

Décision n°2023.0255/DC/SEM du 6 juillet 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité OPDIVO

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 6 juillet 2023.

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 la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire BRISTOL MYERS SQUIBB pour la spécialité OPDIVO reçue le 1^{er} mars 2023 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 10 mars 2023 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 19 avril 2023 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 22 mai 2023 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 13 juin 2023 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 21 juin 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament OPDIVO (nivolumab) en monothérapie dans l'indication du « traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC ayant eu une résection complète ».

Le laboratoire BRISTOL MYERS SQUIBB a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées.

Néanmoins, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée par la demande constitue une maladie grave, rare (pour la population adolescente de 12 ans et plus) et invalidante. Selon la European Cancer Information System, il y a eu 627 nouveaux cas de mélanome chez les moins de 19 ans en 2020 dans l'Union Européenne. En France, le nombre de cas est d'environ 102 pour cette population en 2020. La survie dépend du stade de la maladie au moment du diagnostic : les survies relatives à 5 ans sont estimées à 88 % et 98 % pour les stades I et II (ou stade local), alors qu'elle est inférieure à 20 % en cas de métastase.
- Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où KEYTRUDA (pembrolizumab) possède une AMM superposable à cette indication et est disponible en accès précoce post-AMM.
- Dès lors qu'il existe un traitement approprié, la mise en œuvre du traitement peut être différée.

- Ce médicament est présumé innovant. Il présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante, du fait d'un bénéfice établi notamment en survie sans récurrence par rapport au placebo (médianes de SSR non atteintes dans les deux groupes [HR=0,42, IC95 % [0,30 ; 0,59], $p<0,0001$]). Son profil de tolérance est jugé acceptable et le plan de développement adapté.

Le collège s'approprie les motifs de l'avis de CT et précise, sur le second critère, que depuis l'évaluation du 21 juin 2023 par la commission de la transparence, le produit Keytruda a été inscrit sur les listes de remboursement de droit commun dans l'indication considérée

La demande d'autorisation d'accès précoce est donc refusée.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 6 juillet 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

nivolumab

OPDIVO 10 mg

solution à diluer pour perfusion

Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 21 juin 2023

- Mélanome
- Adulte et adolescent âgé de 12 ans et plus

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC ayant eu une résection complète. »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare (pour la population adolescente de 12 ans et plus) et invalidante notamment chez la population adolescente. Selon la European Cancer Information System, il y a eu 627 nouveaux cas de mélanome chez les moins de 19 ans en 2020 dans l'Union Européenne. En France, le nombre de cas est estimé à 102 pour cette population en 2020. La survie dépend du stade de la maladie au moment du diagnostic : les survies relatives à 5 ans sont estimées à 88 % et 98 % pour les stades I et II (ou stade local), alors qu'elle est inférieure à 20 % en cas de métastase.

Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où KEYTRUDA (pembrolizumab) possède une AMM superposable à cette indication et est disponible en accès précoce post-AMM.

Dès lors qu'il existe un traitement approprié et qu'il vise une maladie grave, rare et invalidante, la mise en œuvre du traitement peut être différée.

Ce médicament est présumé innovant. OPDIVO (nivolumab) présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante, du fait d'un bénéfice établi notamment en survie sans récurrence par rapport au placebo (médianes de SSR non atteintes dans les deux groupes [HR=0,42, IC_{95 %} [0,30 ; 0,59], p<0,0001]). Son profil de tolérance est jugé acceptable et le plan de développement adapté.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	9
3.1 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2 Profil de tolérance	12
3.2.1 Données issues de l'étude clinique	12
3.2.2 Données issues du PGR	13
3.3 Programme d'études	14
4. Discussion	14
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	15
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	15
5.2 Absence de traitement approprié	15
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	15
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	15
5.5 Recommandations	15
6. Annexes	16
6.1 Stades du mélanome selon la 8 ^{ème} édition de la classification de l'AJCC	16
6.2 Analyse en sous-groupes sur la survie sans récurrence (critère de jugement principal)	17

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM						
DCI (code ATC)	nivolumab (L01XC17)						
Présentations concernées*	OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – Boîte de 1 flacon de 24 ml (CIP : 34009 550 555 7 0)						
Laboratoire	BRISTOL MYERS SQUIBB						
Indication concernée par l'évaluation	– Indication sollicitée par le laboratoire : « en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC ayant eu une résection complète. » – L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 13/06/2023) : « OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC ayant eu une résection complète ».						
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	OPDIVO (nivolumab) ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes.						
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée aux 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)						
Posologie dans l'indication évaluée	Tableau 1 : Dose recommandée et temps de perfusion pour l'administration intraveineuse de nivolumab en monothérapie <table> <tr> <th>Indication</th><th>Dose recommandée et temps de perfusion</th></tr> <tr> <td>Traitement adjuvant du mélanome chez l'adulte</td><td>– 240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes</td></tr> <tr> <td>Traitement adjuvant du mélanome chez l'adolescent de 12 ans et plus</td><td> – Adolescents pesant au moins 50 kg : 240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes. – Adolescents pesant moins de 50 kg : 3 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 6 mg/kg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes. </td></tr> </table> Pour plus de précisions, se référer au RCP	Indication	Dose recommandée et temps de perfusion	Traitement adjuvant du mélanome chez l'adulte	– 240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes	Traitement adjuvant du mélanome chez l'adolescent de 12 ans et plus	– Adolescents pesant au moins 50 kg : 240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes. – Adolescents pesant moins de 50 kg : 3 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 6 mg/kg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes.
Indication	Dose recommandée et temps de perfusion						
Traitement adjuvant du mélanome chez l'adulte	– 240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes						
Traitement adjuvant du mélanome chez l'adolescent de 12 ans et plus	– Adolescents pesant au moins 50 kg : 240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes. – Adolescents pesant moins de 50 kg : 3 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 6 mg/kg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes.						

