

Décision n° 2021.0249/DC/SEM du 23 septembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de l'association OPDIVO (nivolumab) et YERVOY (ipilimumab)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 23 septembre 2021.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à l'association OPDIVO et YERVOY ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire BRISTOL MYERS SQUIBB pour l'association OPDIVO et YERVOY, reçue le 29 juillet 2021 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 6 août 2021 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 15 septembre 2021, figurant à l'annexe I ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne l'association OPDIVO et YERVOY, dans l'indication

« 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.

- YERVOY est indiqué en association au nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable. », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire BRISTOL MYERS SQUIBB a déposé une demande d'inscription de cette indication sur l'une des listes visées à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique ou L. 162-17 du code de la sécurité sociale

La commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande concerne une maladie grave, rare ou invalidante, puisque le mésothéliome est une pathologie grave engageant le pronostic vital (la médiane de survie est de l'ordre de 12 à 15 mois après le début des symptômes et de 8 à 10 mois après le diagnostic), rare (800 à 1 000 personnes chaque année en France) et altérant la qualité de vie des patients.
- Il n'existe pas de traitement approprié compte tenu de l'efficacité limitée des polychimiothérapies avec des durées médianes de survie sans progression et de survie globale courtes.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'un traitement spécifique du cancer pour une maladie dont le pronostic vital est engagé à court terme (médiane de survie de l'ordre de 12 à 15 mois après le début des symptômes).

- Ce médicament est présumé innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents car il s'agit notamment d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité et le médicament a disposé d'un plan de développement adapté.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à l'association :

OPDIVO 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (nivolumab)

YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (ipilimumab)

du laboratoire BRISTOL MYERS SQUIBB

dans l'indication

« 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.

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

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique, et figurant à l'annexe II de la présente décision.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 23 septembre 2021.

Pour le collège :
La présidente,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

ANNEXES :

Annexe I : avis de la CT

Annexe II : protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données

**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 15 septembre 2021

- ➔ **Maladie : mésothéliome pleural malin**
- ➔ **Secteur : Hôpital**

L'essentiel

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

« 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**.

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

Sommaire

01	Contexte	3
02	Indication	3
	Opdivo	3
	Yervoy	5
03	Posologie	5
04	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique	5
04.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	6
04.2	Existence de traitements appropriés	6
04.3	Mise en œuvre du traitement	9
04.4	Efficacité et sécurité fortement présumée de la spécialité	9
04.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	9
05	Conclusions de la Commission	12
06	Recommandations de la Commission	13
07	Informations administratives et réglementaires	13

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 suivantes :

« - 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.

- YERVOY est indiqué en association au nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable. », 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 25 janvier 2021, avec une décision valable pendant 1 an. D'après les données fournies par le laboratoire, à la date du 23 août 2021, 60 patients sont traités par l'association nivolumab + ipilimumab.

OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab) ont obtenu une AMM par procédure centralisée le 1 juin 2021 dans les indications suivantes :

« - 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.

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

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, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable.

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

▮ Autre(s) indication(s) ayant l'AMM non concernée(s) 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 CJO)

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

Le mésothéliome malin est un cancer primitif développé à partir d'une séreuse, le plus souvent la plèvre, de façon moins fréquente le péritoine et exceptionnellement le péricarde ou la tunique vaginale testiculaire. Le mésothéliome malin de la plèvre est une tumeur rare, touchant environ 800 à 1 000 personnes chaque année en France, d'âge moyen 75 ans au moment du diagnostic avec une prédominance masculine importante (incidence voisine de 16 cas/1 000 000 chez l'homme et de 1,6 cas/1 000 000 chez la femme). En raison de l'augmentation de l'exposition industrielle à l'amiante d'après-guerre, le pic de fréquence est prévu aux alentours de 2020. A l'exception de quelques rares stades I localisés et même si les métastases sont rarement mises en évidence en raison de la prédominance de l'extension loco-régionale, le mésothéliome pleural demeure une tumeur en règle générale incurable et dont le pronostic figure parmi les plus sombres de tous les cancers. La médiane de survie est de l'ordre de 12 à 15 mois après le début des symptômes et de 8 à 10 mois après le diagnostic. Les patients ayant un mésothéliome d'histologie épithélioïde ont un meilleur pronostic que ceux ayant un mésothéliome sarcomatoïde ou mixte. Il s'agit d'un diagnostic difficile, effectué par thoracoscopie, voire thoracotomie et qui requiert une confirmation immunohistochimique devant faire appel à des pathologistes expérimentés.

La morphologie des mésothéliomes pleuraux malins est variable avec selon l'OMS 2015 environ :

- 70% de formes épithélioïdes
- 10% de formes biphasiques ou mixtes
- 15% de formes fusiformes ou sarcomatoïdes.

