



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

14 décembre 2011

Le projet d'avis adopté par la commission le 2 novembre 2011
a fait l'objet d'une audition le 14 décembre 2011

YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Flacon de 10 ml (CIP : 580 877-0)

Flacon de 40 ml (CIP : 580 878-7)

Laboratoires BRISTOL MYERS SQUIBB

Ipilimumab

Code ATC : L01XC11 (anticorps monoclonal – antinéoplasique)

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier, réservé aux oncologues ou médecins ayant des compétences en oncologie.

Date de l'AMM (centralisée) : 13 juillet 2011

L'AMM est assortie d'un PGR qui inclut notamment un suivi en routine des effets indésirables. Par ailleurs, les laboratoires BMS se sont engagés à mettre en place une étude comparative randomisée visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ipilimumab 3mg/kg par rapport à l' ipilimumab 10 mg/kg afin de justifier le choix de la posologie optimale.

ATU nominative : 144 ATU nominatives non protocolisées accordées entre le 9 octobre 2007 et le 28 juillet 2010 et 646 ATU protocolisées entre le 29 juillet 2010 et le 17 juillet 2011.

ATU de cohorte : 208 ATU de cohorte ont été accordées entre le 18 juillet et le 30 septembre 2011.

Motif de la demande : Inscription Collectivités.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif :

Ipilimumab

1.2. Originalité

YERVOY est un anticorps monoclonal humain qui active les cellules T ; l'infiltration des tumeurs par les lymphocytes aboutissant à la destruction des cellules tumorales.

1.3. Indication

« YERVOY est indiqué dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patient adultes ayant déjà reçu un traitement ».

1.4. Posologie et mode d'administration

« Le traitement doit être initié et surveillé par des médecins spécialistes expérimentés dans le traitement du cancer.

Posologie

Adultes : Le traitement d'induction de YERVOY se fait à la dose de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse sur une période de 90 minutes, toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses. Sauf en cas d'intolérance, les patients doivent recevoir l'intégralité du traitement d'induction (4 doses), sans tenir compte de l'apparition de nouvelles lésions ou de la croissance des lésions existantes. L'évaluation de la réponse tumorale ne doit être effectuée qu'à la fin du traitement d'induction.

Les fonctions hépatique thyroïdienne doivent être évaluées avant l'instauration d'un traitement par YERVOY et avant chaque administration. De plus, tout signe ou symptôme évocateur d'effets indésirables immunologiques, tels que diarrhée et colite, doit être évalué pendant le traitement par YERVOY (voir tableau 1A et 1B).

Arrêt définitif du traitement ou annulation de dose : La prise en charge d'un effet indésirable immunologique peut nécessiter l'annulation d'une dose ou l'arrêt définitif du traitement par YERVOY et l'instauration d'une corticothérapie systémique à hautes doses ou, dans certains cas, l'association d'un traitement immunosuppresseur (voir rubrique 4.4 du RCP).

La diminution des doses n'est pas recommandée. Les doses non administrées suite à l'émergence d'effets indésirables ne doivent pas être rattrapées.

Les recommandations d'arrêt définitif du traitement ou d'annulation de dose sont décrites dans les Tableaux 1A et 1B. Les recommandations détaillées de la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique sont décrites à la rubrique 4.4. du RCP ».

Tableau 1A Quand arrêter définitivement YERVOY	
Arrêter définitivement YERVOY chez les patients présentant les effets indésirables suivants. La prise en charge de ces effets indésirables peut également nécessiter un traitement systémique par corticostéroïdes à hautes doses si leur origine immunologique est avérée ou supposée (voir rubrique 4.4 pour les recommandations de prise en charge détaillées).	
Effets indésirables sévères ou menaçant le pronostic vital	Grade selon le NCI-CTCAE v3^a
Gastro-intestinal: Symptômes sévères (douleur abdominale, diarrhée sévère ou changement significatif du nombre de selles émises, sang dans les selles, hémorragie gastro-intestinale, perforation gastro-intestinale)	Diarrhée ou colite de grade 3 ou 4
Hépatique: Elévation très importante des ASAT, des ALAT, ou de la bilirubine totale ou symptômes d'hépatotoxicité	ASAT ou ALAT > 8 x LSN ou Bilirubine totale > 5 x LSN
Cutané: Rash menaçant le pronostic vital (y compris syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique) ou prurit sévère étendu gênant les activités de la vie courante ou nécessitant une intervention médicale	Rash de grade 4 ou prurit de grade 3
Neurologique: Apparition ou aggravation de neuropathie sévère sensitive ou motrice	Neuropathie sensitive ou motrice de grade 3 ou 4
Autres systèmes d'organes^b: (par exemple : néphrite, pneumonite, pancréatite, myocardite non-infectieuse)	- effet indésirable d'origine immunologique de grade \geq 3 c - affection oculaire d'origine immunologique de grade \geq 2 NE REPENDANT PAS à un traitement immunosuppresseur topique.