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

Classe pharmacothérapeutique	nivolumab est un anticorps monoclonal humain (HuMAb) de type immunoglobuline G4 (IgG4), qui se lie au récepteur PD-1 (anti-PD-1).
Information au niveau international*	Aucune AMM n'a été octroyée à ce jour pour OPDIVO (nivolumab) dans le mélanome de stade IIB ou IIC complètement réséqué chez des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus.
Autres indications de l'AMM	OPDIVO (nivolumab) est également indiqué : « en monothérapie [et en association] dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). », « 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. » et dans : – le cancer bronchique non à petites cellules, – le cancer colorectal métastatique, – le cancer épidermoïde de la tête et du cou, – le cancer gastrique, de l'œsophage et de la jonction oeso-gastrique (adénocarcinomes et cancer épidermoïde), – le carcinome à cellules rénales avancé, – le carcinome urothélial, – le lymphome de Hodgkin, – le mésothéliome pleural malin. – Cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué OPDIVO (nivolumab) dans l'indication suivante : – « en monothérapie dans le traitement des adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) » et lui a octroyé un SMR important et un ASMR III (Avis du 03/02/2016), – « en association dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). » et lui a octroyé un SMR important uniquement en 1^{ère} ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent et un ASMR V (Avis du 03/05/2017), – « 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. » et lui a octroyé un SMR important et un ASMR III (Avis du 02/06/2021).
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date d'examen et adoption : 21 juin 2023. Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite et audition) Vaincre le mélanome et autres cancers de la peau Expertise externe : Oui

* Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Le mélanome cutané représente la 6^{ème} cause de cancer chez la femme et la 8^{ème} chez l'homme parmi les tumeurs solides. Actuellement, autour de 15 500 nouveaux cas sont diagnostiqués en France chaque année et environ 1 900 malades en décèdent ¹. La survie nette standardisée du mélanome à 5 ans est de 93 % ². Elle dépend du stade de la maladie au moment du diagnostic : les survies relatives à 5 ans sont estimées à 88 % et 98 % pour les stades I et II (ou stade local), alors qu'elle est inférieure à 20 % en cas de métastase ³.

Le mélanome pose aujourd'hui un problème de santé publique en raison de son incidence en forte augmentation ². Les études épidémiologiques montrent que le mélanome est la tumeur qui a le taux de croissance en termes d'incidence parmi les plus élevés en France. Ainsi, entre 1990 et 2018, l'incidence du mélanome a augmenté chaque année en moyenne de 4 % chez l'homme et de 2,7 % chez la femme.

Sur cette même période, le taux de mortalité a légèrement augmenté chez l'homme (+0,9 % en moyenne chaque année) alors qu'il est stable chez la femme ².

Le mélanome est une tumeur rare chez l'enfant et même l'adolescent. Le taux d'incidence aux États-Unis est d'environ 5 cas par million d'habitants chez les moins de 18 ans ⁴. Selon la European Cancer Information System ⁵, il y a eu 627 nouveaux cas de mélanome chez les moins de 19 ans en 2020 dans l'Union Européenne. En France, le nombre de cas est d'environ 102 pour cette population en 2020.

Si les formes diagnostiquées précocement sont de bon pronostic et guéries généralement par la seule chirurgie, les formes évoluées et notamment les formes métastatiques sont de pronostic redoutable. Lors de la prise en charge de la tumeur primitive, le principal facteur pronostique indépendant est l'épaisseur maximale de la tumeur (grade de Breslow). L'arrivée de nouvelles molécules et notamment de thérapies ciblées (anti-BRAF) et d'immunothérapies (pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab) a modifié le paysage thérapeutique en phase métastatique.

L'un des défis importants dans cette maladie est de pouvoir identifier un traitement permettant de retarder, voire éviter, le passage d'une forme locale à une forme régionale, voire généralisée. Dans cette optique, la mise à disposition des patients d'un traitement efficace et tolérable en situation adjuvante est particulièrement importante.

Selon la classification TNM de la 8^{ème} édition de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) ⁶ inclus en annexe 6.1, les stades I et II font référence aux formes localisées de mélanome et se distinguent l'une de l'autre selon les facteurs pronostiques présents (épaisseur tumorale ou indice de Breslow, présence ou non d'une ulcération tumorale). Le mélanome est considéré de « stade III » en cas d'envahissement ganglionnaire et de « stade IV » en cas d'atteinte métastatique viscérale.

