

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
25 juillet 2018

ipilimumab

YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 580 877 0 7)

Boîte de 1 flacon de 40 ml (CIP : 34009 580 878 7 5)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

Code ATC	L01XC11 (anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	Extension d'indication chez l'adulte en association au nivolumab
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« YERVOY en association à nivolumab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique). Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques 4.4 et 5.1). »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 13/07/2011 chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement ; Puis extensions d'indication : - 31/10/2013 : aux adultes naïfs de traitement - 18/01/2018 : aux adolescents (naïfs ou prétraités) - 31/05/2018 : aux adultes en association au nivolumab (faisant l'objet du présent avis). <u>Engagement dans le cadre de l'AMM</u> : étude CA184143 internationale, prospective, observationnelle chez les patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique (rapport final : 2018) YERVOY fait l'objet d'un PGR contenant : - des mesures d'évaluation des risques - la mise à disposition des professionnels de santé et des patients des documents sur le bon usage du produit.										
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement										
Classification ATC	2018 <table><tr><td>L</td><td>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</td></tr><tr><td>L01</td><td>Agents antinéoplasiques</td></tr><tr><td>L01X</td><td>Autres agents antinéoplasiques</td></tr><tr><td>L01XC</td><td>Anticorps monoclonaux</td></tr><tr><td>L01XC11</td><td>ipilimumab</td></tr></table>	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	L01	Agents antinéoplasiques	L01X	Autres agents antinéoplasiques	L01XC	Anticorps monoclonaux	L01XC11	ipilimumab
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs										
L01	Agents antinéoplasiques										
L01X	Autres agents antinéoplasiques										
L01XC	Anticorps monoclonaux										
L01XC11	ipilimumab										

02 CONTEXTE

Le laboratoire BMS sollicite l'inscription de YERVOY (ipilimumab) en association à OPDIVO (nivolumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

L'association du nivolumab (OPDIVO) à l'ipilimumab (YERVOY) dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique) a déjà été validée par l'AMM, le 11/05/2016 pour la spécialité OPDIVO. Dans un deuxième temps, à la demande du laboratoire, cette association a été validée le 31/05/2018 par l'AMM pour la spécialité YERVOY et figure désormais dans chacun des RCP des spécialités concernées.

Pour rappel, cette extension d'indication portant sur l'association du nivolumab à l'ipilimumab a été évaluée par la Commission de la Transparence dans l'avis relatif à OPDIVO (nivolumab) en date du 03/05/2017. Sur la base des données issues de l'étude CA209067 de phase III ayant notamment comparé l'association du nivolumab à l'ipilimumab versus l'ipilimumab seul, les conclusions ont été les suivantes :

- « le service médical rendu par l'association OPDIVO plus ipilimumab 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 ;

- insuffisant dans les autres cas pour une prise en charge par la solidarité nationale ».
- « l'association OPDIVO plus ipilimumab n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome avancé dans la population définie dans le SMR, en prenant en compte à la fois :
 - un gain en efficacité démontré par rapport à une monothérapie par ipilimumab, qui n'est pas le standard de traitement dans cette situation,
 - une augmentation de la toxicité (arrêt de traitement pour événement indésirable chez environ un patient sur deux) chez des patients sélectionnés (99,8% ayant un bon état général ou un état général conservé) ».

Depuis cet avis, aucune nouvelle alternative n'a été évaluée par la Commission dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique) en première ligne. Les comparateurs pris en compte dans cet avis sont donc inchangés (les monothérapies par OPDIVO ou KEYTRUDA pour les patients dont la tumeur est B-RAF non muté).

Depuis la publication de cet avis de la Commission de la Transparence, des données actualisées de l'étude CA209067 de phase III versus ipilimumab sur les pourcentages de réponse et sur la survie globale sont disponibles et ont conduit à des modifications du RCP de la spécialité OPDIVO (rectificatif du 19/10/2017), en particulier concernant les rubriques suivantes :

- 4.1 Indications thérapeutiques,
- 4.8 Effets indésirables,
- 5.1 Propriétés pharmacodynamiques.

De plus, la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration a également été modifiée (rectificatif du 23/04/2018).

Ces modifications seront prises en compte ultérieurement par la Commission pour la spécialité OPDIVO.

A l'appui de sa demande, le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle étude clinique par rapport à celles déjà évaluées dans l'avis relatif à OPDIVO en date du 03/05/2017 (étude CA209067 de phase III versus ipilimumab et étude CA209069 de phase II ipilimumab).

03 INDICATIONS

« YERVOY en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique) (voir section 4.4 pour plus d'informations).

YERVOY en association à nivolumab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée est de 3 mg/kg d'ipilimumab en association à 1 mg/kg de nivolumab, administrée en intraveineux toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses. Ceci est ensuite suivi par une seconde phase durant laquelle nivolumab en monothérapie est administré en intraveineux à 240 mg toutes les 2 semaines ou à 480 mg toutes les 4 semaines, comme présenté dans le Tableau 1 du RCP. Pour la phase de monothérapie, la première dose de nivolumab doit être administrée ;

- 3 semaines après la dernière dose de l'association de nivolumab à ipilimumab si la dose de 240 mg toutes les 2 semaines est utilisée; ou
- 6 semaines après la dernière dose de l'association de nivolumab à ipilimumab si la dose de 480 mg toutes les 4 semaines est utilisée.

Tableau 1 : Doses recommandées et temps de perfusion pour l'administration intraveineuse d'ipilimumab en association à nivolumab

	Phase en association, toutes les 3 semaines pour 4 cycles d'administration de doses	Phase de monothérapie
Nivolumab	1 mg/kg pendant 30 minutes	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes
Ipilimumab	3 mg/kg pendant 90 minutes	-

Le traitement par YERVOY, en association à nivolumab, doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement. Des réponses atypiques (c'est à dire une augmentation initiale transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles petites lésions au cours des premiers mois suivi de réduction de la tumeur) ont été observées. Il est recommandé de continuer le traitement de YERVOY en association à nivolumab chez les patients cliniquement stables présentant des signes initiaux de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée.

Les fonctions hépatique et 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 tableaux 1A, 1B et la rubrique 4.4 du RCP). »

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La mention du libellé d'indication de YERVOY en association au nivolumab dans le RCP de la spécialité YERVOY n'est pas de nature à modifier les conclusions de la Commission sur cette association dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique), se reporter à l'avis relatif à la spécialité OPDIVO (nivolumab) en date du 03/05/2017.