

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS****nivolumab - ipilimumab****OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5  
mg/ml****Solution à diluer pour perfusion****Demande d'autorisation d'accès précoce pour  
une indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 22 septembre 2021**

- **Maladie : Cancer colorectal**
- **Secteur : Hôpital**

**L'essentiel**

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans les indications suivantes :

« OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, n'ayant pas reçu un traitement antérieur par immunothérapie et présentant un score ECOG de 0 ou 1.

YERVOY est indiqué en association au nivolumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, n'ayant pas reçu un traitement antérieur par immunothérapie et présentant un score ECOG de 0 ou 1. ».

# Sommaire

---

<b>01</b>	<b>Contexte</b>	<b>3</b>
<b>02</b>	<b>Indications</b>	<b>3</b>
	Opdivo	4
	Yervoy	5
<b>03</b>	<b>Posologie</b>	<b>6</b>
<b>04</b>	<b>Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique</b>	<b>6</b>
<b>04.1</b>	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	6
<b>04.2</b>	Existence de traitements appropriés	7
<b>04.3</b>	Mise en œuvre du traitement	11
<b>04.4</b>	Efficacité et sécurité fortement présumée de la spécialité	11
<b>04.5</b>	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	12
<b>05</b>	<b>Conclusions de la Commission</b>	<b>18</b>
<b>06</b>	<b>Informations administratives et réglementaires</b>	<b>18</b>

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM d'OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab), solution à diluer pour perfusion dans les indications :

« OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, n'ayant pas reçu un traitement antérieur par immunothérapie et présentant un score ECOG de 0 ou 1.

YERVOY est indiqué en association au nivolumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, n'ayant pas reçu un traitement antérieur par immunothérapie et présentant un score ECOG de 0 ou 1.», en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab) font l'objet d'une ATU de cohorte dans cette même indication depuis le 21 mai 2021, avec une décision valable pendant 1 an. D'après les données fournies par le laboratoire, à la date du 14 septembre 2021, aucun patient n'a été inclus dans ce programme (l'arrêté de prise en charge au JO a été publié le 17/09/2021).

A noter que l'indication de la demande d'autorisation d'accès précoce est plus restreinte (limitée aux patients n'ayant pas reçu un traitement antérieur par immunothérapie et présentant un score ECOG de 0 ou 1) que celle validée par l'AMM par procédure centralisée le 24 juin 2021 dans les indications :

« - OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine

- YERVOY est indiqué en association à nivolumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine. »

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence.

## 02 INDICATIONS

---

### ▸ Indications concernées par la demande d'autorisation d'accès précoce

OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, n'ayant pas reçu un traitement antérieur par immunothérapie et présentant un score ECOG de 0 ou 1.

YERVOY est indiqué en association au nivolumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, n'ayant pas reçu un traitement antérieur par immunothérapie et présentant un score ECOG de 0 ou 1.

## ► **Autres indications ayant l'AMM non concernées par la demande d'autorisation d'accès précoce**

### **Opdivo**

#### Mélanome

OPDIVO est indiqué en monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un 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).

#### Traitement adjuvant du mélanome

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète (voir rubrique 5.1).

#### Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.

#### Mésothéliome pleural malin (MPM)

OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable.

#### Carcinome à cellules rénales (CCR)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.

OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable (voir rubrique 5.1).

OPDIVO est indiqué en association au cabozantinib, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (voir rubrique 5.1).

#### Lymphome de Hodgkin classique (LHc)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.

#### Cancer épidermoïde de la tête et du cou (SCCHN)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (voir rubrique 5.1).

#### Carcinome urothélial

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

#### Carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.

#### Traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction oeso-gastrique (CO ou CJOG)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction oeso-gastrique et qui présentent une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure (voir rubrique 5.1). »

## Yervoy

#### Mélanome

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).

#### Carcinome à cellules rénales (CCR)

YERVOY est indiqué en association à nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable (voir rubrique 5.1).

#### Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

YERVOY est indiqué en association à nivolumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.

#### Mésothéliome pleural malin (MPM)

YERVOY est indiqué en association à nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable. »

## 03 POSOLOGIE

---

Cf. RCP

## 04 APPRECIATION DES CRITERES PREVUS A L'ARTICLE L.5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE

---

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de d'OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab), solution à diluer pour perfusion dans les indications concernées.

