 14 jours avant la première perfusion de Nivolumab (les corticoïdes inhalés ou



- topiques et les stéroïdes de substitution pour insuffisance surrénale > 10 mg/j sont autorisés, en l'absence de maladie auto-immune active).
- 8- Toute pathologie médicale grave ou non contrôlée, ou toute infection active qui, selon l'avis du médecin, pourrait augmenter le risque lié à l'administration de NIVOLUMAB ou affecterait la capacité du patient à recevoir NIVOLUMAB.
 - 9- Patients présentant une/des métastases cérébrales actives ou symptomatiques avec ou sans traitement.
 - 10- Indice de performance OMS-ECOG \geq 2.

Validation de l'indication :

Seule la RCP Lymphome posera l'indication du traitement sur la base des propositions ci-avant.

La RCP fera une proposition de traitement pour une durée maximale de 3 mois, en proposant une molécule sur la base des données publiées concernant le cas du patient. Cette validation d'indication sera matérialisée par un formulaire nominatif de demande d'accès au traitement qui reprend les critères d'indication, de non indication et de contre-indication présentés ci-avant.

Ce formulaire sera inséré dans la fiche ONCOMIP du patient et ainsi accessible par l'ensemble des pharmaciens de la région quel que soit l'établissement dans lequel le patient sera pris en charge.

La poursuite du traitement sera réévaluée trimestriellement en RCP, sur la base de l'effet thérapeutique observé.

Validation de la délivrance

Chaque décision de traitement sera formalisée sur un formulaire spécifique transmis au pharmacien de l'institution qui contrôlera l'adéquation de la demande avec les données précisées ci-avant, au besoin procédera à une demande de clarification ou de précisions, avant validation de la commande du traitement.

Formulaire nominatif de demande d'accès au traitement

Présenté en Annexe 4.

Instauration et surveillance du traitement

Le traitement sera instauré et surveillé sous responsabilité d'un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

Le comité de suivi de l'utilisation des inhibiteurs de Checkpoint, commun aux différentes spécialités impliquées dans ces thérapeutiques, aura pour mission de suivre et faire appliquer les mesures ci-avant.



Bibliographie

- 1 Skoetz N, Trelle S, Rancea M, Haverkamp H, Diehl V, Engert A, Borchmann P. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. [Lancet Oncol. 2013 Sep;14\(10\):943-952](#)
- 2 Rancea M, von Tresckow B, Monsef I, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a systematic review with meta-analysis. [Crit Rev Oncol Hematol. 2014 Oct;92\(1\):1-10](#)
- 3 Gopal AK, Chen R, Smith SE, Ansell SM Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. [Blood. 2015 Feb 19;125\(8\):1236-1243](#)
- 4 Yamamoto R, Nishikori M, Kitawaki T, Sakai T et al. PD-1-PD-1 ligand interaction contributes to immunosuppressive microenvironment of Hodgkin lymphoma. [Blood. 2008 Mar 15;111\(6\):3220-3224](#)
- 5 Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, et al. PD-1 blockade with Nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. [N Engl J Med. 2015 Jan 22;372\(4\):311-319](#)



Modalités de suivi de l'utilisation des molécules

Le groupe de travail recommande le suivi rapproché des prescriptions par un comité de suivi propre à chaque établissement.

Comité de suivi de l'utilisation des inhibiteurs de Checkpoint

Il aura pour mission de suivre et faire appliquer les mesures ci-avant.

Il sera constitué d'un représentant de chacun des comités d'organes impliqué dans l'utilisation de ces traitements, des représentants pharmaciens et d'un membre de la direction de l'institution.

Il se réunira de manière trimestrielle pour assurer sa mission.

Suivi volumétrique :

Un enregistrement qualitatif et quantitatif des prescriptions est réalisé sous la responsabilité du pharmacien en charge de la délivrance des anti PD1.

Un relevé volumétrique trimestriel portant sur les critères ci-après sera effectué par le pharmacien responsable et transmis aux responsables des comités d'organes concerné et du comité de suivi des inhibiteurs de checkpoint :

- 1- Pour chaque situation clinique, en lien avec les comités d'organes :
 - a. Nombre global de patients traités
 - b. Respect des conditions d'accès
 - c. Nombre de nouveaux patients traités
 - d. Nombre d'arrêt de traitement
 - e. Taux de progression de la demande d'accès aux traitements
- 2- Pour l'ensemble des patients de l'établissement :
 - a. Volume global de produit consommé
 - b. Estimation financière du coût annuel des traitements

Réévaluation des modalités d'accès et d'indication :

Les modalités d'accès et d'utilisation des molécules seront réévaluées sur proposition du comité d'organes à chaque réunion du comité de suivi.