a Les effets indésirables sont gradés selon la classification du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 3.0 (NCI-CTCAE v3).

b Tout autre effet indésirable d'origine immunologique avérée ou supposée doit être gradé selon le CTCAE. La décision d'arrêter le traitement par YERVOY doit être basée sur la gravité de l'effet.

c Les patients présentant une endocrinopathie sévère (Grade 3 ou 4) contrôlée par un traitement hormonal substitutif peuvent poursuivre leur traitement.

LSN = limite supérieure de la normale

Tableau 1B Quand suspendre le traitement par YERVOY	
Suspendre le traitement par YERVOY^a chez les patients présentant les effets indésirables d'origine immunologique suivants. Voir rubrique 4.4 pour les recommandations de prise en charge détaillées.	
Effets indésirables légers à modérés	Action
Gastro-intestinal: Diarrhée ou colite modérée non contrôlée par le traitement médical ou persistante (5-7 jours) ou récurrente.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspendre le traitement jusqu'à la résolution de l'effet indésirable à un grade 1 ou grade 0 (ou retour à l'état initial). 2. Si la résolution de l'effet indésirable se produit avant l'administration de la prochaine dose, reprendre le traitement à la prochaine administration programmée. 3. Si la résolution ne s'est pas produite avant la prochaine administration programmée, poursuivre la suspension du traitement jusqu'à la résolution puis reprendre le traitement selon le schéma thérapeutique prédéfini. 4. Arrêter le traitement par YERVOY si l'effet indésirable ne se résout pas à un grade 1 ou grade 0 (ou retour à l'état initial).
Hépatique: Elévation modérée des taux de transaminases (ASAT ou ALAT > 5 à \leq 8 x LSN) ou de bilirubine totale (> 3 à \leq 5 x LSN)	
Cutané: Rash cutané modéré à sévère (Grade 3) ^b ou prurit étendu/intense quelque soit son origine	
Endocrinien: Effets indésirables sévères au niveau des glandes endocriniennes, telles que hypophysite et thyroïdite non suffisamment contrôlées par un traitement hormonal substitutif ou un traitement immunosuppresseur à hautes doses.	
Neurologique: Neuropathie motrice modérée (Grade 2) ^b inexplicquée, faiblesse musculaire, ou neuropathie sensitive (durant plus de 4 jours)	
Autres effets indésirables modérés^c	

a La diminution des doses de YERVOY n'est pas recommandée. Les doses non administrées suite à la survenue d'un effet indésirable ne doivent pas être rattrapées

b Les effets indésirables sont gradés selon la classification du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 3.0 (NCI-CTCAE v3)

c Tout autre effet indésirable de système d'organe considéré comme d'origine immunologique doit être classé selon le CTCAE. La décision de suspendre le traitement doit être basée sur la gravité de l'effet.

LSN = limite supérieure de la normale

Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de YERVOY chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. YERVOY ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans.

Populations particulières :

Patients âgés : Aucune différence en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été rapportée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans) traités par YERVOY. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans cette population.

Insuffisance rénale : La sécurité et l'efficacité de YERVOY chez les insuffisants rénaux n'ont pas été étudiées. D'après les résultats pharmacocinétiques dans la population étudiée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique : La sécurité et l'efficacité de YERVOY chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'ont pas été étudiées. YERVOY doit être administré avec prudence chez les patients dont les taux de transaminases sont ≥ 5 x LSN ou les taux de bilirubine sont > 3 x LSN à l'état de base (voir rubrique 5.1 du RCP).

Mode d'administration

Le temps de perfusion recommandé est de 90 minutes. YERVOY peut être utilisé en administration intraveineuse sans dilution ou être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose à 50 mg/ml (5%) à des concentrations de 1 mg/ml à 4 mg/ml et conservé dans des flacons en verre ou des poches en PVC ou sans PVC. YERVOY ne doit pas être injecté en IV directe rapide ni en bolus IV.