Le mésothéliome est donc une pathologie grave engageant le pronostic vital (la médiane de survie est de l'ordre de 12 à 15 mois après le début des symptômes et de 8 à 10 mois après le diagnostic)¹, rare (800 à 1 000 personnes chaque année en France) 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^{2,3}

L'analyse des facteurs pronostiques montre l'influence favorable du stade précoce (particulièrement de l'absence d'atteinte ganglionnaire extra-pleurale), de l'histologie épithélioïde, du sexe féminin, des traitements adjuvants (radiothérapie et chimiothérapie) et du caractère "complet" (chirurgie maximaliste ayant pour objectif d'obtenir une résection macroscopiquement complète) de la résection chirurgicale sur la survie des patients opérés. Il n'existe aucune stratégie thérapeutique standardisée

¹ INCa - HAS. Mésothéliome pleural malin – Guide du parcours de soin. 2013. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_mesotheliome_pleural_malin_final_web_091013.pdf

² Baas P, Fennell D, Kerr KM, Van Schil PE, Haas RL, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26:31-9

³ NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Malignant Pleural Mesothelioma. Version 2.2021

pour les stades pouvant faire l'objet d'une résection chirurgicale. L'exérèse du poumon (pneumectomie) permet d'envisager l'irradiation de l'hémithorax atteint dans l'optique de réduire la fréquence des rechutes locales. Les techniques en modulation d'intensité, la tomothérapie ou l'arc-thérapie sont fortement recommandées afin de limiter le risque de complications. En option une irradiation prophylactique précoce des orifices de procédures transpariétales peut être proposée pour réduire le risque de rechute pariétale bien que les recommandations européennes ne tranchent pas sur son utilité. Enfin, la radiothérapie peut être utilisée dans une optique palliative pour son efficacité antalgique.

Le mésothéliome pleural malin est une tumeur relativement peu chimio-sensible, cependant l'introduction précoce de la chimiothérapie dans les formes non résécables paraît préférable à une mise en route différée à l'apparition des symptômes chez les patients non symptomatiques au moment du diagnostic. L'activité antitumorale de la polychimiothérapie est supérieure à celle de la monothérapie et met en exergue le rôle pivot du cisplatine, qui apparaît clairement comme la drogue la plus active en termes de taux de réponses. L'association cisplatine-pemetrexed est aujourd'hui et depuis 2003 le standard thérapeutique de la chimiothérapie des formes avancées du MPM et doit être proposée en 1^{ère} ligne aux patients d'âge inférieur à 75 ans, dont l'état général est conservé. L'essai MAPS de l'IFCT-GFPC a également montré un gain de survie chez ces patients en ajoutant bevacizumab à l'association cisplatine-pemetrexed mais aucune AMM n'est enregistrée pour le bevacizumab dans cette indication.

Le besoin médical pour le traitement du mésothéliome pleural malin en 1^{ère} ligne est partiellement couvert par les thérapeutiques actuellement disponibles. Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces, améliorant la survie des patients et bien tolérés.

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 en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable.

4.2.2.2 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR <i>Indiquer entre parenthèses lorsqu'il y a eu un ISP</i>	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
ALIMTA 100 et 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (pemetrexed) <i>Lilly France</i>	Non	ALIMTA, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résécable et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure	20/04/2016 (réévaluation du SMR et de l'ASMR)	Important (ALIMTA est susceptible d'avoir un impact faible sur la santé publique)	En 1 ^{ère} intention de traitement et en association au cisplatine chez les patients atteints de MPM non résécable et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure, ALIMTA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par	Oui (coll)

					rapport au cisplatine seul.	
Génériques d'ALIMTA 100 et 500 mg (pemetrexed) <i>Bioorganics BV</i> <i>Fresenius Kabi France</i> <i>KRKA France</i> <i>Menarini international</i> <i>Pfizer Paris</i> <i>Reddy Pharma SAS</i> <i>Sun Pharma France</i> <i>Teva Santé</i>	Non	PEMETREXED, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résécable et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure	NA	Important	ASMR V par rapport aux spécialités ALIMTA déjà inscrites	Oui (coll)
Spécialités essentiellement similaires ALIMTA						
ARMISARTE 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (pemetrexed) <i>Teva Santé</i>	Non	Pemetrexed, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résécable et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure	25/05/2016 (inscription)	Important	ASMR V, inexistante) par rapport aux spécialités de référence ALIMTA 100 mg et 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	Oui (coll)
PEMETREXED ZENTIVA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (pemetrexed) <i>Zentiva France</i>	Non		12/12/2018 (inscription)	Important	ASMR V par rapport aux spécialités ALIMTA déjà inscrites	Oui (coll)
PEMETREXED MYLAN 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (pemetrexed) <i>Mylan Sas</i>	Non		18/12/2018 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à la spécialité ALIMTA 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion, déjà inscrite	Oui (coll)
PEMETREXED SANDOZ 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (pemetrexed) <i>Sandoz</i>	Non		20/04/2020 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à la spécialité de référence, ALIMTA, poudre pour solution à diluer pour perfusion.	Oui (coll)