¹ Defossez, G., et al., Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Volume 1 - Tumeurs solides - Synthèse. 2019, Institut National du Cancer (INCa)

² Guizard AV, Woronoff AS, Plouvier S, Hammas K, Lecoffre C et al. Mélanome cutané. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer, mars 2021, 12 p. Disponible à partir des URL : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine/> et <https://www.santepubliquefrance.fr>

³ MAZEAU-WOYNAR, V. et CERF, N. Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux. Paris: Institut national du cancer, 2010

⁴ Austin MT, Xing Y, Hayes-Jordan AA, Lally KP, Cormier JN. Melanoma incidence rises for children and adolescents: an epidemiologic review of pediatric melanoma in the United States. J Pediatr Surg. 2013 Nov;48(11):2207-13. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.06.002. PMID: 24210187.

⁵ European Cancer Information System, Series of Cancer Factsheets in EU-27 countries, European Union, 2021

⁶ Gershenwald, J.E., et al., Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017. 67(6): p. 472-492

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge thérapeutique du mélanome aux stades localisés repose sur un traitement chirurgical à visée curative. Elle repose en 1^{ère} intention sur une chirurgie d'exérèse de la tumeur ⁷.

La technique du ganglion sentinelle est une option dans les mélanomes localisés. Elle permet une stadification des mélanomes et constitue un marqueur pronostique indépendant. Cependant, cette procédure n'ayant pas démontré de bénéfice en survie globale, elle ne peut être considérée comme un standard thérapeutique curatif.

Une radiothérapie locorégionale adjuvante peut être considérée pour certains cas particuliers.

Les recommandations américaines du NCCN, dans sa dernière version actualisée (2023) proposent un traitement adjuvant médicamenteux de pembrolizumab chez les patients atteints d'un mélanome de stade IIB et IIC ayant eu une résection complète ⁸.

Recommandations spécifiques à la pédiatrie ⁹

Compte-tenu de la rareté du mélanome en pédiatrie et de la complexité de sa prise en charge, il n'existe actuellement aucun standard de traitement. La prise en charge des patients pédiatriques suit généralement les mêmes principes que celle des patients adultes. Selon les recommandations européennes du groupe EXPeRT publiées en 2021, la prise en charge des patients pédiatriques doit être discutée en équipe pluridisciplinaire incluant à la fois des oncopédiatres et des spécialistes du mélanome de l'adulte.

Depuis le 22 juin 2022, le pembrolizumab dispose d'une AMM européenne dans l'indication « en monothérapie, dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ou III ayant eu une résection complète » et a fait l'objet le 7 décembre 2022 d'un avis favorable au remboursement de cette spécialité sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités rendue par la Commission de la Transparence dans la population d'intérêt ¹⁰ (SMR important, ASMR IV cf. ci-après).

Une autorisation d'accès précoce post-AMM a également été octroyée dans cette même indication le 23 février 2023 ¹¹, le produit est disponible et accessible dans cette indication.

⁷ Michielin, O., et al., Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol, 2019. 30(12): p. 1884-1901

⁸ Swetter, S.M., et al., NCCN clinical practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines) – Melanoma: Cutaneous – Version 2.2023.

⁹ Ferrari, A., et al., Cutaneous melanoma in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. Pediatr Blood Cancer, 2021. 68 Suppl 4 : p. e28992

¹⁰ Avis de la Transparence relatif à KEYTRUDA (pembrolizumab) du 7 décembre 2022 – disponible [Haute Autorité de Santé - KEYTRUDA \(pembrolizumab\) - Mélanome de stade IIB, IIC ou III \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/avis-de-la-transparence/avis-de-la-transparence-relatif-a-keytruda-pembrolizumab-du-7-decembre-2022)

¹¹ Décision d'accès précoce relative à KEYTRUDA (pembrolizumab) du 23 février 2023 – disponible [Haute Autorité de Santé - KEYTRUDA \(pembrolizumab\) - Mélanome \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/avis-de-la-transparence/avis-de-la-transparence-relatif-a-keytruda-pembrolizumab-du-23-fevrier-2023)

➔ Traitements médicamenteux

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD	KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ou III* ayant eu une résection complète.	07/12/2022	Important	ASMR IV dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ayant eu une résection complète

*KEYTRUDA a obtenu un SMR important et une ASMR III dans le traitement adjuvant du mélanome au stade III ayant eu une résection complète au même titre que chez l'adulte

A noter que KEYTRUDA (pembrolizumab) qui a obtenu une AMM le 22 juin 2022 n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de OPDIVO (nivolumab) (date de début d'inclusion : 28/10/2019) compte tenu d'un développement concomitant.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles.

3. Synthèse des données

L'évaluation de OPDIVO (nivolumab) repose sur une étude de phase III (CheckMate 76K), multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, comparative *versus* placebo, réalisée chez 790 patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints de mélanome de stade IIB ou IIC complètement réséqué, sans signe de maladie résiduelle et à haut risque de récurrence.

3.1 Synthèse des données d'efficacité

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance du nivolumab en monothérapie par rapport à un placebo en termes de survie sans récurrence (SSR) chez 790 patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints de mélanome de stade IIB ou IIC complètement réséqué, sans signe de maladie résiduelle et à haut risque de récurrence.