### 04.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Avec 43 336 nouveaux cas estimés en 2018 dont 54% survenant chez l'homme, le cancer colorectal se situe au 3<sup>ème</sup> rang des cancers les plus fréquents en France<sup>1</sup>. Il constitue la deuxième cause de décès par cancer en France. Le stade de la maladie au moment du diagnostic représente le facteur pronostique le plus pertinent. Les taux de survie à cinq ans varient de 90% au stade I à moins de 10% au stade IV (métastatique). Environ 25% des patients ont une maladie au stade IV d'emblée et jusqu'à 50 % évolueront vers ce stade au cours de la maladie<sup>2</sup>. La durée médiane de survie des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique est d'approximativement 30 mois<sup>3</sup>.

Certaines tumeurs peuvent présenter une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR). Ces tumeurs MSIH/dMMR représenteraient 5% des cancers colorectaux métastatiques<sup>4</sup>.

---

<sup>1</sup> INCa – Cancer colorectal. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-canceren-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-colorectal>

<sup>2</sup> Van Cutsem E et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. Ann Oncol 2014

<sup>3</sup> Van Cutsem E et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2016

<sup>4</sup> Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: an AGEO retrospective multicenter study. Int J Cancer 2020

Le cancer colorectal métastatique dMMR/MSI-H est donc une pathologie grave engageant le pronostic vital, rare et altérant la qualité de vie des patients.

**La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.**

## 04.2 Existence de traitements appropriés

### 4.2.1 Stratégie thérapeutique

Concernant la prise en charge du cancer colorectal métastatique, les recommandations européennes (ESMO)<sup>5</sup> et françaises (TNCD)<sup>6</sup> distinguent les patients résécables d'emblée (groupe 0 de l'ESMO et classe I « résécabilité évidente » du TNCD), des autres patients (potentiellement résécables et probablement jamais résécables).

Chez les patients résécables d'emblée, une chirurgie métastatique à visée curative est recommandée, accompagnée d'une chimiothérapie périopératoire (pré et post-opératoire).

Chez les patients non résécables d'emblée, l'utilisation de thérapies ciblées, en association à une chimiothérapie, est recommandée en première ligne (sauf en cas de contre-indication : défaillance d'organe, score ECOG dégradé, insuffisance cardiaque). L'anticorps anti-VEGF, bévacizumab (AVASTIN), et les anticorps anti-EGFR, panitumumab (VECTIBIX) et cetuximab (ERBITUX), peuvent être utilisés. La détermination du statut des gènes RAS (K-RAS et N-RAS exons 2, 3 et 4) tumoraux (tumeur primitive ou métastases) est nécessaire dans le choix de la stratégie thérapeutique. A noter qu'en l'absence de mutation des gènes RAS, il n'y a pas de stratégie clairement établie sur le choix de la thérapie ciblée (bévacizumab, panitumumab ou cétuximab), à utiliser en association à la chimiothérapie. En présence d'une mutation des gènes RAS, seul le bévacizumab peut être utilisé, en association à la chimiothérapie<sup>7</sup>.

Les protocoles de chimiothérapies recommandés (ESMO), en association aux thérapies ciblées, sont :

1. en association au bévacizumab :
  - o les doubles chimiothérapies : FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI<sup>8</sup>
  - o la triple chimiothérapie FOLFOXIRI<sup>6</sup>, chez les patients sélectionnés (considérés comme « fit » et pour lesquels une cytoréduction est visée) o la mono chimiothérapie par 5-FU, chez les patients ne pouvant pas tolérer un traitement plus agressif
2. en association au panitumumab ou au cétuximab : les doubles chimiothérapies FOLFOX/FOLFIRI

---

<sup>5</sup> Van Cutsem E et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. Ann Oncol 2014

<sup>6</sup> Thésaurus National de Cancérologie Digestive – Cancer colorectal métastatique. Disponible en ligne : <https://www.snfge.org/content/4-cancer-colorectal-metastatique#ancre5042>