Pour les instructions sur la manipulation du produit avant administration, voir rubrique 6.6. du RCP. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

L : Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01 : Agents antinéoplasiques
L01X : Autres agents antinéoplasiques
L01XC : Anticorps monoclonaux
L01XC11: Ipilimumab

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Autres agents antinéoplasiques, indiqués dans les mélanomes métastatiques :

- Autres anticorps monoclonaux : néant.

- Inhibiteur de la tyrosine kinase (Vémurafénib) : en ATU de cohorte depuis mai 2011, accepté par la FDA en octobre 2011 et ayant obtenu l'avis positif du CHMP le 15 décembre 2011.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les autres moyens thérapeutiques utilisés dans le traitement des mélanomes cutanés :

1. Chimiothérapies :

- carmustine (BICNU),
- dacarbazine (DETICENE et génériques),
- fotemustine (MUPHORAN),
- lomustine (BELUSTINE).

2. Immunothérapies : interféron alpha-2a (ROFERON), PROLEUKIN (aldesleukin)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et la tolérance de l'ipilimumab (YERVOY) dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement repose sur :

- une étude clinique (pivot) de phase III (MDX010-20¹) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ipilimumab par rapport au gp100 (vaccin peptidique sans AMM) en termes de survie globale chez des patients HLA-A2*0201 positifs avec mélanome non résécable de stade III et IV, en échec à une première ligne de traitement,
- deux études cliniques de phase II chez des patients avec mélanome non résécable de stade III et IV suivi pendant 48 semaines :
 - l'étude CA184022 dont l'objectif était de déterminer l'efficacité de 3 doses d'ipilimumab en termes de pourcentage de patients présentant une réponse complète ou partielle.
 - l'étude CA184004 dont l'objectif était de déterminer des marqueurs prédictifs potentiels de réponse et/ou de toxicité de l'ipilimumab aux doses de 3 et 10 mg/kg.

Le laboratoire a également fourni une étude de phase III (CA184024²) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ipilimumab + dacarbazine versus dacarbazine en termes de survie globale chez des patients avec mélanome non résécable naïfs de traitement ; cette indication ne correspondant pas à l'AMM validée de l'ipilimumab, elle ne sera pas développée dans ce document.

De même, l'étude MDX010-08, réalisée chez des patients naïfs de traitement (hors AMM) et les études, CA184008, CA184007, CA184042 et MDX010-15 et MDX010-28, réalisées à une posologie de 10 mg/kg (hors AMM) ne seront pas développées dans ce document.

3.1. Efficacité

3.1.1. Etude pivot de phase III : MDX010-20¹

Méthode : étude de phase III, comparative ipilimumab + placebo versus gp100 + placebo versus ipilimumab + gp100, randomisée en double-aveugle réalisée chez 676 patients HLA-A2*0201 positifs avec mélanome non résécable de stade III ou stade IV préalablement traités par au moins une ligne de traitement contenant les chimiothérapies suivantes : IL-2, dacarbazine, temozolomide, fotemustine et/ou carboplatine, pendant 24 mois.

Le gp100 est un vaccin peptidique expérimental sans AMM et non disponible sur le marché français.

1Hodi FS et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma N Engl J Med. 2010 Aug 19;363(8):711-23.

2 Robert C et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med. 2011 Jun 30;364(26):2517-26.

Critères d'inclusion : Patients HLA-A2*0201 de plus de 18 ans avec mélanome non résécable de stade III ou IV et :

- une rechute après une réponse objective (partielle ou complète), un échec ou une intolérance à une ou plusieurs molécules (dacarbazine, temozolomide, fotemustine, carboplatine),
- un délai d'au moins 28 jours depuis la précédente chimiothérapie, immunothérapie, chirurgie et de 14 jours depuis la précédente radiothérapie,
- une espérance de vie \geq 4 mois,
- un statut de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) compris entre 0 et 1.
- bilan biologique : leucocytes \geq 2500/ μ L, neutrophiles \geq 1500/ μ L, plaquettes \geq 100 x 103/ μ L, hémocrite \geq 30%, hémoglobine \geq 10 g/dL, créatinine \leq 2 LSN, ASAT < 2xLSN, bilirubine totale < 2xLSN.