Cette étude (CheckMate 76K) comprenait également une phase en ouvert, uniquement pour les patients ayant présenté une récurrence de la maladie après la phase en double aveugle, et au cours de laquelle tous les patients éligibles recevaient le nivolumab en monothérapie.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir le

- Groupe nivolumab : nivolumab 480 mg administré en perfusion IV de 30 minutes toutes les quatre semaines. A noter que pour les patients pesant moins de 40 kg, la dose de nivolumab était de 6 mg/kg avec un maximum de 240 mg ;
- Groupe placebo : placebo administré en perfusion IV de 30 minutes toutes les quatre semaines.

La randomisation a été stratifiée selon le stade T de la maladie évalué par les critères de l'AJCC 8^{ème} édition (T3b vs T4a vs T4b).

Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal a été la survie sans récurrence (SSR) évaluée par l'investigateur et définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une récurrence (locale, régionale ou à distance), d'un nouveau mélanome primitif ou du décès du patient (toutes causes confondues).

Le critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha a été la survie globale (SG), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues).

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

A la date du 17 août 2022 (gel des données pour l'analyse intermédiaire du critère de jugement principal), 790 patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 : 1) :

- 526 patients dans le groupe nivolumab ;
- 264 patients dans le groupe placebo.

Les patients inclus dans cette étude avaient un âge médian de 62 ans (min-max : 19-92 ans), avec une majorité d'hommes (61,1 %) et un ECOG 0 (93,7 %) à l'inclusion. La tumeur était le plus souvent de stade IIB (60,6 %) et au stade T3B ou T4B (respectivement 39,0 % et 39,5 %) à l'inclusion. Il s'agissait majoritairement d'un mélanome nodulaire (50,5 %). Le délai entre la chirurgie et la randomisation était en médiane de 10,14 semaines [min-max : 8,00 – 11,86].

Tableau 3 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude CheckMate 76K

Caractéristiques	nivolumab (N=526)	placebo (N=264)	Total (N=790)
Age (ans)			
Médiane (min-max)	62 (21 – 87)	61 (19 -92)	62 (19 -92)
<18 ans, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
18-64 ans, n (%)	305 (58,0)	155 (58,7)	460 (58,2)
≥ 65 ans, n (%)	221 (42,0)	109 (41,3)	330 (41,8)
Sexe, n (%)			
Hommes	322 (61,2)	161 (61,0)	483 (61,1)
Origine Ethnique			
Caucasienne	515 (97,9)	262 (99,2)	777 (98,4)
Autres	10 (1,9)	2(0,8)	12 (1,5)
Données manquantes	1(0,2)	0 (0,0)	1(0,1)
Région géographique, n (%)			
Etats-Unis	97 (18,4)	46 (17,4)	143 (18,1)
Hors Etats-Unis	429 (81,6)	218 (82,6)	647 (81,9)
Statut ECOG, n (%)			
0	495 (94,1)	245 (92,8)	740 (93,7)
1	31 (5,9)	19 (7,2)	50 (6,3)
Stade de la maladie, n (%)			
Stade IIB	316 (60,1)	163 (61,7)	479 (60,6)
Stade IIB	210 (39,9)	101 (38,3)	311 (39,4)
Stade T, n (%)			
T3b	204 (38,8)	104 (39,4)	308 (39,0)
T4a	112 (21,3)	58 (22,0)	170 (21,5)
T4b	210 (39,9)	102 (38,6)	312 (39,5)

Principaux résultats

Lors de l’analyse intermédiaire avec un suivi médian de 15,8 mois dans le groupe nivolumab et de 15,9 mois dans le groupe placebo, 135 événements sont survenus, dont 66 parmi les 526 malades du groupe nivolumab vs. 69 des 264 malades du groupe placebo ; il s’agissait de 122 récidives (locale, régionale ou à distance) (56 vs. 66), de 19 nouveaux mélanomes primitifs (11 vs. 8) et de 13 décès du patient (10 vs. 3). La supériorité du nivolumab a été établie *versus* le placebo sur le critère principal, la survie sans récidive avec un HR=0,42 (IC_{95 %} [0,30 ; 0,59], p<0,0001). Cette analyse a été considérée comme l’analyse principale sur ce critère.

La médiane de survie sans récidive n’a été atteinte dans aucun des deux groupes lors de cette analyse intermédiaire.