<sup>7</sup> AVASTIN – Avis de la CT du 20/04/2016. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT14663\\_AVASTIN\\_Colorectal\\_1ligne\\_PIC\\_REEV\\_Avis3\\_CT14663.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT14663_AVASTIN_Colorectal_1ligne_PIC_REEV_Avis3_CT14663.pdf)

<sup>8</sup> FOLFOX : 5-FU (+ acide folinique) + oxaliplatine ; FOLFIRI : 5-FU (+ acide folinique) + irinotécan ; CAPOX : capécitabine + oxaliplatine ; FOLFOXIRI : 5-FU (+ acide folinique) + oxaliplatine + irinotécan

Certaines tumeurs peuvent présenter une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR). Ces tumeurs MSIH/dMMR représenteraient 5% des cancers colorectaux métastatiques<sup>9</sup>. Au sein du microenvironnement tumoral de ces tumeurs, l'expression de certains « checkpoints » immunitaires (dont PD-1 et PD-L1) serait particulièrement augmentés<sup>10</sup>. A noter que depuis janvier 2021, KEYTRUDA (pembrolizumab) dispose d'une AMM pour ces patients en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement du cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR non résécables d'emblée et que dans cette indication, la Commission de la Transparence avait considéré que le service médical rendu (SMR) par la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) était important et qu'elle apportait une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie ± thérapie ciblée<sup>11</sup>. Pour les lignes de traitement ultérieures, les molécules sont les mêmes que celles utilisées pour traiter les autres cancers colorectaux métastatiques sans instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR).

## 4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

### 4.2.2.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de l'association d'OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, n'ayant pas reçu un traitement antérieur par immunothérapie et présentant un score ECOG de 0 ou 1.

### 4.2.2.2 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>FLUORO- URACILE (5FU)</b> (fluorouracile) <i>Roche</i>  et <b>génériques</b> ( <i>Accord, Ebewe, Pfizer, Teva</i> )	Non	Adénocarcinomes digestifs évolués	13/07/1994 (Inscription)	Important		Oui

<sup>9</sup> Tougeron D et al. Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: an AGEO retrospective multicenter study. Int J Cancer 2020

<sup>10</sup> Llosa NJ et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. Cancer Discov 2015

<sup>11</sup> KEYTRUDA – Avis de la CT du 02/06/2021. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19147\\_KEYTRUDA\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT19147.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19147_KEYTRUDA_PIC_EI_AvisDef_CT19147.pdf)

<p><b>ELOXATINE</b> (oxaliplatine) <i>Sanofi</i></p> <p>et <b>génériques</b> (<i>Accord, Arrow, EG, Hospira, Kabi, Medac, Mylan, Sun, Teva</i>)</p>	Non	En association avec le 5-fluorouracile et l'acide folinique est indiqué dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques (protocole FOLFOX)	04/11/1998 (Inscription)	Important	En association avec les fluoropyrimidines, amélioration du service médical rendu <b>modeste</b> , par rapport aux traitements de première intention du cancer colo-rectal métastatique disponibles actuellement.	Oui
<p><b>CAMPTO</b> (irinotécan) <i>Pfizer</i></p> <p>et <b>génériques</b> (<i>Accord, Arrow, Fresenius, Hikma, Hospira, Kabi, Medac, Mylan</i>)</p>	Non	En monothérapie après échec d'un traitement ayant comporté du 5-FU		Important		
<p><b>AVASTIN</b> (bévacizumab) <i>Roche</i></p> <p>et <b>biosimilaires</b> (<i>Samsung, Amgen, Pfizer</i>)</p>	Non	En association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique	20/04/2016 (RI)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V</b> ) dans la prise en charge de 2ème ligne du cancer colorectal métastatique incluant les anti EGFR	Oui
<p><b>ZALTRAP</b> (aflibercept) <i>Sanofi</i></p>	Non	En association au FOLFIRI chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine	24/07/2013 (inscription)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V</b> ) dans la prise en charge	Oui
<p><b>CYRAMZA</b> (ramucirumab) <i>Lilly</i></p>	Non	En association au FOLFIRI chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique ayant progressé pendant ou après un traitement par bevacizumab, oxaliplatine et une fluoropyrimidine	21/09/2016 (inscription)	Modéré	Pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V</b> ) dans la prise en charge	Oui
<p><b>ERBITUX</b> (cétuximab) <i>Merck</i></p>	Non	Cancer colorectal métastatique avec gènes RAS de type sauvage exprimant le récepteur EGFR :	02/12/2015 (RI)	Important	- en traitement de première et de seconde ligne , associé à une chimiothérapie standard : pas d'amélioration du service médical rendu	Oui

