

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**YERVOY (ipilimumab), anticorps monoclonal**

 **Intérêt clinique important en monothérapie dans le traitement du mélanome avancé en 2^{ème} ligne et plus en l'absence de la mutation B-RAF et en 3^{ème} ligne et plus en présence de la mutation B-RAF, mais pas d'avantage clinique démontré par rapport à la prise en charge habituelle (chimiothérapie et soins de supports)**

 **Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement en monothérapie dans le traitement du mélanome avancé dans les autres cas**

L'essentiel

- ▶ YERVOY a l'AMM dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique).
- ▶ Depuis l'arrivée de l'immunothérapie par anti PD-1 et des thérapies dites ciblées, la monothérapie par YERVOY n'a plus de place dans le traitement de 1^{er} ligne du mélanome au stade avancé quel que soit le statut B-RAF de la tumeur ou en 2^e ligne en présence de mutation B-RAF.
- ▶ Aucune donnée méthodologiquement recevable ne documente l'efficacité et la tolérance de YERVOY dans les situations où il est désormais utilisé (2^{ème} ligne et plus en l'absence de mutation B-RAF et 3^{ème} ligne et plus en présence de mutation B-RAF).

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge actuelle du mélanome avancé (non résécable ou métastatique), est orientée, dès le diagnostic, vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou non d'une mutation B-RAF de la tumeur :
 - En l'absence de mutation B-RAF (B-RAF sauvage), le nivolumab (OPDIVO) ou le pembrolizumab (KEYTRUDA) sont recommandés en 1^{ère} ligne de traitement. L'association de l'ipilimumab au nivolumab est une option dans un sous-groupe restreint. En 2^{ème} ligne de traitement, l'ipilimumab (YERVOY) représente une option thérapeutique bien qu'il n'existe pas de données sur l'efficacité des anti-CTLA4 (ipilimumab) après progression sous anti-PD1. En cas d'échappement, la chimiothérapie (dont la dacarbazine) se discute en 3^e ligne. Selon les caractéristiques du patient et les toxicités apparues sous immunothérapie, l'utilisation de la dacarbazine peut également s'envisager dès la seconde ligne en alternative à l'ipilimumab.
 - En cas de mutation B-RAF, le traitement de 1^{er} ligne repose sur une bithérapie ciblée (association d'un inhibiteur de B-RAF et d'un anti-MEK) : dabrafenib (TAFINLAR) associé au trametinib (MEKINIST) ou vemurafenib (ZELBORAF) associé au cobimetinib (COTELLIC). Dans certains cas, l'utilisation d'une immunothérapie par anti PD-1 pourrait être proposée. En 2^{ème} ligne de traitement, après échec de la bithérapie ciblée, l'utilisation d'un anti PD1, le nivolumab (OPDIVO) ou bien le pembrolizumab (KEYTRUDA), sont recommandés. En troisième ligne, l'ipilimumab peut être proposé. Une chimiothérapie, dont la dacarbazine, se discute en 4^e ligne de traitement. Selon les caractéristiques du patient et les toxicités apparues sous immunothérapie, l'utilisation de la dacarbazine peut également se discuter en 3^e ligne en alternative à l'ipilimumab.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
La monothérapie par YERVOY est un traitement de :
 - 2^{ème} ligne et plus en l'absence de mutation B-RAF ;
 - 3^{ème} ligne et plus en présence de mutation B-RAF.En fonction du profil du patient (état général, comorbidités, taux de LDH, toxicités liées aux lignes antérieures de traitement, etc.) les alternatives de la monothérapie par YERVOY sont la chimiothérapie et les soins de support.

Données cliniques

- Depuis les dernières évaluations de YERVOY (2013 et 2014), YERVOY a été utilisé comme traitement comparateur des études évaluant OPDIVO (nivolumab) et KEYTRUDA (pembrolizumab). Dans ces deux études, l'efficacité de l'ipilimumab en termes de survie globale et de survie sans progression a été inférieure à celles du nivolumab ou du pembrolizumab chez les patients naïfs de traitement. La monothérapie par ipilimumab n'est donc plus recommandée en 1^{ère} ligne de traitement des patients B-RAF non muté ou en 2^{ème} ligne de traitement des patients B-RAF muté.
- Des nouvelles données descriptives de 57 patients issus de la phase d'extension d'une étude évaluant OPDIVO (nivolumab) documentent l'efficacité de l'ipilimumab en tant que traitement de 2^{ème} ligne après échec d'une monothérapie par anti-PD1. La médiane de survie de ces 57 patients a été de 16,62 mois (IC95% = [12,68 ; non évaluable]). Les limites méthodologiques de ces données ne permettent pas la quantification de l'effet d'un traitement par ipilimumab après échec d'un anti-PD1.
- Les principaux risques concernent la toxicité gastro-intestinale et la toxicité immunologique.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Prescription réservée aux spécialistes en cancérologie ou en oncologie médicale
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par YERVOY en monothérapie est :
 - o insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients naïfs de traitement (quel que soit le statut B-RAF de la tumeur), et en 2^{ème} ligne en présence de la mutation B-RAF,
 - o important en 2^{ème} ligne et plus en l'absence de mutation B-RAF et en 3^{ème} ligne et plus en présence de la mutation B-RAF.
- Dans les situations où il est désormais utilisé, YERVOY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de ces patients qui comporte la chimiothérapie et les soins de supports
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital en monothérapie pour le traitement du mélanome avancé en 2^{ème} ligne et plus en l'absence de mutation B-RAF et en 3^{ème} ligne et plus en présence de la mutation B-RAF.
- Avis défavorable à la prise en charge à l'hôpital en monothérapie pour le traitement du mélanome avancé :
 - o chez les patients naïfs de traitement (quel que soit le statut B-RAF de la tumeur),
 - o et en 2^{ème} ligne du mélanome avancé en présence de la mutation B-RAF.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 7 juin 2017 (CT-15132 et CT-15764) disponible sur www.has-sante.fr

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

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