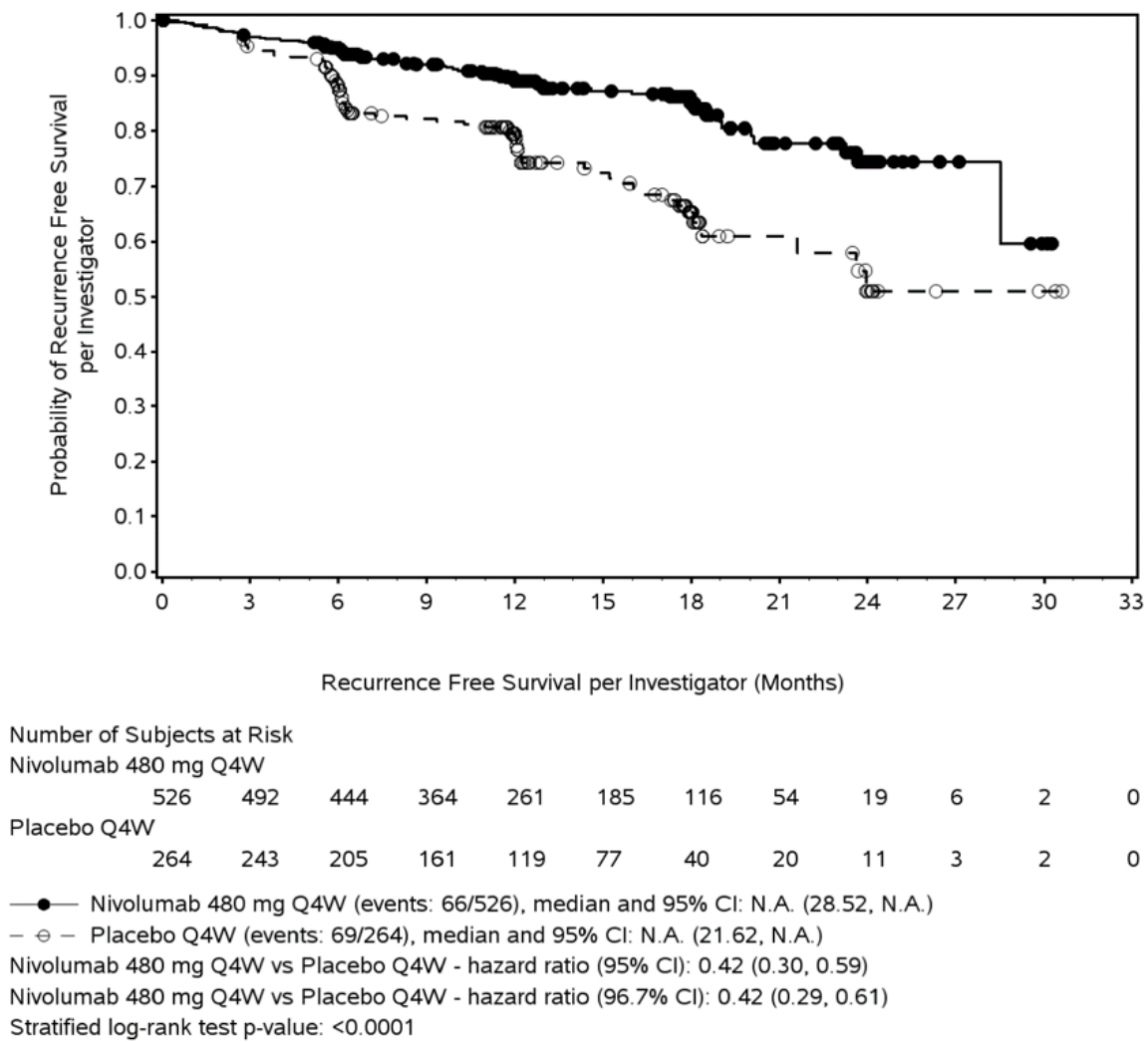


Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier estimant la survie sans récidive (SSR) à l’analyse intermédiaire évaluée par un investigateur en aveugle (Analyse en ITT) -Etude CheckMate 76K

Tableau 4 : Résultats de survie sans récidive (SSR) à l’analyse intermédiaire évaluée par un investigateur en aveugle (Analyse en ITT) – Etude CheckMate 76K

	Nivolumab (N=526)	Placebo (N=264)
Nombre d’événements, n (%)	66 (12,5)	69 (26,1)
HR	0,42	

[IC ₉₅ %]	[0,30 ; 0,59]	
[IC _{96,7} %]	[0,29 ; 0,61]	
p	<0,0001	
Taux de survie sans récurrence à		
6 mois, [IC₉₅ %]	95,1 [92,8 ; 96,6]	88,1 [83,4 ; 91,5]
12 mois, [IC₉₅ %]	89,0 [85,6 ; 91,6]	79,4 [73,5 ; 84,1]
Médiane de survie sans récurrence (mois)	NA	NA
[IC₉₅ %]	[28,52 ; NA]	[21,62 ; NA]
Nombre de patients censurés, n (%)	460 (87,5)	195 (73,9)
N'ayant pas d'évaluation de la tumeur à l'initiation	0	0
N'ayant pas d'évaluation de la tumeur après l'initiation et sans événement/décès	14 (2,7)	3 (1,1)
Ayant reçu un autre traitement anticancéreux	0	0
En cours de traitement	61 (11,6)	39 (14,8)
En cours de suivi	364 (69,2)	141 (53,4)
Sortie d'étude	12 (2,3)	4 (1,5)

Les analyses exploratoires en sous-groupes suggèrent des résultats cohérents à ceux de l'analyse principale hormis pour le sexe et le critère de stratification de la randomisation, le stade T de la maladie. Les résultats sont présentés à titre informatif en Annexe 6.2.