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- en association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan,</li> <li>- en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotécan et en cas d'intolérance à l'irinotécan</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>- (<b>ASMR V</b>) par rapport à prise en charge habituelle en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan : amélioration du service médical rendu mineure (<b>ASMR IV</b>) par rapport au traitement symptomatique seul.</li> </ul>	
<b>VECTIBIX</b> (panitumumab) <i>Amgen</i>	Non	<p>Cancer colorectal métastatique avec un statut RAS non muté (type sauvage) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en seconde ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients qui ont reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan)</li> <li>- en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan</li> </ul>	03/09/2014 (RI)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V</b> ) dans la prise en charge	Oui
<b>STIVARGA</b> (régorafénib) <i>Bayer</i>	Non	Cancer colorectal métastatique traité antérieurement	14/05/2014 (inscription)	<p>Faible chez les ECOG 0-1</p> <p>Insuffisant chez les ECOG &gt; 1</p>	Pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V</b> ) dans la prise en charge (uniquement ECOG 0-1)	Oui
<b>LONSULF</b> (trifluridine/tipiracil) <i>Servier</i>	Non	Cancer colorectal métastatique traités par les traitements disponibles comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, les agents anti-VEGF et les agents anti-EGFR	09/11/2016	Faible	Pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V</b> ) dans la prise en charge	Oui
<b>BRAFTOVI</b> (encorafenib) <i>Pierre Fabre</i>	Non	En association au cetuximab, chez les patients atteints de cancer colorectal	16/12/2020 (inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu modérée ( <b>ASMR III</b> ) par rapport à un traitement par	Oui

		métastatique <b>porteur d'une mutation BRAF V600E</b> , ayant reçu un traitement systémique antérieur			irinotecan/cetuximab ou FOLFIRI/cetuximab	
--	--	---	--	--	---	--

\*classe pharmaco-thérapeutique

#### 4.2.2.3 *Compareurs non médicamenteux*

Sans objet.

#### ► Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à l'association d'OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab), dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

#### 4.2.3 Traitements appropriés

Considérant :

- l'existence de protocoles de chimiothérapies recommandés au même niveau de la stratégie thérapeutique du cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR que l'association d'OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab)
- l'accessibilité des protocoles de chimiothérapies en pratique courante avec une prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication
- l'absence de données comparatives d'efficacité et de tolérance ne permettant pas de préciser la place de l'association d'OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab) par rapport à la chimiothérapie en 2<sup>ème</sup> ligne du traitement du cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR ;

**la Commission considère qu'il existe des traitements appropriés dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.**

### 04.3 Mise en œuvre du traitement

**La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée s'agissant du traitement du cancer colorectal métastatique dont le pronostic vital au stade avancé est engagé (durée médiane de survie approximativement de 30 mois).**

### 04.4 Efficacité et sécurité fortement présumée de la spécialité

**L'association d'OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab) a obtenu une autorisation de mise sur le marché, le 24/06/2021, attestant de son efficacité et de sa sécurité dans les indications suivantes :**

- OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des

**mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine**

**- YERVOY est indiqué en association à nivolumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine. ».**

Pour rappel, par rapport au libellé de l'indication de l'AMM, les indications concernées par la demande d'autorisation d'accès précoce sont plus restreintes car limitée aux patients n'ayant pas reçu un traitement antérieur par immunothérapie et présentant un score ECOG de 0 ou 1.

## **04.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent**

### **4.5.1 Modalité de prise en charge**

Dans la prise en charge des patients dès la deuxième ligne de traitement du cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée, à savoir après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et n'ayant pas reçu un traitement antérieur par immunothérapie et présentant un score ECOG de 0 ou 1, l'association de deux immunothérapies, OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab) représente une nouvelle modalité de prise en charge qui n'est pas susceptible d'apporter une évolution majeure ou un changement substantiel dans la prise en charge, que ce soit en termes d'efficacité (y compris la qualité de vie), de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soins (impact organisationnel) au regard des données disponibles (décrites ci-après).