*L'inclusion s'est limitée aux patients HLA-A2*0201 positif dans la mesure où le vaccin peptidique gp100 ne serait actif que chez les patients porteurs de ce marqueur génétique, présent chez 40 à 50% de la population générale³.*

Traitements :

Les patients ont été randomisés en trois groupes selon une répartition 3 :1 :1.

- Ipilimumab (3 mg/kg) + gp100 (2 mg de Peptide A et 2 mg de Peptide B), n=403,
- Ipilimumab (3 mg/kg) + placebo, n=137,
- gp100 (2 mg de Peptide A et 2 mg de Peptide B) + placebo, n=136.

Ces traitements ont été administrés toutes les 3 semaines durant 4 cycles.

Critère principal de jugement : survie globale.

L'analyse principale a porté sur la comparaison entre les groupes ipilimumab+gp100 versus gp100 + placebo.

Résultats : en intention de traiter (cf. tableau 1)

Au total, 151/676 patients (22%) étaient en vie à la fin de l'étude (24 mois). La durée médiane de suivi a été de 20,99 mois dans le groupe ipilimumab+gp100, 27,83 mois dans le groupe ipilimumab et de 17,18 mois dans le groupe gp100. Seuls quelques patients ont été suivis jusqu'à 55 mois.

L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 56,2 ans [19 ; 90].

Tous les patients inclus avaient un mélanome métastatique de stade M1a à M1c à l'exception d'un patient du groupe ipilimumab (0,7%) et de 4 patients du groupe gp100 (2,9%).

Les patients du groupe gp100 ont été globalement plus prétraités que les patients du groupe ipilimumab :

- IL-2 : 23,4% dans le groupe ipilimumab versus 24,3% dans le groupe gp100,
- 1 ligne de traitement : 37,2% versus 29,4%,
- 2 lignes : 24,8% versus 24,3%,
- 3 lignes : 16,1% versus 19,9%,
- 4 lignes : 6,6% versus 8,8%,
- \geq 5 lignes : 15,3% versus 17,6%.

³ Cette étude a été conduite dans 125 sites européens incluant 676 patients dont 17 sites français (67 patients), mais également en Amérique du Nord et du Sud et en Afrique.

Tableau 1 : Survie globale

	Ipilimumab+gp100 N=403	Ipilimumab+ placebo N=137	Gp100+placebo N=136
Nombre de décès (%)	306(76%)	100 (73%)	119 (88%)
Médiane de survie (mois)	9,95	10,12	6,44
IC 95%	[8,48 ; 11,50]	[8,02 ; 13,80]	[5,49 ; 8,71]
HR versus gp100	0,68	0,66	
IC 95%	[0,55 ; 0,85]	[0,51 ; 0,87]	
p	0,0004	0,0026	
HR versus Ipilimumab	1,04		
IC 95%	[0,83 ; 1,30]		
p	NS		

En termes de survie globale, un gain médian de 3,68 mois a été observé dans le groupe ipilimumab par rapport au groupe gp100 : médiane de survie 10,12 mois versus 6,44 mois, HR 0,66 [0,51 ; 0,87], p=0,0026. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes ipilimumab et ipilimumab + gp100 : HR 1,04 [0,83 ; 1,30], NS.

Compte-tenu de la méthodologie choisie dans cette étude, qui a évalué l'efficacité de l'ipilimumab par rapport et en association avec le gp100, molécule qui ne dispose pas d'AMM, les résultats doivent être interprétés avec prudence ; d'autant que les performances du gp100 semblent du même ordre que celles du placebo (médiane de survie sans traitement : 7 mois). En effet, bien qu'une différence de survie globale ait été observée, l'apport thérapeutique de l'ipilimumab est difficilement quantifiable compte-tenu du choix du comparateur.

Cette étude a également évalué la qualité de vie des patients sur la base de l'échelle EORTC QLQ-C30⁴. Par rapport à l'inclusion, une dégradation marquée de la qualité de vie des patients a été observée dans les groupes ipilimumab (-8,8 [-13,5 ; -4,1]) et gp100 (-10,4 [-15,3 ; -5,5]) sans qu'aucune différence significative n'ait été mise en évidence entre les deux groupes: différence 1,6 [-5,0 ; 8,2], NS.

3.1.2. Etudes de phase II

CA184022

Méthode : étude de phase II, de recherche de dose, comparative ipilimumab 0,3 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg versus ipilimumab 10 mg/kg, randomisée en double-aveugle réalisée chez 217 patients avec mélanome résécable de stade III ou stade IV préalablement traités par d'autres traitements suivi pendant 48 semaines.