Lors de l'analyse intermédiaire, le nombre d'événements nécessaire pour effectuer l'analyse intermédiaire de survie globale n'était pas atteint. Il est prévu que l'analyse intermédiaire de SG puisse être réalisée lorsqu'au moins 166 décès auront été rapportés.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude CheckMate 76K à l'aide de 3 questionnaires : EQ-5D-5L, EORTC-QLQ-C30 et FACIT GP5. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2 Profil de tolérance

3.2.1 Données issues de l'étude clinique

Les résultats présentés sont issus de l'extraction de la base du 17/08/2022 (correspondant à une analyse avec un suivi médian de 15,84 mois dans le groupe nivolumab et de 15,93 mois dans le groupe placebo), la durée minimale de suivi des patients était de 7,8 mois. La durée médiane (min-max) du traitement de l'étude était de 11,04 mois (0-12,1 mois) dans le groupe nivolumab et de 11,07 mois (0-12,7 mois) dans le groupe placebo.

Ensemble des événements indésirables (EI) :

La proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) était de 95,8 % (n=502) dans le groupe nivolumab et de 86,7 % (n=229) dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant eu un EI de grade 3-4 a été de 21,9 % (n=115) dans le groupe nivolumab et 12,1 % (n=32) dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquents observés dans les deux groupes de traitement (>10% des patients) ont été la fatigue (26,1 % dans le groupe nivolumab et 25,0 % dans le groupe placebo), les diarrhées (22,5 % dans le groupe nivolumab et 15,2 % dans le groupe placebo), le prurit (20,0 % dans le groupe nivolumab et 11,0 % dans le groupe placebo), les arthralgies (16,4 % dans le groupe nivolumab et 11,4 %

dans le groupe placebo), les nausées (14,1 % dans le groupe nivolumab et 11,0 % dans le groupe placebo), les rashs (12,4 % dans le groupe nivolumab et 9,5 % dans le groupe placebo), les céphalées (11,5 % dans le groupe nivolumab et 12,5 % dans le groupe placebo), l'hypothyroïdisme (11,5 % dans le groupe nivolumab et 0,0 % dans le groupe placebo), l'asthénie (11,3 % dans le groupe nivolumab et 9,5 % dans le groupe placebo), et l'augmentation de la créatine sérique (10,5 % dans le groupe nivolumab et 11,7 % dans le groupe placebo).

El de grade 3-4 :

La proportion de patients ayant eu un EI de grades 3-4 a été de 21,9 % (n=115) et de 12,1 % (n=32) respectivement dans les groupes nivolumab et placebo.

EI grave :

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de 14,1 % (n=74) dans le groupe nivolumab et de 11,0 % (n=29) dans le groupe placebo.

Arrêt de traitement :

Les fréquences des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement ont été de 17,4 % (n=91) dans le groupe nivolumab et de 3,4 % (n=9) dans le groupe placebo. Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ($\geq 1\%$ des patients) dans le groupe nivolumab ont été l'arthralgie (1,7 %), la diarrhée (1,1 %), l'augmentation des ASAT (1,1 %) et l'augmentation des ALAT (1,1 %). Dans le groupe placebo, il s'agissait de l'augmentation des ASAT (0,8 %) et de l'augmentation des ALAT (0,8 %).

Décès :

Au total, 13 patients (2,5 %) dans le groupe nivolumab et 8 patients (3,0 %) dans le groupe placebo sont décédés : 11 décès (dont 8 dans le groupe nivolumab et 3 dans le groupe placebo) de cause non précisée, 7 décès (dont 3 dans le groupe nivolumab et 4 dans le groupe placebo) à cause de la progression de la maladie, 2 décès (dont 1 dans chaque groupe) de cause non connue et 1 décès dans le groupe nivolumab à la suite d'un EI (insuffisance cardiaque et insuffisance rénale aiguë).

3.2.2 Données issues du PGR

Le résumé des risques du plan de gestion des risques (PGR) d'OPDIVO (nivolumab) (version 29.1, 27/10/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Événements indésirables d'origine immunologique (incluant pneumopathie inflammatoire, colite, hépatite, néphrite et dysfonction rénale, endocrinopathie, événements indésirables cutanés et autre événement d'origine immunologique) – Réaction grave à la perfusion
Risques importants potentiels	– Toxicité embryo-fœtale – Immunogénicité – Complications d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) après traitement par nivolumab dans le Lymphome de Hodgkin classique – Risque de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) avec nivolumab après greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques
Informations manquantes	– Patients avec insuffisance hépatique sévère et/ou insuffisance rénale sévère – Patients avec maladie auto-immune – Patients recevant déjà un traitement immunosuppresseur systémique avant le début du traitement par nivolumab

Deux études pharmaco-épidémiologiques additionnelles sont incluses dans le cadre du PGR et présentées dans le tableau ci-dessous avec les dates prévisionnelles de mise à disposition :

