

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

OPDIVO (nivolumab) et YERVOY (ipilimumab), anticorps monoclonaux



Intérêt clinique important dans le traitement de 1^{ère} ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable et progrès thérapeutique modéré par rapport à SUTENT.

L'essentiel

- ▶ L'association OPDIVO / YERVOY a l'AMM dans le traitement de 1^{ère} ligne des adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable.
- ▶ La supériorité de cette association a été établie en termes de survie globale vis-à-vis d'une monothérapie par sunitinib (SUTENT), comparateur acceptable dans cette situation.
- ▶ Plus d'événements indésirables graves et ayant entraînés l'arrêt du traitement ont été observés chez les patients traités par l'association OPDIVO + YERVOY que chez les patients traités par sunitinib.
- ▶ Aucune donnée n'est disponible dans les sous-types histologiques autre que le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.

Indications préexistantes*

- OPDIVO a aussi l'AMM dans le traitement du mélanome, du cancer bronchique non à petites cellules, du cancer du rein (en monothérapie), dans le lymphome de Hodgkin, dans le cancer épidermoïde de la tête et du cou et dans le cancer urothélial (cf. AMM pour plus de précisions).
- YERVOY a aussi AMM dans le traitement du mélanome (cf. AMM pour plus de précisions).

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge des cancers du rein métastatiques repose principalement sur l'identification des facteurs pronostiques de la maladie. La classification IMDC a été développée et validée pour les patients naïfs de traitements. Celle-ci tient compte du délai entre le diagnostic et l'instauration d'un traitement systémique, du taux d'hémoglobine, de la calcémie corrigée, du score de performance de Karnofsky, du taux de neutrophiles et de plaquettes. Selon ces critères, les patients sont classés en 3 catégories : bon pronostic (0 critère présent), pronostic intermédiaire (1 ou 2 critères) et mauvais pronostic (≥ 3 critères).
- Avant l'AMM du cabozantinib (CABOMETYX) et de l'association OPDIVO/YERVOY, les traitements recommandés en 1^{ère} ligne étaient les suivants :
 - Le sunitinib (SUTENT), l'association bevacizumab (AVASTIN)/interféron ou le pazopanib (VOTRIENT) chez les patients de pronostic bon ou intermédiaire.
 - Le temsirolimus (TORISEL) chez les patients en situation de mauvais pronostic.
 - Les cytokines en monothérapie demeuraient une option de traitement possible en première ligne dans la prise en charge de l'adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires.
- En 2018, les recommandations américaines (NCCN) et Européenne (EAU) ont été actualisées suite à l'arrivée de nouveaux traitements. L'association OPDIVO/YERVOY est désormais l'option préférentielle en 1^{ère} ligne chez les patients à risque intermédiaire ou élevé d'après ces deux sociétés savantes. Le cabozantinib, le sunitinib et le pazopanib sont cités comme alternatives thérapeutiques à cette association.

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

- Le cabozantinib n'est toutefois pas recommandé par la commission de la Transparence en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients à risques intermédiaire ou élevé. La Commission a considéré que le service médical rendu du cabozantinib dans cette indication était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale. En revanche, il conserve une place en 2^e ligne de traitement.
- **Place de l'association dans la stratégie thérapeutique**
L'association OPDIVO + YERVOY est un traitement de 1^{ère} ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable.
L'apport de l'ipilimumab, autorisé pour la première fois dans le carcinome rénal, à l'efficacité et à la tolérance de cette bithérapie ne peut être déterminé sur la base des données disponibles. Une étude clinique comparant l'efficacité et la tolérance du nivolumab en association à l'ipilimumab au nivolumab en monothérapie chez des patients adultes atteint d'un carcinome à cellules rénales avancé a été requise par l'EMA.

Données cliniques

- Une étude de phase III randomisée, en ouvert, a comparé l'association nivolumab + ipilimumab au sunitinib chez 1 096 patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires non traité au préalable. Parmi ces 1 096 patients, 847 étaient à risque intermédiaire ou élevé, seule population retenue à l'AMM.
- La supériorité de cette association a été démontrée en termes de survie globale (co-critère de jugement principal) chez les patients à risque intermédiaire ou élevé : HR = 0,63, IC99,8% = [0,44 ; 0,89] ; p<au seuil prédéfini de 0,0024 pour cette première analyse intermédiaire. La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe nivolumab / ipilimumab (IC95% [28,16 ; NA]) et a été de 26,0 mois dans le groupe sunitinib (IC95% [22,08 ; non applicable]). Les analyses descriptives concernant le pourcentage de réponse globale (co-critère de jugement principal exploratoire) sont en faveur de l'association nivolumab / ipilimumab : 41,6% versus 26,5%). En revanche, aucune différence n'a été mise en évidence en termes de survie sans progression (co-critère de jugement principal) : HR = 0,82, IC99,1% = [0,64 ; 1,05] ; p>0,009, non significatif.
- Compte tenu des nombreuses limites méthodologiques dans les analyses de qualité de vie (questionnaires FKSI-19, FACT-G et EQ-5D VAS), aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur ce critère.
- Plus d'événement indésirables graves et d'événement indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été observés dans le groupe nivolumab + ipilimumab (55,8% versus 39,8% et 30,7% versus 21,3%) que dans le groupe sunitinib. L'utilisation du nivolumab et de l'ipilimumab est notamment associée à des risques importants d'ordre immunologique identifiés au Plan de Gestion de Risques de ces médicaments.

Conditions particulières de prescription

- Médicaments réservés à l'usage hospitalier
- OPDIVO : prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladie du sang.
- YERVOY : prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par l'association OPDIVO + YERVOY est important uniquement dans les carcinomes à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.
- Cette association apporte une amélioration du service médical rendu modérée** (ASMR III) par rapport au sunitinib.
- 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 10 juillet 2019 (CT-17633 et CT-17628) 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 »