

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

YERVOY (ipilimumab), anticorps monoclonal



Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans le traitement des adolescents (12 à 17 ans) atteints de mélanome avancé en raison de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique

L'essentiel

- YERVOY en monothérapie a l'AMM dans le traitement de traitement des patients adolescents de 12 ans et plus atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique).
- Son intérêt clinique est insuffisant chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans inclus), naïfs de traitement ou prétraités, compte tenu notamment des données d'efficacité et de tolérance particulièrement limitées chez l'adolescent, de la supériorité des anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab) démontrée par rapport à l'ipilimumab chez les adultes naïfs de traitement et de l'absence de donnée d'efficacité ou de tolérance chez l'adulte après échec des traitements standards (anti-PD1 ou anti-B-RAF/anti-MEK).
- YERVOY n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle du mélanome avancé chez l'adolescent.

Indication préexistante*

YERVOY a déjà une AMM similaire chez l'adulte.

Stratégie thérapeutique

- Les recommandations de prise en charge disponibles se concentrent sur la prise en charge des adultes atteints de mélanome avancé qui 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^{er} ligne de traitement. L'association de l'ipilimumab au nivolumab est une option dans un sous-groupe restreint. En 2^e ligne de traitement, l'ipilimumab (YERVOY) représente une option thérapeutique bien qu'il n'existe pas de données sur l'efficacité des anti-CTL4 (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 se discuter dès la 2^e ligne en alternative à l'ipilimumab.
 - en cas de mutation B-RAF, le traitement de 1^{er} ligne repose sur une association d'un inhibiteur de B-RAF et d'un anti-MEK : dabrafenib (TAFINLAR) associé à trametinib (MEKINIST) ou vemurafenib (ZELBORAF) associé à cobimetinib (COTELLIC). Dans certains cas, l'utilisation d'une immunothérapie par anti-PD1 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 le pembrolizumab (KEYTRUDA) sont recommandés. En 3^e 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.
- Chez l'adulte, depuis l'arrivée de l'immunothérapie 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 chez les patients B-RAF mutés. La monothérapie par YERVOY reste toutefois chez l'adulte un traitement de 2^{ème} ligne et plus en l'absence de mutation B-RAF ou de 3^e ligne et plus en présence de mutation B-RAF.

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

- En fonction du profil du patient adulte (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.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**

La prise en charge des adolescents ayant un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) est globalement superposable à celle des adultes. Par rapport à YERVOY, des traitements d'immunothérapie (nivolumab ou pembrolizumab) ont démontré chez l'adulte une efficacité supérieure et présentent un meilleur profil de tolérance. La monothérapie par ipilimumab (YERVOY) n'a donc pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle du mélanome avancé chez l'adolescent (âgés de 12 à 17 ans inclus).

Données cliniques

- Les données d'efficacité et de tolérance dans le traitement du mélanome avancé par ipilimumab en monothérapie chez les adolescents ayant un mélanome avancé et à la posologie de l'AMM (3 mg/kg) sont très limitées. Elles proviennent des données de 4 adolescents traités par ipilimumab à la dose validée par l'AMM (3 mg/kg) dans une étude de phase II non comparative. Compte tenu des difficultés de recrutement, notamment du recrutement concomitant dans des études cliniques évaluant d'autres traitements (ex : anti-PD1), cette étude a été interrompue prématurément.
Parmi les 4 adolescents, le taux de survie globale à 1 an (critère de jugement principal) a été de 75% (IC95% [12,8 ; 96,1]) et la médiane de survie de 18,2 mois (IC95% [8,9 ; 18,2]). Aucun des 4 patients n'a présenté de réponse (complète ou partielle) : l'un a eu une maladie stable et les 3 autres ont progressé. La médiane de survie sans progression a été de 2,6 mois (IC95% [2,3 ; 8,5]).
Parmi les 4 adolescents traités à la dose de 3 mg/kg (3 patients ont reçu les 4 injections), un adolescent a complété l'étude et 3 l'ont arrêté prématurément en raison d'un événement indésirable grave lié au traitement (une hépatite) pour 1 patient, une progression de la maladie pour les 2 autres.
- Les données disponibles suggèrent que l'ipilimumab serait moins bien toléré chez les adolescents que chez les adultes.
- L'impact de YERVOY sur la morbi-mortalité n'est pas démontré chez l'adolescent, quelle que soit la ligne de traitement au stade avancé.

Conditions particulières de prescription

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

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par YERVOY est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.
- Avis défavorable 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 27 juin 2018 (CT-16832) 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.