REFERENTIEL DE BON USAGE DES ANTI PD1

Annexe

Fiches d'accès aux traitements



Formulaire d'accès au traitement par inhibiteur de Checkpoints / mélanome

Patient : Nom : _____ IPP : _____

Prénom : _____

Date de naissance : ____/____/____

Date de la demande initiale : ____/____/____

Nom du médecin référent : _____

Etablissement d'origine : _____

Primo-prescription Renouvellement (Si renouvellement : Réponse objective Maladie stable)

Médicament prescrit / posologie :

Pathologie :

Mutation BRAFV600 : Oui Non

Si oui :

Echappement et/ou contre-indication aux inhibiteurs BRAFV600 : Oui Non

Stade AJCC :

IIIc

IV M1a

M1b

M1c

Localisations cérébrales : Oui Non

Symptomatiques : Oui Non

Patient éligible à un essai clinique Oui Non

Antécédents/Co-morbidités :

Statut OMS : 0 1 2 3 4

Corticothérapie systémique > 10 mg equ Prednisone : Oui Non

Maladie auto-immune : Oui Non

Immunosuppresseur : Oui Non

Validation RCP, le patient remplit les critères d'éligibilité au traitement : Oui Non

Date : ____/____/____

Signature :



Formulaire d'accès au traitement par inhibiteur de Checkpoint / oncologie thoracique

Patient : Nom : _____ IPP : _____
Prénom : _____
Date de naissance : ____/____/____

Date de la demande initiale : ____/____/____

Nom du médecin référent : _____

Etablissement d'origine : _____

Primo-prescription Renouvellement (Si renouvellement : Réponse objective
Maladie stable)

Médicament prescrit / posologie :

Pathologie :

CBNPC : Oui Non
 Epidermoïde Non épidermoïde

Stade : IIIb IV TNM : ____/____/____

Localisations cérébrales : Oui Non

Symptomatiques : Oui Non

Traitements précédents : _____

Mutation EGFR : Oui Non

Si oui Echappement et/ou contre-indication aux inhibiteurs EGFR : Oui Non

Mutation/translocation ALK : Oui Non

Si oui Echappement et/ou contre-indication aux inhibiteurs ALK : Oui Non

Patient éligible à un essai clinique Oui Non

Antécédents/Co-morbidités :

Statut OMS : 0 1 2 3 4

Corticothérapie systémique > 10 mg equ Prednisone: Oui Non

Pathologie auto-immune : Oui Non

Immunosuppresseur : Oui Non

Validation RCP, le patient remplit les critères d'éligibilité au traitement : Oui Non

Date : ____/____/____

Signature :



Formulaire d'accès au traitement par inhibiteur de Checkpoint / oncologie digestive

Patient : Nom : _____ IPP : _____
Prénom : _____
Date de naissance : ____/____/____

Date de la demande initiale : ____/____/____

Nom du médecin référent : _____

Etablissement d'origine : _____

Primo-prescription Renouvellement
Si renouvellement : Réponse objective Maladie stable
Médicament prescrit / posologie :

Pathologie :

CCRM : Oui Non
Syndrome de Lynch Oui Non

TNM : ____/____/____ Localisations cérébrales : Oui Non
Symptomatiques : Oui Non

Traitements antérieurs :

.
. .
. .

Maladie en progression : Oui Non
Patient éligible à un essai clinique Oui Non

Antécédents/Co-morbidités :

Statut OMS : 0 1 2 3 4
Corticothérapie systémique > 10 mg eq Prednisone: Oui Non
Maladie auto-immune : Oui Non
Immunosuppresseur : Oui Non

Validation RCP, le patient remplit les critères d'éligibilité au traitement :

Oui Non

Date : ____/____/____

Signature :



Formulaire d'accès au traitement par inhibiteur de Checkpoint / Hématologie

Patient : Nom : _____ IPP : _____

Prénom : _____

Date de naissance : ____/____/____

Date de la demande initiale : ____/____/____

Nom du médecin référent : _____

Etablissement d'origine : _____

Primo-prescription Renouvellement

Si renouvellement : Réponse objective Maladie stable

Médicament prescrit / posologie : _____

Pathologie :

Lymphome de Hodgkin : Oui autre : _____

Envahissement du SNC : Oui Non

Traitements antérieurs :

·

·

·

·

En rechute Réfractaire

Patient éligible à un essai clinique Oui Non

Antécédents/Co-morbidités :

Statut OMS : 0 1 2 3 4

Corticothérapie systémique > 10 mg equ prednisone: Oui Non

Maladie auto-immune : Oui Non

Immunosuppresseur : Oui Non

Validation RCP Lymphome, le patient remplit les critères d'éligibilité au traitement :

Oui Non

Date : ____/____/____

Signature :