PEMETREXED OHRE PHARMA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (pemetrexed) <i>Ohre Pharma</i>	Non		20/04/2020 (inscription)	Important	ASMR V par rapport aux spécialités ALIMTA déjà inscrites	Oui (coll)
PEMETREXED EVER PHARMA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (pemetrexed) <i>Ever Pharma France SAS</i>	Non		06/01/2021 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à la spécialité de référence, ALIMTA, poudre pour solution à diluer pour perfusion	Non (avis du 06/01/2021 ; JO non disponible)

*classe pharmaco-thérapeutique

4.2.2.3 **Compareurs non médicamenteux**

Sans objet.

► **Conclusion**

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents en première ligne de traitement du mésothéliome pleural malin non résécable 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

Compte tenu de l'efficacité limitée des polychimiothérapies avec des durées médianes de survie sans progression et de survie globale courtes, il n'existe pas de traitements appropriés en alternative 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.

04.3 Mise en œuvre du traitement

S'agissant d'un traitement spécifique du cancer pour une maladie dont le pronostic vital est engagé à court terme (médiane de survie de 12 à 15 mois après le début des symptômes), la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.

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 le 21/01/2021, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

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

L'association d'OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab) représente une nouvelle option de traitement du mésothéliome pleural malin qui est susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge des patients en première ligne.

4.5.2 Données disponibles

Les données d'efficacité et de tolérance reposent sur les résultats de l'étude **CheckMate 743**⁴ de phase III, de supériorité, randomisée, en ouvert. Cette étude a comparé l'efficacité et la tolérance de l'association nivolumab et ipilimumab par rapport au pemetrexed associé aux sels de platine pour le traitement du mésothéliome pleural malin en 1^{ère} ligne.

A noter que la posologie utilisée dans l'étude est différente de celle indiquée dans le RCP :

- Posologie de l'étude CheckMate 743 : 3 mg/kg de nivolumab administrée par voie intraveineuse toutes les 2 semaines, en association avec 1 mg/kg d'ipilimumab administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 6 semaines jusqu'à 24 mois.
- Posologie indiquée dans le RCP : 360 mg de nivolumab administrée par voie intraveineuse toutes les 3 semaines, en association avec 1 mg/kg d'ipilimumab administrée par voie intraveineuse toutes les 6 semaines. Le traitement est poursuivi jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie.

Le critère de jugement principal était la survie globale (SG), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues) dans la population ITT.

La survie était évaluée en continu tant que le patient recevait le traitement à l'étude, puis tous les 3 mois après l'arrêt du traitement.

Les critères de jugement secondaires non hiérarchisés dans la population ITT étaient les suivants :

- Survie sans progression (SSP), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation par le comité de revue indépendant en aveugle (BICR) d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues).
- Taux de réponse objective, évaluée par le BICR, défini par la proportion de patients obtenant une réponse complète ou partielle au cours du traitement.
- Durée de réponse, définie comme le délai entre la date d'obtention de la 1^{ère} réponse confirmée et la date d'observation par le BICR d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues) ;
- Délai avant l'obtention d'une réponse objective défini par le délai entre la date de randomisation et la date de première réponse confirmée par le BICR,
- Taux de contrôle de la maladie, évalué par le BICR, défini par la proportion de patient obtenant une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable au cours du traitement,
- Evaluation des critères de SG, SSP et réponse objective selon le niveau d'expression de PD-L1.

4.5.2.1 Effectifs

Au total, 605 patients ont été randomisés (303 dans le groupe nivolumab + ipilimumab et 302 dans le groupe pemetrexed associé aux sels de platine). Parmi eux, 584 ont reçu au moins 1 dose de traitement.

Les patients randomisés avaient un bon état général (ECOG 0-1) (99,8%) avec un âge médian de 69 ans dont 46,4% avaient un âge compris entre 65 et 75 ans. La majorité des patients était de sexe masculin (77,2%). Les patients avaient principalement une maladie au stade 3 et 4 (34,5 % et 51,1 %

⁴ Baas P et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jan 30;397(10272):375-386

respectivement). Presque la totalité des patients (97%) avaient une ancienneté de la maladie inférieure à 1 an. L'expression de PD-L1 était >1% pour la majorité des patients (74,5%). Ces caractéristiques étaient similaires entre les deux groupes de randomisation.