Critères d'inclusion : Patients de plus de 16 ans avec mélanome non résécable de stade III ou IV et :

- une rechute après une réponse objective (partielle ou complète), un échec ou une intolérance à au moins une autre molécule.
- une espérance de vie \geq 16 semaines,
- un statut de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) compris entre 0 et 1.

.

Traitements :

- Ipilimumab 0,3 mg/kg, n=73,
- Ipilimumab 3 mg/kg, n=72,
- Ipilimumab 10 mg/kg, n=72.

Ces traitements ont été administrés toutes les 3 semaines au cours de 4 cycles.

4 European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire : ce questionnaire recouvre les mêmes domaines que l'échelle HRQoL, validée pour les études cliniques de cancérologie.

Critère principal de jugement : meilleur taux de réponse objective c'est à dire le pourcentage de patients présentant une réponse complète ou partielle définie selon les critères OMS modifiés⁵.

Résultats :

Une réponse objective a été observée chez 3/72 (4,2%) des patients du groupe ipilimumab 3 mg/kg et 8/72 (11,1%) des patients du groupe ipilimumab 10 mg/kg : différence de 6,9%, IC 95% [-1,7 ; 15 ;5], NS.

Aucune réponse objective n'a été observée chez les patients traités par ipilimumab 0,3 mg/kg.

CA184004

Méthode : étude de phase II, exploratoire de facteurs prédictifs, ipilimumab 3 mg/kg versus ipilimumab 10 mg/kg, randomisée en double-aveugle réalisée chez 82 patients avec mélanome résécable de stade III ou stade IV suivi pendant 48 semaines.

Critères d'inclusion : Patients de plus de 16 ans avec mélanome non résécable de stade III ou IV et :

- une rechute après une réponse objective (partielle ou complète), un échec ou une intolérance au moins une autre molécule.
- une espérance de vie \geq 16 semaines,
- un statut de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) compris entre 0 et 1.

Traitements : Ipilimumab 3 mg/kg, n=40, Ipilimumab 10 mg/kg, n=42.

Ces traitements ont été administrés toutes les 3 semaines pendant 4 cycles.

Objectif principal : définir des marqueurs prédictifs de réponse et/ou de toxicité de l'ipilimumab.

Objectifs secondaires, notamment : déterminer le meilleur de taux de réponse objective, c'est à dire le pourcentage de patients présentant une réponse complète ou partielle définie selon les critères OMS modifiés⁶.

Résultats :

Des biomarqueurs prédictifs de réponse ont été identifiés : l'augmentation du taux de lymphocytes à la semaine 12, l'infiltration de la tumeur par les lymphocytes à la semaine 4, l'expression de FoxP3⁷ à l'inclusion, présence de l'enzyme immunorégulatrice indolamine 2,3 dioxygénase.

Une réponse objective a été observée chez 3/40 (7,5%) des patients du groupe ipilimumab 3 mg/kg et 5/42 (11.9%) des patients du groupe ipilimumab 10 mg/kg .

5 Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15:7412-20.

6 Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15:7412-20.

7 Marqueur des cellules T régulatrices

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude MDX010-20, des effets indésirables ont été observés chez 549/643 patients (85,4%) : 339/380 (89,2%) du groupe ipilimumab + gp100, 106/131 (80,9%) du groupe ipilimumab et 104/132 (78,8%) du groupe gp100.

Les effets indésirables sévères (grade ≥ 3) ont été plus fréquents dans le groupe ipilimumab (26%) que dans les autres groupes traités : 19,5% dans le groupe ipilimumab + gp100 et 12,1% dans le groupe gp100.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ($>10\%$) ont été :

- diarrhées : 30,3% dans le groupe ipilimumab+gp100, 27,5% dans le groupe ipilimumab et 13,6% dans le groupe gp100,
- nausées : 19,2% vs 23,7% vs 17,4%,
- vomissements : 9,5% vs 12,2% vs 6,8%,
- fatigue : 23,9% vs 24,4% vs 19,7%,
- prurit : 17,6% vs 24,4% vs 11,4%,
- rash : 17,9% vs 19,1% vs 3,8%.

Dans cette étude des arrêts de traitement pour effets indésirables ont été observés chez trois fois plus de patients du groupe ipilimumab par rapport au groupe gp100 : 9,9% dans le groupe ipilimumab, 6,8% dans le groupe ipilimumab+gp100 et 3% dans le groupe gp100.