### **4.5.2 Données disponibles**

Les données d'efficacité et de tolérance reposent sur les résultats de l'étude **CheckMate 142** de phase II non comparative et sur des données de comparaisons indirectes.

L'étude CHECKMATE 142 avait pour objectif d'estimer le taux de réponse objective, évalué par l'investigateur, chez des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée et en progression après au moins un traitement comprenant une fluoropyrimidine et de l'oxaliplatine ou de l'irinotécan.

Les données de cette étude sont disponibles dans le périmètre précis de l'indication d'accès précoce revendiquée, c'est-à-dire notamment après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, chez des patients n'ayant pas reçu un traitement antérieur par immunothérapie et présentant un score ECOG de 0 ou 1. Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Age  $\geq$  18 ans
- Cancer colorectal métastatique ou récurrent, prouvé histologiquement

- Instabilité microsatellitaire élevée ou déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (cohorte MSI-H), mise en évidence par un laboratoire local agréé
- Progression après au moins un traitement comprenant une fluoropyrimidine et de l'oxaliplatine ou de l'irinotécan
- Maladie mesurable initiale
- ECOG 0 ou 1

Les patients ne devaient pas avoir reçu de traitement antérieur par anti-PD1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA-4 ou tout autre traitement visant les checkpoints immunitaires.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective évalué par l'investigateur (étude en ouvert) selon les critères RECIST 1.1 et défini comme la proportion de patients ayant une réponse complète ou partielle.

Les principaux critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- Taux de réponse objective évalué par un comité de relecture indépendant selon les critères RECIST 1.1 et défini comme la proportion de patients ayant une réponse complète ou partielle
- Survie sans progression, évaluée par l'investigateur et un comité de relecture indépendant, et définie comme le délai entre la 1ère dose et la progression ou le décès toute cause
- Survie globale, définie comme le délai entre la 1ère dose et le décès toute cause
- Qualité de vie (évaluée par les échelles QLQ-C30, EQ-5D)
- Tolérance.

#### **4.5.2.1 Etude CheckMate 142**

##### Effectifs

Au total, 144 patients atteints d'un cancer MSI-H/dMMR ont été inclus dans la cohorte nivolumab + ipilimumab. Parmi eux, 25 patients (17%) n'ont pas reçu de traitement à l'étude. L'âge médian était de 58 ans, et la majorité des patients étaient des hommes (59 %). Le délai médian depuis le diagnostic était de 1,6 ans. Au total, 37% des patients avaient un KRAS muté, et 24% un BRAF muté.

En traitement antérieur, la quasi-totalité des patients ont bénéficié d'une chirurgie (95%), et d'un traitement par fluoropyrimidine (99%). Aucun patient n'a été préalablement traité par immunothérapie.

Les 119 patients traités avaient un statut MSI-H/dMMR selon les résultats du test effectué au niveau local (critère d'inclusion : test local). Ce test pouvait avoir été réalisé par PCR, immunohistochimie ou les 2 modalités. La confirmation centralisée du statut MSI-H/dMMR a été effectuée par PCR.

Les résultats suivants ont transmis par le laboratoire : 62 patients (52%) avaient un statut MSI-H/dMMR confirmé au niveau central, 27 patients (23%) avaient un résultat centralisé ne retrouvant pas un statut MSI-H/dMMR, et 30 patients (25%) avaient une information manquante du fait d'une insuffisance de tissu tumoral ou de tissu tumoral non viable pour le test centralisé.

A noter que parmi les 27 patients dont le laboratoire a considéré que le résultat centralisé ne retrouvait pas un statut MSI-H/dMMR :

- pour 16 patients (13%) aucun échantillon n'a été reçu
- pour 5 patients (4%), aucune raison de discordance n'a été fournie
- pour 4 patients (3%) lors du test PCR centralisé : l'ADN tumoral ou le contrôle ADN normal étaient faibles ou une absence d'amplification PCR était notée

Les patients n'ayant pas un statut MSI-H/dMMR confirmé par le test central devaient être remplacés afin d'obtenir un nombre de sujets avec un statut MSI-H/dMMR confirmé correspondant à ce qui était prévu pour le plan de Simon à 2 étapes (48 patients). Or, les patients ayant un statut MSI-H/dMMR non confirmé pouvaient malgré tout recevoir les traitements à l'étude, et ont été inclus dans l'évaluation du critère de jugement principal.

