

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

OPDIVO (nivolumab), anticorps monoclonal

Intérêt clinique important dans le traitement adjuvant d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, ayant subi une résection complète, et progrès thérapeutique modéré dans la stratégie thérapeutique

L'essentiel

- ▶ OPDIVO a l'AMM en monothérapie dans le traitement adjuvant des adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.
- ▶ Il a démontré sa supériorité par rapport à l'ipilimumab en termes de réduction de la récurrence dans le contexte d'un traitement adjuvant du mélanome à haut risque de récurrence et avec un profil de tolérance acceptable.
- ▶ Les données disponibles ne permettent pas de conclure à un gain en survie globale.
- ▶ C'est le traitement à privilégier par rapport au traitement historique, l'interféron.

Stratégie thérapeutique

- Dans le cadre du traitement adjuvant du mélanome à haut risque de récurrence, les points suivants étaient préconisés :
 - évaluer les patients avec un mélanome de stade III réséqué pour administrer l'interféron en traitement adjuvant.
 - les patients avec un envahissement ganglionnaire régional microscopique et/ou une lésion primaire ulcérée constituent ceux qui sont le plus susceptibles de bénéficier de ce traitement.
 - encourager la participation à des essais cliniques pour les patients avec un mélanome de stade IIIB ou plus.
- Selon les recommandations de la société française de dermatologie actualisées en novembre 2018, les patients atteints de stade III et dont le mélanome exprime une mutation V600 de BRAF sont éligibles à un traitement adjuvant, autant par l'association dabrafenib/tramétinib que par une immunothérapie par anti PD-1. En l'absence d'étude comparative de ces deux stratégies, il n'y a pas d'argument permettant de recommander un traitement plutôt que l'autre.
En cas de tumeur BRAF sauvage, les patients sont éligibles à une immunothérapie par anti PD-1. Il n'y a pas d'argument permettant de privilégier un anti PD-1 plutôt qu'un autre.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
Au vu de la démonstration de la supériorité du nivolumab par rapport à l'ipilimumab (médicament actif disposant d'une AMM en adjuvant aux Etats-Unis) en termes de réduction de la récurrence dans le contexte d'un traitement adjuvant du mélanome à haut risque de récurrence et avec un profil de tolérance acceptable, OPDIVO est le traitement à privilégier par rapport au traitement historique, l'interféron.
En l'absence de donnée de comparaison directe, sa place vis-à-vis des nouvelles alternatives (pembrolizumab, dabrafenib/tramétinib en cas de mutation V600 de BRAF) n'est pas connue.

Données cliniques

- Une étude de phase III randomisée en double aveugle a comparé l'efficacité et la tolérance du nivolumab à la posologie de 3 mg/kg, en monothérapie, toutes les deux semaines durant un an, versus ipilimumab dans le traitement adjuvant du mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète. A l'inclusion, les patients présentaient majoritairement des mélanomes cutanés (84,5%) de stade IIIB (34,3%), IIIC (46,6%) et IV (18,7%), avec une ulcération pour 31,8% des patients. Il s'agissait d'un mélanome primaire dans 50,3% des cas et d'une récurrence dans 48,9%. L'expression de PD-L1 était négative (<5%) pour la majorité des patients (61,9%) et le mélanome était BRAF muté dans 42,1% des cas (en cohérence avec la fréquence de mutation BRAF connue).
- Les résultats disponibles sont ceux d'une analyse intermédiaire considérée comme l'analyse principale de cette étude (analyse de tous les patients avec un minimum de suivi de 18 mois).
- La supériorité de nivolumab par rapport à l'ipilimumab en survie sans récurrence [SSR] (critère de jugement principal) a été démontrée avec un HR= 0,65 ; IC95% :56% [0,51 ; 0,83], $p<0,0001$. Un total de 360 événements de récurrences a été noté dont 34% (n=154) dans le groupe nivolumab et 45,5% (n=206) dans le groupe ipilimumab, soit une différence absolue d'environ 10% en faveur du nivolumab. La médiane de SSR n'a été atteinte dans aucun des groupes.
- Les analyses de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) telles que prévues au protocole ne sont pas disponibles à ce jour, le suivi minimum requis n'étant pas atteint.
- La fréquence des événements indésirables (EI) ayant entraîné l'arrêt du traitement a été de 9,7% dans le groupe nivolumab et de 42,6% dans le groupe ipilimumab. La proportion de patients ayant présenté un EI de grades 3-4 a été de 25,4% dans le groupe nivolumab et de 55,2% dans le groupe ipilimumab. L'incidence des EI graves a été de 17,5% dans le groupe nivolumab et de 40,4% dans le groupe ipilimumab.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par OPDIVO est important dans l'indication de l'AMM.
- OPDIVO apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique incluant uniquement le traitement historique par interféron.
- 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 5 décembre 2018 (CT-17226) 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 »