

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

OPDIVO (nivolumab), anticorps anti-PD1

Intérêt clinique de l'association OPDIVO + YERVOY :

- **important dans le traitement du mélanome avancé uniquement en 1^e ligne chez les patients ECOG 0 - 1, dont la tumeur est B-RAF non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent mais pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge des patients;**
- **insuffisant dans les autres cas pour une prise en charge par la solidarité nationale**

L'essentiel

- ▶ OPDIVO en association à l'ipilimumab a l'AMM dans le traitement des adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).
- ▶ C'est une option thérapeutique en 1^e ligne, qui ne peut être proposée que dans le cadre d'une RCP à une population sélectionnée : atteinte d'un mélanome au stade avancé, ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté en l'absence de métastase cérébrale active.

Indications préexistantes*

OPDIVO a aussi l'AMM dans le traitement du rein, du cancer bronchique non à petites cellules, (pour plus de précisions, cf. AMM).

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 BRAF de la tumeur.
- En l'absence de mutation B-RAF, le pembrolizumab (KEYTRUDA) et le nivolumab (OPDIVO) sont recommandés en 1^{ère} ligne de traitement.
En 2^{ème} ligne de traitement, l'ipilimumab (YERVOY) représente une option thérapeutique bien qu'il n'existe pas de données sur l'efficacité de cet anti-CTL4 après progression sous anti-PD1.
- En cas de mutation B-RAF, le traitement comprend en premier lieu une bithérapie ciblée (inhibiteurs de B-RAF + anti-MEK) : dabrafenib (TAFINLAR) + trametinib (MEKINIST) ou vemurafenib (ZELBORAF) + cobimetinib (COTELLIC). La place du nivolumab et du pembrolizumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue ainsi que le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en 1^{ère} ligne.
En 2^{ème} ligne de traitement, le pembrolizumab ou le nivolumab sont recommandés. L'association dabrafenib + trametinib n'est pas recommandée en 2^{ème} ligne de traitement chez les patients en rechute ayant déjà reçu un inhibiteur de B-RAF en monothérapie en 1^{ère} ligne de traitement.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
L'association nivolumab + ipilimumab est une option thérapeutique de 1^e ligne, qui ne peut être proposée que dans le cadre d'une RCP à une population sélectionnée atteinte d'un mélanome au stade avancé : patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté en l'absence de métastase cérébrale active.
Le choix de prescrire cette association nécessite de prendre en considération la fréquence élevée d'événements indésirables, notamment de grades ≥ 3 liés au traitement (55,0% versus 27,3% sous ipilimumab seul). Cette information devrait être transmise au patient avant l'instauration du traitement.

* Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

Données cliniques

- Une étude de phase III (CA209067), randomisée, en double aveugle a comparé l'efficacité et la tolérance, en 1^e ligne du nivolumab seul versus ipilimumab seul (qui n'est pas le standard de traitement dans cette situation) et l'association nivolumab + ipilimumab versus ipilimumab en monothérapie, chez des adultes ayant un mélanome non résecable ou métastatique avec ou sans mutation B-RAF. Au total, 945 patients ont été randomisés (315 environ par groupe).

Lors d'une analyse finale, la médiane de survie sans progression (co-critère de jugement principal) a été plus longue dans le groupe association nivolumab/ipilimumab (11,5 mois) que le groupe monothérapie par ipilimumab (2,9 mois) soit un gain de 8,6 mois. La pertinence clinique de ce gain versus ipilimumab est à nuancer dans la mesure où la comparaison d'intérêt, au regard de la stratégie thérapeutique, serait celle versus nivolumab en monothérapie (médiane de survie sans progression de 6,9 mois). Les données de survie globale (co-critère de jugement principal) n'étaient pas finales à cette date d'analyse. L'analyse de la survie globale effectuée après un suivi de 28 mois a montré une médiane de survie globale de 19,9 mois dans le groupe ipilimumab et non atteinte dans aucun des groupes nivolumab.

- Dans une étude de phase II ayant comparé nivolumab + ipilimumab versus ipilimumab seul chez 142 patients naïfs de traitement, quel que soit le statut BRAF, le taux de réponse objective dans le sous-groupe de patients BRAF non muté (critère de jugement principal) a été de 59,7% dans le groupe nivolumab + ipilimumab versus 10,8% dans le groupe ipilimumab seul, $p < 0,0001$. Du fait d'une permutation de plus de la moitié de l'effectif du groupe ipilimumab (55%) vers le groupe association nivolumab / ipilimumab, les données de survie globales ne sont pas interprétables.

Chez les patients ayant arrêté le traitement pour toxicité ($n=50$), le taux de réponse objective est resté élevé dans le groupe nivolumab + ipilimumab (67,4% chez tous les patients randomisés) dont 16,8% de patients ayant obtenu une réponse complète, suggérant ainsi une durabilité de la réponse même après l'arrêt du traitement.

- Le schéma posologique de l'AMM est fondé sur les protocoles des études du nivolumab qui préconisent une poursuite de son administration jusqu'à progression ou intolérance, ce constat du maintien de la réponse chez les patients en rémission après arrêt du traitement par nivolumab pose la question de la légitimité d'un traitement continu qui n'apporterait pas un avantage en efficacité mais exposerait les patients à des effets indésirables.
- La quantité d'effet sur la survie sans progression et sur la survie globale est à mettre en perspective au surcroît d'événements indésirables (EI), en particulier la fréquence majorée d'arrêts de traitement. En effet, environ un patient sur deux traités par l'association nivolumab + ipilimumab ont arrêté le traitement pour événements indésirables (43,1% dans l'étude pivot et 55,3% dans l'étude CA209069) alors que ce taux ne concerne que 13% du groupe monothérapie par nivolumab ou 22% des patients du groupe ipilimumab. Les principales toxicités de cette association ont été des colites et diarrhées et une augmentation des ASAT et des ALAT.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier.
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie .

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par OPDIVO est important uniquement en 1^{ère} ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent. Il est insuffisant dans les autres cas pour une prise en charge par la solidarité nationale.
- OPDIVO plus ipilimumab n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la prise en charge des adultes atteints d'un mélanome avancé dans la population définie dans le service médical rendu.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 3 mai 2017 (CT-15561)
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 »