



AVIS N° 2016.0002/AC/SEM du 13 janvier 2016 du collège de la Haute Autorité de santé en vue de l'inscription sur la liste prévue à L. 5123-2 du code de la santé publique de la spécialité OPDIVO (nivolumab) dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 13 janvier 2016,

Vu les articles L. 161-37, L. 161-41 et R. 161-77 du code de la sécurité sociale,

Vu la demande du laboratoire Bristol-Myers Squibb en vue de l'inscription du produit OPDIVO sur la liste prévue à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique en date du 16 juillet 2015,

Vu la décision n° 2015.0023/DP/SJ du 23 juillet 2015 du président de la Haute Autorité de santé,

Vu la proposition d'avis de la Commission de la transparence du 18 novembre 2015,

Vu les observations du laboratoire Bristol-Myers Squibb transmises le 22 décembre 2015 à la Haute Autorité de santé,

ADOpte L'AVIS SUIVANT :

OPDIVO 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

B/1 Flacon (verre) 4 mL (CIP : 34009550 057 9 7)

B/1 Flacon (verre) 10 mL (CIP : 34009 550 058 0 3)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

DCI	Nivolumab
Code ATC (2015)	L01XC17 (antinéoplasique, anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). »

SMR	Important
ASMR	Compte tenu des données disponibles, le collège considère qu'OPDIVO apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).
Place dans la stratégie thérapeutique	La prise en charge actuelle du mélanome avancé (non résécable ou métastatique), est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou pas d'une mutation B-RAF de la tumeur : - En l'absence de mutation B-RAF et selon les recommandations de l'ESMO et du NCCN, le nivolumab (OPDIVO) et le pembrolizumab (KEYTRUDA) sont l'option préférentielle pour la première ligne de traitement. En deuxième ligne de traitement, l'ipilimumab représente une option thérapeutique bien qu'il n'existe pas de données sur l'efficacité des anti-CTL4 (ipilimumab) après évolution sous anti-PD1. - En cas de mutation B-RAF, le traitement comprend en premier lieu une thérapie ciblée par inhibiteurs de B-RAF : le vemurafenib (ZELBORAF) ou le dabrafenib (TAFINLAR). La place du nivolumab et du pembrolizumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue et notamment le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en première ligne. En deuxième ligne de traitement, le nivolumab et le pembrolizumab sont recommandés. Enfin, les chimiothérapies classiques (dacarbazine, etc...) restent des alternatives en l'absence d'accès à un essai clinique ou aux nouvelles thérapies.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	19/06/2015 (procédure centralisée) ; PGR européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Classification ATC	2015	
	L	Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L01	Agents antinéoplasiques
	L01X	Autres agents antinéoplasiques
	L01XC	Anticorps monoclonaux
	L01XC17	nivolumab

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité OPDIVO (nivolumab) 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (boîtes de 1 flacon de 4 ml et de 10ml).

Le nivolumab fait partie d'une nouvelle génération d'immunothérapie(s) et d'une nouvelle classe pharmaco-thérapeutique indiquée dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) : les anticorps monoclonaux inhibiteurs de PD-1 ou anti-PD-1 (programmed death-1). Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G4, qui se lie au récepteur PD-1 et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2. Le récepteur PD-1 est un régulateur négatif de l'activité des cellules T. Il a été démontré qu'il est impliqué dans le contrôle de la réponse immunitaire des cellules T. La liaison du PD-1 avec les ligands PD-L1 et PD-L2, qui sont exprimés sur les cellules présentatrices de l'antigène et peuvent être exprimés par les cellules tumorales ou par d'autres cellules du micro-environnement tumoral, entraîne une inhibition de la prolifération des cellules T et de la sécrétion de cytokines. Le nivolumab potentialise les réponses des cellules T, incluant les réponses antitumorales, par un blocage de la liaison de PD-1 aux ligands PD-L1 et PD-L2, qui sont exprimés dans les cellules présentatrices d'antigène et peuvent être exprimés par les tumeurs ou par d'autres cellules du microenvironnement tumoral.