Dans les études de phase II, des effets indésirables ont été observés aux fréquences suivantes :

- étude CA184022 : 46/73 (63.9%) dans le groupe 0,3 mg/kg, 55/72 (77.5%) dans le groupe 3 mg/kg et 59/72 (83.1%) dans le groupe 10 mg/kg,
- étude CA184004 : 33/40 (82,5%) versus 32/42 (76,2%).

Les effets indésirables les plus fréquents ont été des troubles gastro-intestinaux, cutanés et endocriniens.

Selon le RCP, YERVOY a été administré à plus de 3000 patients dans le cadre d'un programme clinique ayant évalué son utilisation à différentes doses et sur différents types de tumeur. YERVOY est le plus souvent associé à des effets indésirables résultant d'une activité immunitaire augmentée ou excessive.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) avec ipilimumab 3 mg/kg (YERVOY) ont été : diminution de l'appétit, diarrhée, vomissements, nausées, rash, prurit, asthénie, réaction au site d'injection, fièvre.

Ces effets indésirables ont été souvent graves (grades 3 et 4) :

- diarrhées et colites sévères, rapportées dans 5% de cas,
- hépatotoxicités graves d'origine immunologique, incluant des cas d'insuffisances hépatiques fatales, rapportés chez $<1\%$ des patients,
- effets indésirables cutanés pouvant être d'origine immunologique, incluant des cas de nécrolyse épidermique toxique fatale, rapportés chez $<1\%$ des patients,
- effets indésirables neurologiques graves d'origine immunologique, incluant un syndrome de Guillain-Barré fatal, rapporté chez $<1\%$ des patients,
- hypopituitarisme sévère (grades 3 ou 4), rapporté chez 3% des patients.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de l'ipilimumab (YERVOY) chez les patients avec mélanome avancé de stade III et IV (non résecable ou métastatique) chez les patient adultes ayant déjà reçu un traitement, ont été évaluées essentiellement dans une étude randomisée en double-aveugle comparant 3 groupes ipilimumab+placebo, gp100 (*vaccin peptidique expérimental sans AMM et non disponible sur le marché français*)+placebo et ipilimumab+gp100, chez 676 patients HLA-A2*0201 positifs.

La médiane de survie globale a été augmentée avec l'ipilimumab par rapport au gp100 (10,12 mois versus 6,44 mois, HR 0,66 {0,51 ; 0,87}, p=0,0026) soit une amélioration absolue de 3,68 mois. Aucune différence n'a été observée entre ipilimumab et ipilimumab+gp100.

Compte-tenu de la méthodologie choisie dans cette étude, qui a évalué l'efficacité de l'ipilimumab par rapport et en association avec le gp100, molécule qui ne dispose pas d'AMM, les résultats doivent être interprétés avec prudence ; d'autant que les performances du gp100 semblent du même ordre que celles du placebo (médiane de survie sans traitement : 7 mois). En effet, bien qu'une différence de survie globale ait été observée, l'apport thérapeutique de l'ipilimumab est difficilement quantifiable compte-tenu du choix du comparateur (Cf analyse des données).

Dans cette étude, une dégradation marquée de la qualité de vie (échelle EORTC QLQ-C30⁸) des patients a été observée dans les groupes ipilimumab (-8,8 [-13,5 ; -4,1]) et gp100 (-10,4 [-15,3 ; -5 ,5] sans qu'aucune différence significative n'ait été mise en évidence entre les deux groupes: différence 1,6 [-5,0 ; 8,2], NS.

Dans cette étude des arrêts de traitement pour effets indésirables ont été observés chez trois fois plus de patients du groupe ipilimumab par rapport au groupe gp100 : 9,9% dans le groupe ipilimumab, 6,8% dans le groupe ipilimumab+gp100 et 3% dans le groupe gp100.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec l'ipilimumab ont été : diminution de l'appétit, diarrhée, vomissements, nausées, rash, prurit, asthénie, réaction au site d'injection, fièvre. L'ipilimumab a été le plus souvent associé à des effets indésirables résultant d'une activité immunitaire augmentée ou excessive. Ces effets indésirables ont été graves (stade III et IV) dans 1 à 5% des cas (diarrhées et colites sévères, hépatotoxicité, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Guillain-Barré, hypopituitarisme sévère).