Études / activité (type et numéro d'étude)	Objectifs	Préoccupations de Tolérance/Efficacité adressées	Statut	Dates prévisionnelles de soumission de rapport final
CA209835 : Registre de patients ayant un lymphome de Hodgkin et qui ont reçu une GCSH après une exposition antérieure au nivolumab	Évaluer les complications liées à la greffe après une exposition au nivolumab	Évaluation en vie réelle de l'évolution de la greffe allogénique de GCSH après une exposition antérieure au nivolumab	Débutée	Evaluation EMA en cours
CA209234 : Conditions d'utilisation, tolérance et efficacité du nivolumab en pratique courante en oncologie	Évaluer les conditions d'utilisation, de tolérance et d'efficacité du nivolumab, et la prise en charge des risques importants identifiés de nivolumab chez des patients atteints de cancer bronchique ou de mélanome, en pratique de routine en oncologie	Profil de tolérance d'utilisation en vie réelle, prise en charge et détection d'événements indésirables de type immunologique, pneumonie interstitielle, colite, hépatite, néphrite ou anomalie rénale, endocrinopathie, éruption cutanée, et autres réactions immunologiques (uvéite, pancréatite, démyélinisation, syndrome de Guillain-Barré, syndrome myasthénique, encéphalite, myosite, myocardite, rhabdomyolyse, rejet de greffe d'organe solide et syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada) et réactions au site d'injection	Débutée	Soumission du rapport final : Q4 2024

3.3 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Sans objet

→ Dans d'autres indications

Sans objet

4. Discussion

Au total, la supériorité de OPDIVO (nivolumab) par rapport au placebo a été démontrée sur la survie sans récurrence (SSR) (HR=0,42, IC₉₅% [0,30 ; 0,59], p<0,0001) dans une étude de phase III (CheckMate 76K), multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 790 patients atteints de mélanome de stade IIB ou IIC complètement réséqué, sans signe de maladie résiduelle et à haut risque de récurrence.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- l'absence de comparateur autre que le placebo. Ce choix de comparateur peut être justifiée à la date de la présente évaluation dans la mesure où le comparateur cliniquement pertinent (pembrolizumab) a été développé de façon concomitante (AMM du pembrolizumab dans l'indication d'intérêt en date du 22 juin 2022 et étude CheckMate 76K initiée le 28 octobre 2019) ;
- l'absence de résultat disponible sur la survie globale à cette date d'évaluation ;
- l'absence de données cliniques chez les patients pédiatriques (aucun enfant n'a été inclus dans l'étude CheckMate 76K, l'âge minimum des patients dans cette étude était de 19 ans) ;
- aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats sur la qualité de vie du fait de leur caractère exploratoire.

Par ailleurs, l'absence de comparaison directe à KEYTRUDA (pembrolizumab) ne permet pas de positionner ces deux produits dans la stratégie thérapeutique de l'indication d'intérêt compte tenu de leur développement concomitant.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de OPDIVO (nivolumab) dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare (pour la population adolescente de 12 ans et plus) et invalidante notamment chez la population adolescente. Selon la European Cancer Information System, il y a eu 627 nouveaux cas de mélanome chez les moins de 19 ans en 2020 dans l'Union Européen. En France, le nombre de cas est estimé à 102 pour cette population en 2020. La survie dépend du stade de la maladie au moment du diagnostic : les survies relatives à 5 ans sont estimées à 88 % et 98 % pour les stades I et II (ou stade local), alors qu'elle est inférieure à 20 % en cas de métastase.

5.2 Absence de traitement approprié

Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où KEYTRUDA (pembrolizumab) possède une AMM superposable à cette indication et est disponible en accès précoce post-AMM ^{10,11}.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

Dès lors qu'il existe un traitement approprié et qu'il vise une maladie grave, rare et invalidante, la mise en œuvre du traitement peut être différée.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est présumé innovant. Ce médicament présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante, du fait d'un bénéfice établi notamment en survie sans récurrence par rapport au placebo (médianes de SSR non atteintes dans les deux groupes [HR=0,42, IC₉₅% [0,30 ; 0,59], p<0,0001]). Son profil de tolérance est jugé acceptable et le plan de développement adapté.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de OPDIVO (nivolumab) dans l'indication « en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC ayant eu une résection complète. ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Annexes

6.1 Stades du mélanome selon la 8^{ème} édition de la classification de l'AJCC

Stade global	Stades pathologiques TNM		
	Catégorie T	Catégorie N	Catégorie M
Stade 0	Tis (mélanome in situ)	N0	M0
Stade IA	T1a (<0,8 mm sans ulcération)	N0	M0
	T1b (<0,8 mm avec ulcération)	N0	M0
Stade IB	T2a (>1,0-2,0 mm sans ulcération)	N0	M0
Stade IIA	T2b (>1,0-2,0 mm avec ulcération)	N0	M0
	T3a (>2,0-4,0 mm sans ulcération)	N0	M0
Stade IIB	T3b (>2,0-4,0 mm avec ulcération)	N0	M0
	T4a (>4,0 mm sans ulcération)	N0	M0
Stade IIC	T4b (>4,0 mm avec ulcération)	N0	M0
Stade IIIA	T1a, T1b, T2a	N1a, N2a	M0
Stade IIIB	T0 (absence d'évidence de tumeur primitive)	N1b, N1c	M0
	T1a, T1b, T2a	N1b, N1c, N2b	M0
	T2b, T3a	N1, N2a, N2b	M0
Stade IIIC	T0	N2b, N2c, N3b, N3c	M0
	T1a, T1b, T2a, T2b, T3a	N2c, N3	M0
	T3b, T4a	N1, N2, N3	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stade IIID	T4b	N3	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

a : sans ulcération; b, : ulcération ; TNM : Tumor ; N : Node ; M : Metastases.

