

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**YERVOY** (ipilimumab), anticorps monoclonal**Progrès thérapeutique mineur, en l'absence d'alternative, dans le mélanome avancé des adultes déjà traités****L'essentiel**

- ▶ YERVOY a l'AMM dans le mélanome avancé, non résecable ou métastatique, chez les adultes ayant déjà été traités.
- ▶ Compte tenu des données cliniques, il représente un progrès thérapeutique mineur chez les 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 données chez les patients en échec de vémurafénib, la Commission de transparence ne peut se prononcer sur l'intérêt de l'ipilimumab dans cette population.

Stratégie thérapeutique

- Le mélanome métastatique a un pronostic défavorable, avec une médiane de survie de l'ordre de 7 mois. Les chimiothérapies habituellement utilisées ont des taux de réponse de l'ordre de 20 % et des taux de rémission complète de moins de 5 %. Il s'agit de : dacarbazine, fotémustine, témozolomide, interleukine à haute dose, paclitaxel (hors AMM) en association ou non avec cisplatine ou carboplatine (hors AMM).
- Dans le mélanome de stade IV le traitement dépend de l'extension :
 - Lorsque les métastases sont limitées, leur résection chirurgicale est recommandée, éventuellement complétée, lorsque la résection a été incomplète, par des traitements des métastases disséminées.
 - Lorsque les métastases sont disséminées, le traitement est conditionné par l'existence de métastases cérébrales :
 - en l'absence de métastase cérébrale : la dacarbazine, la fotémustine, le témozolomide et l'interleukine à forte dose peuvent être utilisés. Des associations de chimiothérapie seules (dacarbazine ou témozolomide avec cisplatine) ou associées à une cytokine (IL-2 ou interféron alfa) ou des chimiothérapies à base de paclitaxel (en association ou non à du cisplatine ou à du carboplatine) peuvent également être proposées.
 - en présence de métastases cérébrales, la chimiothérapie peut être associée aux corticoïdes et à la radiothérapie.
- Les récurrences de mélanomes sont résistantes à la plupart des thérapeutiques habituelles, notamment à la dacarbazine ou aux cytokines.

Selon les experts, la prise en charge des patients est fonction de l'existence ou non de la mutation B-RAF. En cas de mutation B-RAF, le vémurafénib peut être utilisé sous ATU depuis mai 2011.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

Compte tenu des données cliniques et de l'évolution de la stratégie thérapeutique qui prend en compte la mutation B-RAF, 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.

Son intérêt chez les patients en échec du vémurafénib n'est pas à ce jour déterminé.

Données cliniques

L'ipilimumab a été évalué dans une étude randomisée en double aveugle chez 676 patients HLA-A2*0201 positifs ayant un mélanome avancé non résecable ou métastatique et ayant déjà reçu un traitement. Trois groupes ont été comparés : ipilimumab + placebo, gp100 (vaccin peptidique expérimental sans AMM et non disponible sur le marché français) + placebo et ipilimumab + gp100.

- La médiane de survie globale dans le groupe ipilimumab a été supérieure à celle du groupe gp100 (10,12 mois *versus* 6,44 mois, $p = 0,0026$), mais non différente de celle du groupe ipilimumab/gp100.

L'apport thérapeutique de l'ipilimumab est difficilement quantifiable, les performances du gp100 étant mal connues. Elles semblent cependant être du même ordre que celles d'un placebo.

La qualité de vie s'est dégradée de façon marquée et non différente entre dans les groupes ipilimumab et gp100.

- Les arrêts de traitement pour effets indésirables ont été plus fréquents avec l'ipilimumab seul (9,9 %) ou associé au gp100 (6,8 %) qu'avec le gp100 seul (3 %).

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.

Des manifestations traduisant une activité immunitaire augmentée ou excessive ont été plus souvent associées à l'ipilimumab. Elles ont été graves (stade III et IV) dans 1 à 5 % des cas (diarrhée et colites sévères, hépatotoxicité, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Guillain-Barré, hypopituitarisme sévère).

Intérêt du médicament

- Compte tenu de la gravité de la pathologie concernée, de l'absence d'alternative validée par une AMM et de l'efficacité modeste observée, YERVOY apporte un service médical rendu* important.
- En l'absence d'alternative validée par une AMM, YERVOY apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

* 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 solidarité nationale.

** 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 ».