8 European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire : ce questionnaire recouvre les mêmes domaines que l'échelle HRQoL, validée pour les études cliniques de cancérologie.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le mélanome est un cancer cutané à fort potentiel métastatique, qui peut, lorsqu'il est avancé et/ou compliqué de métastases, engager le pronostic vital à court ou moyen terme.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Il s'agit d'un traitement de deuxième intention.

Compte-tenu de l'efficacité modeste observée par rapport au gp100, molécule qui ne dispose pas d'AMM, et de la fréquence et la sévérité des effets indésirables observés avec l'ipilimumab et des arrêts de traitement liés à ces effets indésirables, son rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Intérêt de Santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par les mélanomes cutanés et autres cancers de la peau est modéré (environ 160 000 DALYs). Le fardeau représenté par les mélanomes avancés (non résécables ou métastatiques) peut être considéré comme faible.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer est un besoin de santé publique inscrit dans le Plan Cancer 2009-2013.

Au vu des données disponibles, l'impact de YERVOY sur la morbi-mortalité est modéré. Un impact négatif sur la qualité de vie ne peut être écarté du fait notamment des problèmes de tolérance rencontrés.

Aussi, la spécialité YERVOY n'apporte qu'une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité YERVOY dans cette indication.

Les alternatives disponibles sont actuellement la dacarbazine, la fotémustine, la témozolomide, le paclitaxel, le cisplatine et le carboplatine, utilisés hors AMM et le vémurafenib en ATU de cohorte depuis mai 2011.

Compte-tenu de la gravité de la pathologie concernée, de l'absence d'alternative validée par une AMM et de l'efficacité modeste observée, l'ipilimumab apporte un service médical rendu important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'absence d'alternative validée par une AMM⁹, l'ipilimumab (YERVOY) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.

⁹ Le vérumafenib, en ATU de cohorte depuis mai 2011, a été approuvé par la FDA en octobre 2011 et a obtenu l'avis positif du CHMP le 15 décembre 2011.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{10,11}

Les mélanomes métastatiques sont associés à un pronostic défavorable (médiane de survie de 7 mois).

Différentes chimiothérapies standard sont utilisées en pratique : dacarbazine, fotémustine, temozolomide, hautes doses d'IL-2, paclitaxel (hors AMM) en association ou non avec le cisplatine ou le carboplatine (hors AMM), avec des taux de réponses modestes de l'ordre de 20% et des taux de rémissions complètes de moins de 5%.

Chez les patients avec mélanomes de stade IV :

- métastatique limitée (résécable) : la résection chirurgicale des métastases est recommandée ; lors de résection incomplète, l'utilisation des traitements des métastases disséminées (décrits ci-après) peut être proposée.
- métastatique disséminé (non résécable) : le traitement est conditionné par la présence ou l'absence de métastases cérébrales.
 - Chez les patients sans métastase cérébrale : la dacarbazine, la fotémustine, le témozolomide et l'interleukine à fortes doses peuvent être utilisés. Les associations de chimiothérapie seules (dacarbazine ou temozolomide avec cisplatine) ou associées à une cytokine (IL-2 ou interféron alfa) ou des chimiothérapies à base de paclitaxel (en association ou non avec du cisplatine ou du carboplatine) peuvent également être proposées.
 - Chez les patients avec métastases cérébrales : la chimiothérapie peut être associée aux corticoïdes et à la radiothérapie.

Les récurrences de mélanomes sont résistantes à la plupart des thérapeutiques classiques notamment la dacarbazine ou les cytokines.

Selon les experts, la prise en charge actuelle s'oriente vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou pas de la mutation B-RAF (cette mutation est retrouvée dans 40 à 60% des cas^{12,13}) ; le choix du traitement passe alors par une thérapie ciblée représentée par le vémurafénib disponible en France depuis mai 2011 sous ATU de cohorte.

Compte tenu des résultats de l'étude MDX010-20, du profil de tolérance de YERVOY et de l'évolution de la stratégie thérapeutique (recherche de mutations B-RAF), le traitement par YERVOY peut être proposé aux patients en échec à au moins une ligne de traitement par chimiothérapie et dont la tumeur ne présente pas de mutation B-RAF.

En l'absence de donnée d'efficacité disponible chez les patients en échec de vémurafénib, la Commission de la Transparence ne peut se prononcer quant à l'intérêt de l'ipilimumab dans cette population.

4.4. Population cible

La population cible de YERVOY est définie par les patients adultes traités pour un mélanome avancé de stade III ou IV (non résécable ou métastatique) ayant déjà été traité par une première ligne de chimiothérapie.