Couleur bleue : correspond à l'indication faisant l'objet de ce dossier : « en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un mélanome de stade IIB et IIC ayant eu une complète résection »

Couleur verte : correspond à l'indication « en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète » Avis de la CT du 26/06/2019, SMR important et ASMR III.

Couleur orange : correspond à l'indication « monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) » Avis de la CT du 03/05/2017, SMR important et ASMR IV.

Source : Tableaux 2 et 6 de la publication de Gershenwald et al, 2017.

6.2 Analyse en sous-groupes sur la survie sans récidence (critère de jugement principal)

Figure 7.2.1-1: Forest Plot of Treatment Effect on Recurrence-free Survival per Investigator in Pre-Defined Subsets - All Randomized Subjects

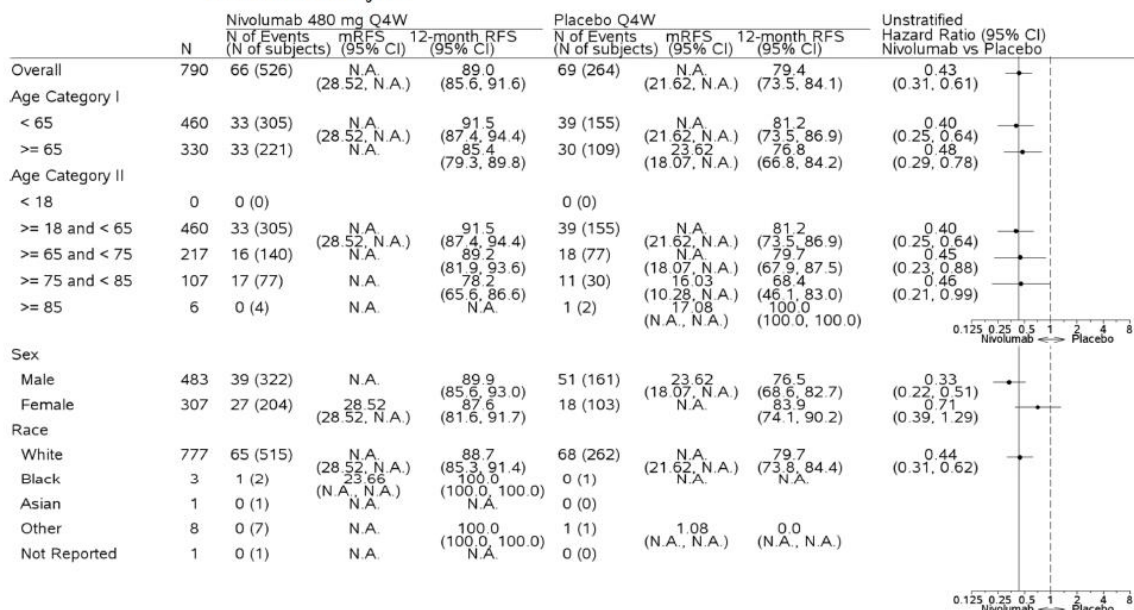
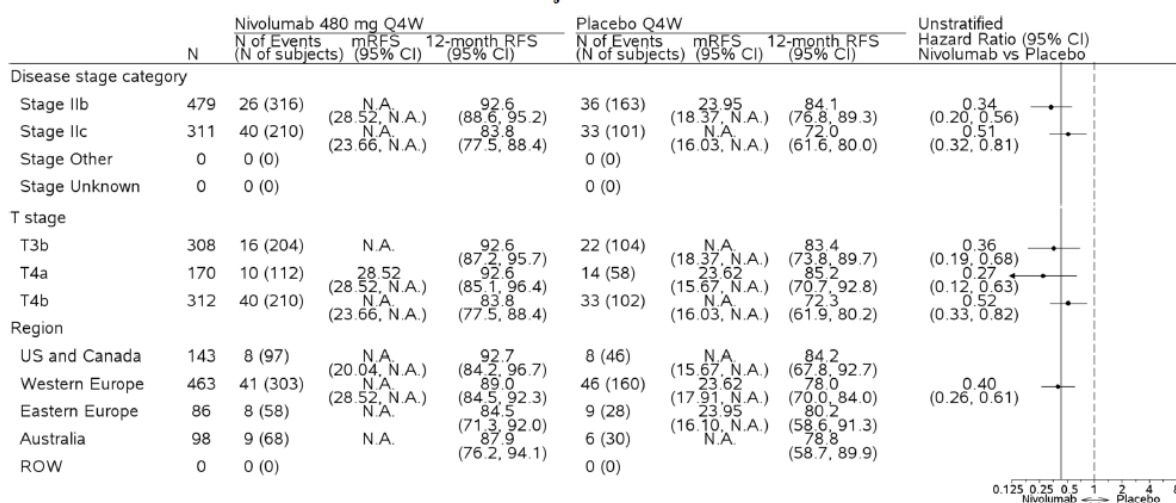


Figure 7.2.1-1: Forest Plot of Treatment Effect on Recurrence-free Survival per Investigator in Pre-Defined Subsets - All Randomized Subjects



HR is not computed for subset category with less than 10 events per treatment group.

The solid vertical reference line presents overall HR value.

Note: One subject with T4b melanoma was incorrectly entered as IIB instead of IIC

Source: Figure S.5.31.1.1