Le nivolumab a été mis à disposition des patients dans le cadre d'une ATU nominative depuis septembre 2014 dans l'indication « mélanome à un stade avancé », puis d'une ATU de cohorte depuis décembre 2014 en dernière ligne de traitement et depuis juin 2015 dans l'indication « patients ne présentant pas de mutation B-RAFV600 dès la première ligne de traitement et patients présentant une mutation B-RAFV600 ayant échappé à un inhibiteur B-RAF ».

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée d'OPDIVO est de 3 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes, toutes les 2 semaines. Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement.

Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées.

Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement. Les recommandations concernant l'arrêt définitif du traitement ou la suspension des doses sont décrites dans le Tableau 1. Des recommandations détaillées de la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique sont décrites à la rubrique 4.4.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'OPDIVO chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans)

Insuffisance rénale

Sur la base des résultats de pharmacocinétique (PK) de population, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population.

Insuffisance hépatique

Sur la base des résultats de pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Les données chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions dans ces populations. OPDIVO doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale $> 1,5$ à 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN], quel que soit le taux des ASAT) ou sévère (bilirubine totale > 3 fois LSN, quel que soit le taux des ASAT).»

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le mélanome est un cancer cutané à fort potentiel métastatique, lié à la transformation maligne de cellules pigmentaires de la peau, les mélanocytes.

Le taux de survie à 5 ans passe de 88% en cas de détection à un stade précoce, à 18% pour les stades III avancés non résécables, et à moins de 5% pour les mélanomes de stade IV (stade métastatique)¹.

La prise en charge actuelle en première ligne de traitement, du mélanome avancé (non résécable ou métastatique), est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou pas d'une mutation B-RAF de la tumeur (retrouvée dans 38% des cas²).

- En l'absence de mutation B-RAF et en première ligne, selon les recommandations du NCCN et de l'INCa, l'ipilimumab (YERVOY) est considéré comme une option pouvant être privilégiée. Dans le cas particulier des tumeurs B-RAF non mutées et associées uniquement à des métastases cérébrales, le traitement repose sur l'utilisation de l'ipilimumab (YERVOY) ou de la fotémustine. La place de la chirurgie de la métastase, de la radiothérapie complémentaire ou de la radio chirurgie doit être discutée.

- En cas de mutation B-RAF, le choix du traitement en première intention passe par une thérapie ciblée représentée aujourd'hui par le vemurafenib (ZELBORAF) ou le dabrafenib (TAFINLAR) en monothérapie.

Pour rappel, l'ensemble des données disponibles jusqu'à présent montrent que le temps nécessaire pour la réponse à l'ipilimumab est longue (supérieur à 3 mois) et que le nombre de répondeurs est faible (< 15 %) sans qu'aucun facteur prédictif de réponse n'ait, à ce jour été identifié. De ce fait l'utilisation de l'ipilimumab doit être réservée aux patients d'évolutivité lente (sur plusieurs mois), c'est-à-dire des patients avec un volume tumoral limité ou la documentation d'un taux de progression métastatique lent, un état général conservé et une espérance de vie supérieure à 3 mois.

Le besoin thérapeutique n'est donc que partiellement couvert, et il existe un réel besoin thérapeutique pour de nouveaux médicaments qui doivent être soumis à divers objectifs : augmentation du taux de réponse, de la survie globale, amélioration de la tolérance et de la qualité de vie des patients.

De nouvelles classes thérapeutiques et associations médicamenteuses ont récemment obtenu une AMM européenne et sont en cours d'évaluation par les autorités de santé (inhibiteurs des protéines kinases MEK, anti-PD-1...).