## Efficacité

### ► **Pourcentage de réponse objective, évalué par l'investigateur et par un comité de relecture indépendant**

Le critère de jugement principal de l'étude CHECKMATE-142 était le pourcentage de réponse objective, évaluée par l'investigateur.

Les résultats concernant le pourcentage de réponse objective, sont présentés simultanément avec l'évaluation par l'investigateur (critère de jugement principal) et par le comité de relecture indépendant selon les différentes analyses de suivi, dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 1. Résultats du pourcentage de réponse objective dans l'étude CHECKMATE 142**

	Analyse principale Données du 18/08/2017 (N=119)		Analyse de suivi Données du 22/10/2020 (N=119)	
	Investigateur	Comité de relecture indépendant	Investigateur	Comité de relecture indépendant
<b>Pourcentage de réponse objective</b>				
Réponse objective, n(%) [IC <sub>95%</sub> ]	65 (55%) [45-64]	58 (49%) [40-58]	77 (65%) [55-73]	73 (61%) [52-70]
<b>Meilleure réponse obtenue</b>				
Réponse complète	4 (3,4)	5 (4,2)	15 (12,6)	24 (20,2)
Réponse partielle	61 (51,3)	53 (44,5)	62 (52,1)	49 (41,2)
Maladie stable	37 (31,1)	39 (32,8)	25 (21,0)	27 (22,7)
Progression de la maladie	14 (11,8)	17 (14,3)	14 (11,8)	14 (11,8)
Indéterminable	3 (2,5)	4 (3,4)	3 (2,5)	5 (4,2)
Non reportée	0	1 (0,8)	0	0

Une analyse de sensibilité a été réalisée sur les données du 18/08/2017, en analysant le pourcentage de réponse objective selon les sous-groupes de résultats du test centralisé du statut MSI-H/dMMR. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 2. Analyse de sensibilité selon les sous-groupes MSI-H/dMMR obtenus par le test centralisé**

	Statut MSI-H/dMMR confirmé N=62		Statut MSI-H/dMMR discordant N=27		Statut MSI-H/dMMR non réalisé en centralisé N=30	
Pourcentage de réponse objective	Investigateur	Comité de relecture indépendant	Investigateur	Comité de relecture indépendant	Investigateur	Comité de relecture indépendant
Réponse objective, n(%) [IC95%]	39 (63%) [50-75]	34 (55%) [42-68]	12 (44%) [26-65]	12 (44%) [26-65]	14 (47%) [28-66]	12 (40%) [23-59]

## ► Critères de jugement secondaires

Les résultats des autres critères secondaires, à visée exploratoire, sont résumés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 3. Résultats des critères de jugement exploratoires de l'étude CHECKMATE 142**

	Analyse principale Données du 18/08/2017 (N=119)	Analyse de suivi Données du 22/10/2020 (N=109)
<b>Suivi médian pour la survie globale, en mois</b>		
Médiane (min-max)	12,9 (0,1-26,1)	49,7 (0,1-63,4)
<b>Survie sans progression, en mois</b>		
Médiane [IC <sub>95%</sub> ]	NA [NE]	56,3 [27,8-NE]
<b>Survie globale, en mois</b>		
Médiane [IC <sub>95%</sub> ]	NA [NE]	NA [NE]
<b>Durée de réponse, en mois</b>		
Médiane [IC <sub>95%</sub> ]	N=58 NA	N=63 NA

### Qualité de vie

Dans la mesure où l'étude CheckMate 142 était non comparative et que l'évaluation de la qualité de vie était exploratoire, aucune conclusion fiable ne peut donc être retenue sur l'évaluation de ce critère.

### Tolérance

La population de tolérance a inclus 119 patients.