- Prévalence des mélanomes de stade III et IV

La prévalence partielle instantanée calculée à la fin de 2004 est de 31 278 cas de mélanomes dont 28 968 cas sans métastase et 2 310 cas avec métastases (stade IV) sur la

10 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Version 1-2012.

11 Guide ALD. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Mélanome cutané. HAS Février 2008

12 Keith T. et al. Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma. N Engl J Med 2010; 363:809-19

13 Programme INCa pour la détection prospective des biomarqueurs émergents dans le cancer du poumon, le cancer colorectal et le mélanome : une nouvelle approche pour un accès rapide aux thérapies ciblées. INCA juin 2010.

base des données FRANCIM¹⁴.

La prévalence des cas de mélanome de stade III non opérables n'est pas précisément connue. L'étude MELODY permet d'apporter quelques éléments : l'échantillon à l'inclusion comprenait 195 patients de stade IV et 23 patients de stade III non résecable à l'inclusion soit un ratio de 11,8 % entre ces deux catégories de patients.

L'évolution dans le temps de la prévalence des cas de mélanome de stade III non résecable ou IV en France peut être considérée légèrement croissante. On peut admettre de manière conservatrice que cette évolution suit l'évolution de l'incidence brute au cours du temps de 2,2 % par an¹⁵ soit une estimation de 2 633 cas de mélanomes de stade IV à la fin 2010.

A partir des hypothèses indiquées ci-dessus (ratio de 11,8 % entre stade IV et stade III non résecable dans l'étude MELODY), le nombre de cas prévalents de mélanome de stade III non résecable serait de 311.

Compte-tenu de la stratégie thérapeutique d'optimisation de la prise en charge de ces patients, une recherche des mutations B-RAF, retrouvée chez 50% (taux médian) des patients avec mélanomes avancés¹², sera effectuée. Dès lors, deux situations sont envisageables :

1. Patients sans mutation B-RAF: n= 1472

Chez ces patients le nombre de patients ayant déjà reçu un traitement peut être estimé à partir des éléments suivants :

L'application du pourcentage de patients sous traitement systémique (91 %) dans l'étude MELODY et du pourcentage de patients ne répondant pas à un premier traitement (89 %) dans la même étude permet de déterminer la taille de la population cible de YERVOY à : $1472 \times 0,91 \times 0,89 = 1\ 192$ patients.

2. Patients avec mutation B-RAF: n=1472

Chez ces patients, le choix d'une thérapie ciblée est préconisée (vémurafénib) ; les premières données publiées disponibles (FDA) permettent d'estimer à environ 50% les patients ne répondant pas au vémurafénib, soit $1472 \times 0,50 = 736$ patients. En l'absence de donnée d'efficacité disponible pour l'ipilimumab chez les patients en échec de vémurafénib, l'estimation de cette population reste purement théorique.

- A titre indicatif, 650 ATU nominatives ont été délivrées pour l'ipilimumab entre juillet 2010 et juillet 2011.

Sur la base de ces données, la population cible de YERVOY peut être estimée entre 650 et au maximum 1 900 patients. Cette estimation sera revue au regard de l'ensemble des données disponibles lors de l'évaluation du vémurafénib par la Commission de la transparence.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Compte-tenu de l'efficacité modeste démontrée dans l'étude pivot par rapport au gp100, molécule qui ne dispose pas d'AMM, de la fréquence et la sévérité des effets indésirables observés avec l'ipilimumab, des études post-AMM en cours pour justifier le choix

14 Binder-Foucard F, Olteanu S, Levrat F et al. Incidence and prevalence of cutaneous melanoma in France: a population based study from eight cancer registries. Abstract ISPOR 2009. Value in Health 2009, Vol. 12, Issue 7, Page A261, PCN28

15 ETUDE COLLABORATIVE FRANCIM, Hospices Civils de Lyon, InVS, CepiDc. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005. Fiche : Mélanome de la peau. 30 janvier 2008.

posologique (3 versus 10 mg/kg) et de l'évolution en cours de la stratégie thérapeutique, comprenant notamment l'arrivée du vémurafenib (en ATU de cohorte depuis 2011, accepté par la FDA en août 2011 et *ayant* obtenu l'avis positif du CHMP le 15 décembre 2011), la Commission de la Transparence souhaite réévaluer cette spécialité dans un an.