¹ Avis YERVOY du 19/11/2014

² INCa. Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2013. Novembre 2014.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Classe pharmaco- thérapeutique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
DETCENE (dacarbazine) Laboratoire SANOFI	Agents alkylants	Mélanomes malins	ND	Important	ND	Oui
MUPHORAN (fotémustine) Laboratoire SERVIER	Agents alkylants	Mélanome malin disséminé (y compris les localisations cérébrales)	09/07/2014	Important	ASMR V	Oui
BICNU (carmustine) Laboratoire Centre Spécialités Pharmaceutiques	Agents alkylants	BICNU est utilisé seul ou en association dans le traitement des mélanomes	ND	ND	ND	Oui
BELUSTINE (iomustine) Laboratoire PROSTRAKAN	Agents alkylants	Mélanomes malins	ND	ND	ND	Oui
ZELBORAF (vemurafenib) Laboratoire ROCHE	Inhibiteurs des protéines kinases B-RAF	En monothérapie : patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600	03/10/2012	Important	ASMR modérée (niveau III) dans la stratégie de traitement du mélanome non résécable ou métastatique et porteur d'une mutation B-RAF V 600	Oui
TAFINLAR (dabrafenib) Laboratoire NOVARTIS	Inhibiteurs des protéines kinases B-RAF	En monothérapie : patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600	07/05/2014	Important	ASMR V dans la prise en charge actuelle du mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600	Oui
MEKINIST (tramétinib)	Inhibiteurs des protéines kinases MEK	Le tramétinib est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable	Non encore évalué	-	-	-

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Classe pharmaco- thérapeutique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Laboratoire NOVARTIS		ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600				
YERVOY (ipilimumab) Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB	Anticorps monoclonal Anti-CTLA-4	YERVOY est indiqué dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les patients adultes	14/12/2011 19/11/2014	Important	AMSR mineure (niveau IV) dans la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement AMSR V en première ligne de traitement des mélanomes avancés de l'adulte	Oui
KEYTRUDA (pembrolizumab) Laboratoire MSD	Anticorps monoclonal Anti-PD-1	Indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique)	En cours d'évaluation	-	-	-

A titre d'information, le TEMODAL (temozolomide), les dérivés du platine et les taxanes sont des chimiothérapies recommandées par le NCCN 2015³ et l'ESMO⁴ (en l'absence d'accès aux nouvelles thérapies recommandées ou dans le cadre d'essais cliniques) qui peuvent être utilisées dans le traitement des mélanomes métastatiques (utilisation hors AMM). Par ailleurs, l'association anti-MEK (cobimetinib) et anti-B-RAF (vemurafenib) a obtenu une ATU en juin 2015.

³NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.Melanoma. Version 3.2015

⁴Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26:126-32.

06.2 Autres technologies de santé

Chez les patients avec mélanomes de stade IV métastatique limité, la résection chirurgicale des métastases lorsqu'elle est possible est recommandée en première intention (recommandations INCa 2013).

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Indication de l'AMM
Autriche	Oui	Indication de l'AMM
Finlande	Oui	Indication de l'AMM
Suède	Oui	Indication de l'AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni notamment :

- Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, ayant comparé le nivolumab en monothérapie versus dacarbazine en monothérapie chez des patients non mutés B-RAF : étude CA209066.
- Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle ayant comparé le nivolumab en monothérapie versus l'association nivolumab + ipilimumab versus ipilimumab en monothérapie chez des patients mutés ou non mutés B-RAF : étude CA209067.
- Une étude de phase III, randomisée en ouvert, ayant comparé le nivolumab en monothérapie versus traitement au choix de l'investigateur (dacarbazine ou association carboplatine + paclitaxel) chez des patients mutés ou non mutés B-RAF : étude CA209037

8.1.1 Etude CA209066

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance, en première ligne de traitement, du nivolumab en monothérapie versus dacarbazine en monothérapie chez 418 patients adultes ayant un mélanome non résecable ou métastatique et n'ayant pas de mutation B-RAF.

Schéma thérapeutique

La randomisation a été stratifiée selon : le statut PD-L1 (positif si $\geq 5\%$ des cellules de la tumeur expriment l'Ag PD-L1 versus négatif si $\leq 5\%$ des cellules de la tumeur expriment l'Ag PD-L1 ou indéterminé) et le stade métastatique (M0 versus M1a versus M1b versus M1c).

Les patients du groupe nivolumab recevaient nivolumab à la dose de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines et un placebo par perfusion IV toutes les 3 semaines.