Au total, 62% des patients ont présenté un événement indésirable (EI) de grades 3-4 et 55% des patients ont présenté un EI grave.

Les EI de grades 3-4 les plus fréquents ont été l'augmentation de la lipase (13%), l'augmentation des ASAT (10%), l'augmentation des ALAT (8%), l'anémie (8%), la diarrhée (7%), l'augmentation des transaminases (6%) et l'hyponatrémie (4%). Les EI graves les plus fréquents ont été la progression tumorale (4%) l'obstruction du grêle (3%), la colite (3%), les douleurs abdominales (3%), l'obstruction intestinale (3%), l'obstruction colique (3%) et l'insuffisance rénale aiguë (3%).

Un EI ayant entraîné l'interruption totale du traitement a été rapporté chez 19% des patients.

Trois EI (3%) conduisant au décès ont été rapportés. Il s'agissait de deux progressions tumorales et d'une mort subite.

#### 4.5.2.2 Comparaison indirecte

Le laboratoire a également fourni des données de comparaison indirecte en utilisant les données de l'étude CHECKMATE-142 et celles d'une cohorte observationnelle réalisée aux USA (*Flatiron Health Oncology EHR database*). Les patients issus de cette dernière étaient les patients présentant un cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR, diagnostiqués entre le 01/01/2013 et le 31/01/2021, âgés de 18 ans ou plus, ayant un score ECOG 0-1 et ayant été traités par au moins une fluoropyrimidine et de l'oxaliplatine ou de l'irinotécan.

Les traitements comparés ont été l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) et l'ensemble des autres traitements systémiques (hors immunothérapies) utilisés dans la prise en charge du cancer colorectal après la 1<sup>ère</sup> ligne.

La comparaison a été effectuée sans ajustement, puis avec utilisation d'un score de propension selon la méthode IPTW (*Inverse Probability of Treatment Weighting*) et par appariement (analyse de sensibilité).

Cette comparaison indirecte présente cependant une limite méthodologique majeure : malgré l'utilisation d'un score de propension, les populations comparées n'étaient pas équilibrées. Les variables suivantes avaient une différence standardisée  $> 0,2$  ou  $< -0,2$  après pondération : âge, origine ethnique, stade au diagnostic, nombre de lignes antérieures, présence d'un traitement intensif antérieur et mutation KRAS. La validité des résultats de la modélisation utilisant le score de propension ne peut pas être assurée.

**Compte tenu de la limite méthodologique majeure soulignée précédemment, la validité de cette comparaison indirecte ne peut pas être assurée, et les résultats ne seront pas présentés.**

#### 4.5.3 Plan de développement

Le tableau ci-dessous résume l'étude clinique en cours à l'initiative du laboratoire pour les spécialités OPDIVO (nivolumab) et YERVOY (ipilimumab) :

Nom de l'étude	Description de l'étude	Disponibilité des données
CA2098HW	<p>Essai randomisé de phase 3b évaluant le nivolumab seul, le nivolumab en association à l'ipilimumab, ou une chimiothérapie au choix de l'investigateur, chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR).</p> <p>Les patients sont inclus en 2 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1<sup>ère</sup> phase : CCR ou métastatique confirmé histologiquement, indépendamment des antécédents de traitement par chimiothérapie et/ou agents ciblés et non éligible à la chirurgie</li> <li>- 2<sup>ième</sup> phase : CCR récurrent ou métastatique confirmé histologiquement sans antécédents de traitement par chimiothérapie et/ou agents ciblés pour la maladie métastatique et non éligible à la chirurgie.</li> </ul> <p>Les patients sont randomisés en 3 bras de traitement :</p>	Août 2025

	<p>- Bras A : les patients reçoivent du nivolumab 240 mg en monothérapie à J1, toutes les 2 semaines jusqu'à 6 cures, puis 480 mg toutes les 4 semaines lors des cures suivantes.</p> <p>- Bras B : les patients reçoivent du nivolumab 240 mg en monothérapie à J1, toutes les 3 semaines jusqu'à 4 cures, puis 480 mg toutes les 4 semaines lors des cures suivantes en association avec de l'ipilimumab administré à J1 toutes les 3 semaines pendant 4 cures.</p> <p>- Bras C : les patients reçoivent une chimiothérapie laissée à la discrétion de l'investigateur selon un schéma de chimiothérapie standard administrée toutes les 2 semaines</p> <p>Les critères de jugement principaux sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant (bras B vs bras A, toutes lignes, confirmé centralement)</li> <li>- la survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant (bras B vs bras C, 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, confirmé centralement)</li> </ul>	
--	--	--

Au regard du protocole de cette étude, la Commission considère que le plan de développement n'est pas adapté pour étayer l'intérêt de cette association spécifiquement en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement.