4.5.2.2 Efficacité

La médiane de survie globale dans la population ITT a été de 18,1 mois dans le groupe nivolumab + ipilimumab versus 14,1 mois dans le groupe pemetrexed associé aux sels de platine, soit un gain absolu de +4,0 mois avec l'association nivolumab + ipilimumab et une réduction du risque de décès de 26% (HR=0,74, IC_{95%} [0,60 ; 0,91]).

Les critères de jugement secondaires n'étant pas hiérarchisés dans la population ITT, ils ne seront pas présentés dans cet avis.

Dans la mesure où l'étude CheckMate 743 était réalisée en ouvert 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.

4.5.2.3 Tolérance

La tolérance a été évaluée dans la population de patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement, soit 584 patients : 300 dans le groupe nivolumab + ipilimumab et 284 dans le groupe pemetrexed associé aux sels de platine (groupe chimiothérapie). La durée médiane de traitement était de 5,55 mois dans le groupe nivolumab + ipilimumab et de 3,48 mois dans le groupe chimiothérapie.

Ensemble des EI :

La proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) a été de 99,7% dans le groupe nivolumab + ipilimumab et de 97,5% dans le groupe chimiothérapie. La proportion de patients ayant présenté un EI de grade ≥ 3 a été de 53,0% et de 42,6% respectivement dans les groupes nivolumab + ipilimumab et chimiothérapie.

EI liés au traitement :

Les proportions de patients ayant rapporté au moins un EI considéré lié au traitement a été de 80,0% dans le groupe nivolumab + ipilimumab et de 82,0 % dans le groupe chimiothérapie. La proportion de patients ayant présenté un EI de grade ≥ 3 considéré lié au traitement a été de 30,3% et de 32,0% respectivement dans les groupes nivolumab + ipilimumab et chimiothérapie.

Les EI de grade ≥ 3 jugés reliés aux traitements les plus fréquents dans le groupe nivolumab + ipilimumab étaient les augmentations de lipases (4,3%) et la diarrhée (3,3%).

Les EI de grade ≥ 3 jugés reliés aux traitements les plus fréquents dans le groupe chimiothérapie étaient l'anémie (11,3%), la neutropénie (15,1%), l'asthénie (4,2%) et la thrombopénie (3,5%).

EI grave :

La proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de 54,7% dans le groupe nivolumab + ipilimumab et de 25,4% dans le groupe chimiothérapie. La proportion de patients ayant présenté un EIG jugés liés au traitement a été de 21,3% et de 7,7% respectivement dans les groupes nivolumab + ipilimumab et chimiothérapie.

Arrêt de traitement :

Les fréquences des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement ont été de 29,3% dans le groupe nivolumab + ipilimumab et de 20,4% dans le groupe chimiothérapie.

Décès :

Un total de 4 décès considérés liés la toxicité du traitement ont été rapportés :

- 1 cas de myélosuppression avec sepsis à salmonelle dans le groupe chimiothérapie.
- 1 cas de pneumopathie, 1 cas d'insuffisance cardiaque aigüe et 1 cas de développement d'une complication neurologique post-immunothérapie dans le groupe nivolumab + ipilimumab.

4.5.3 Plan de développement

Sans objet

4.5.4 Conclusion

Compte-tenu :

- de la nouvelle modalité de prise en charge constituée par OPDIVO + YERVOY en tant que premier traitement d'immunothérapies dans le mésothéliome pleural malin soutenue par un changement substantiel aux sujets en termes d'efficacité;
- de la démonstration de la supériorité de l'association OPDIVO + YERVOY, par rapport à la chimiothérapie pemetrexed + cisplatine, en survie globale dans l'étude CheckMate 743 de phase III, de supériorité, randomisée, en ouvert ;
- du profil de tolérance connu de cette association à travers son utilisation dans d'autres cancers ;

Critères présumant le caractère innovant	☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux sujets en termes d'efficacité.
	☒ Le médicament a disposé d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
	☒ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard des critères satisfaits, l'association d'OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab) est susceptible d'être innovant.

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 n'existe pas de traitement approprié 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, est susceptible d'être innovante.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de l'association d'OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab) dans l'indication considérée.

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

07 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de la validation administrative : 06/08/2021 Date d'examen et d'adoption : 15/09/2021
Parties prenantes (dont associations de sujets et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon de 4 ml (CIP : 34009 550 057 9 7) 1 flacon de 24 ml (CIP : 34009 550 555 7 0) <u>YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 580 877 0 7)
Demandeur	BRISTOL MYERS SQUIBB
AMM	Date pour l'indication concernée (procédure centralisée) : 01 juin 2021 AMM associée à un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance	<u>OPDIVO (nivolumab)</u> Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) 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 Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) <u>YERVOY (ipilimumab)</u> Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en oncologie, ou médecins compétents en cancérologie, Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Classification ATC	OPDIVO (nivolumab) : L01XC17 YERVOY (ipilimumab) : L01XC11