Les patients du groupe dacarbazine recevaient 1 000 mg/m² en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines et un placebo en perfusion IV toutes les 2 semaines.

Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les critères d'inclusion comprenaient notamment des patients :

- âgés de 18 ans ou plus ;

- atteints de mélanome histologiquement confirmé, avancé (stade III) non résécable ou métastatique (stade IV), non prétraité ;
- non porteurs de la mutation B-RAFV600.

Les critères de non-inclusion comprenaient notamment, les patients avec :

- des métastases cérébrales ou leptoméningées ;
- un mélanome oculaire ;
- des antécédents de cancer actif au cours des 3 années précédant l'inclusion, à l'exception des cancers locaux curables et apparemment guéris ;
- une maladie auto-immune active ou une maladie nécessitant un traitement systémique par glucocorticoïdes ou par immunosuppresseurs au cours des 14 jours précédant l'initiation ;
- des antécédents de traitement par anticorps anti-PD1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-CTLA-4.

Critère principal de jugement

Le critère de jugement principal était la survie globale (SG), définie comme la durée entre la randomisation et le décès du patient.

Critères de jugement secondaires

- Survie sans progression (SSP) définie comme la durée entre la randomisation et la première survenue de l'un des événements suivants : progression de la maladie ou décès, quelle qu'en soit la cause.
- Pourcentage de réponse objective (réponse complète + réponse partielle), réponse évaluée selon les critères RECIST.
- Survie globale selon le statut PD-L1 du patient, avec pour objectif de déterminer si le ligand PD-L1 est un biomarqueur prédictif.
- Variations moyennes des scores de qualité de vie EORTC QLQ-C30.

Critères exploratoires

- Durée de la réponse (mesurée à partir la date d'obtention d'une réponse complète ou partielle jusqu'à la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient)
- Délai d'obtention de la réponse (mesuré à partir de la date de randomisation jusqu'à la date d'obtention d'une réponse complète ou partielle).

Analyse statistique

- Population ITT : Tous les patients randomisés (n=418)
- Population ITT traitée : Tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement (n=411)

Il était prévu un total d'au moins 410 patients randomisés avec la survenue d'au moins 312 décès pour observer un hazard ratio de 0,69 en termes de survie globale entre les deux groupes de traitement, en supposant une médiane de SG de 10 mois pour la dacarbazine par rapport à 14,49 mois pour le nivolumab, avec un risque alpha bilatéral de 0,05 et une puissance de 90%. Une analyse intermédiaire était prévue lors de la survenue du 218^{ème} décès.

La comparaison entre les groupes de traitement sur le critère de jugement principal (SG) et le premier critère secondaire (SSP) a été réalisée en utilisant un test log-rank bilatéral ajusté en fonction du statut PD-L1 et du stade métastatique. Le hazard ratio (HR) et son intervalle de confiance bilatéral correspondant ont été estimés en utilisant un modèle des risques proportionnels de Cox avec le bras de traitement pour unique co-variable et stratifié selon les facteurs précédemment cités.

Le début du recrutement des patients a eu lieu le 18/01/2013. Au moment de l'extraction de la base, en date du 05/08/2014, 146 décès étaient survenus. Avec ce nombre d'événements, le seuil de significativité a été calculé selon la méthode de dépense du risque alpha de Lan et DeMets, permettant ainsi des analyses intermédiaires flottantes non préfixées et avec des bornes de type O'Brien-Fleming. Afin de conclure à un bénéfice clinique (supériorité) pour nivolumab en termes de

SG, la p-value (nominal) log-rank non ajustée devait être inférieure à 0,0021. L'intervalle correspondant est celui à 99,79% présenté dans cette analyse.

L'ensemble des critères de jugement (principal et secondaires) a été défini selon une analyse hiérarchique séquentielle en rapport avec les objectifs prédéfinis de cette étude. Cette méthode d'analyse permet de contrôler le risque alpha et ainsi chaque critère de jugement peut-être évalué avec la même robustesse statistique (risque alpha $\leq$ 5%), néanmoins à partir du moment où il n'apparaît pas de différence statistique entre les deux groupes de traitement pour un des critères alors l'analyse s'arrête et les critères hiérarchisés après ce critère selon le protocole ne peuvent être évalués.