#### 4.5.4 Conclusion

Dans le cadre de la demande d'autorisation d'accès précoce dans une indication validée par l'AMM (en post -AMM) et en prenant en compte :

- la nouvelle modalité de prise en charge constituée par l'association d'OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab) en tant que premier traitement d'immunothérapies dans le cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée dès la deuxième ligne, à savoir après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et n'ayant pas reçu un traitement antérieur par immunothérapie et présentant un score ECOG de 0 ou 1 mais dont les données disponibles ne permettant pas de démontrer un changement substantiel en termes d'efficacité, de tolérance, de qualité de vie ou de parcours de soins au regard de :
  - l'absence de disponibilité d'une étude pivot de supériorité
  - des résultats issus d'une étude non comparative, de phase II CheckMate 142 alors qu'il existe plusieurs comparateurs cliniquement pertinents qui étaient disponibles à la date de réalisation de l'étude
  - des limites méthodologiques majeures de la comparaison indirecte ne permettant pas d'en prendre en compte les résultats.
- le plan de développement non adapté dans l'indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce (ne permettant pas de lever les incertitudes majeures soulevées à ce jour) : l'étude de phase III CA2098HW dont les résultats sont prévus en août 2025 ne permettront pas de quantifier l'efficacité et la tolérance de l'association d'OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab) en 2<sup>ème</sup> ligne du traitement du cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR par rapport à la chimiothérapie.
- le profil de tolérance connu de cette association à travers son utilisation dans d'autres cancers ;

<b>Critères présumant le caractère innovant</b>	<input type="checkbox"/> Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes : d'efficacité (y compris la qualité de vie), de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soins (impact organisationnel) <input type="checkbox"/> Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient <input type="checkbox"/> Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance
---	---

**Au regard de l'ensemble de ces éléments, l'association d'OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab) ne remplit pas le critère de présomption d'innovation.**

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

- ▶ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.
- ▶ Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée.
- ▶ La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- ▶ L'association d'OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab), dans l'indication considérée, n'est pas susceptible d'être innovant.

**La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de l'association d'OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab) dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, n'ayant pas reçu un traitement antérieur par immunothérapie et présentant un score ECOG de 0 ou 1.».**

## 06 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'accusé réception de dossier complet : 06/08/2021 Date d'examen et d'adoption : 22/09/2021
<b>Parties prenantes (dont associations de sujets et d'usagers)</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Non

<b>Présentations concernées</b>	<p><u>OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</u></p> <p>1 flacon de 4 ml (CIP : 34009 550 057 9 7)</p> <p>1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 550 058 0 3)</p> <p>1 flacon de 24 ml (CIP : 34009 550 555 7 0)</p> <p><u>YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</u></p> <p>1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 580 877 0 7)</p> <p>1 flacon de 40 ml (CIP : 34009 580 878 7 5)</p>
<b>Demandeur</b>	BRISTOL MYERS SQUIBB
<b>AMM</b>	<p>Date pour l'indication concernée (procédure centralisée) : 24 juin 2021</p> <p>AMM associée à un PGR.</p>
<b>Conditions de prescription et de délivrance</b>	<p><u>OPDIVO (nivolumab)</u></p> <p>Liste I</p> <p>Médicament en réserve hospitalière (RH)</p> <p>Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p> <p><u>YERVOY (ipilimumab)</u></p> <p>Liste I</p> <p>Médicament en réserve hospitalière (RH)</p> <p>Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en oncologie, ou médecins compétents en cancérologie,</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p>
<b>Classification ATC</b>	<p>OPDIVO (nivolumab) : L01XC17</p> <p>YERVOY (ipilimumab) : L01XC11</p>