Résultats :

Au total, 418 patients ont été randomisés (population ITT) selon un ratio 1:1 soient 210 patients dans le groupe nivolumab et 208 dans le groupe dacarbazine.

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les différents groupes de traitement. L'âge moyen des patients était de 62,7 ans (59% hommes). Le pourcentage de patients d'âge < 65 ans a été de 48% (200 patients), $\geq$ 65 ans et < 75 ans a été de 36% (151), et $\geq$ 75 ans a été de 16% (67).

Plus de 99% des patients inclus étaient de race blanche.

Caractéristiques de la maladie à l'inclusion

- Les patients inclus étaient en bon état général : 64% avaient un indice de performance ECOG de 0 et 34% un indice de 1.
- Le test PD-L1 était positif chez 35% des patients.
- Le pourcentage de patients au stade métastatique M0 était de 7% (30/418), 10% (41) au stade M1a, 22% (92) au stade M1b, et 61% (255) au stade M1c.
- Les principales localisations métastatiques étaient : poumon (61%), ganglion lymphatique (58%), foie (31%).
- La répartition du nombre de sites métastatiques était la suivante : 23% des patients avaient 1 site métastatique, 34% avaient 2 sites, 24% avaient 3 sites, 13% avaient 4 sites et 5% avaient 5 sites ou plus.
- La médiane d'ancienneté de la maladie était de 1,8 an.
- En termes d'antécédents thérapeutiques, 16% des patients avaient reçus précédemment un traitement adjuvant. Le principal traitement adjuvant utilisé était l'interféron (9%). La majorité des patients (99%) ont eu une chirurgie antérieure et 29% ont été traités précédemment par radiothérapie.

A la date de l'analyse intermédiaire (prévue initialement après 218 décès, 05/08/2014, 19 mois après l'inclusion du 1^{er} patient), le suivi médian des patients était de 8,9 mois dans le groupe nivolumab versus 6,8 mois dans le groupe dacarbazine, la durée médiane de traitement était de 6,5 mois dans le groupe nivolumab versus 2,1 mois dans le groupe dacarbazine et 95 patients (45%) étaient encore traités dans le groupe nivolumab versus 13 patients (6%) dans le groupe dacarbazine.

Critère de jugement principal

A la date de l'analyse intermédiaire, 146 patients randomisés étaient décédés.

Le pourcentage de patients décédés a été de 24% (50/210 patients) dans le groupe nivolumab et de 46% (96/208) dans le groupe dacarbazine : HR= 0,42 ; IC99, 79% [0,25-0,73] ; p<0,0001 (soit p<0,0021 prévu sur cette analyse intermédiaire).

La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe nivolumab, elle a été de 10,8 mois dans le groupe dacarbazine.

Le pourcentage de survie globale à 12 mois a été estimé à 73%, IC95% = [65,5-78,9] dans le groupe nivolumab versus 42%, IC95% = [33-51] (69 patients) dans le groupe dacarbazine.

Des analyses de la SG selon le statut PD-L1 du patient étaient prévus au protocole, néanmoins le risque alpha n'a pas été contrôlé et le nombre de sujets nécessaires pas calculé pour obtenir une puissance suffisante. Les résultats sont présentés à titre d'information.

La SG selon le statut PD-L1 des patients a été :

- Patients PD-L1 positifs : HR = 0,30, IC95% = [0,15-0,60]
- Patients PD-L1 négatifs/indéterminés : HR = 0,48, IC95% = [0,32-0,71]

Critères de jugement secondaires

En termes de survie sans progression (progression de la maladie ou décès), 51% d'événements (108/210 patients) sont survenus dans le groupe nivolumab et 78% (163/208) dans le groupe dacarbazine : HR = 0,43 ; IC95% = [0,34-0,56] ; $p < 0,0001$.

La médiane de survie sans progression a été de 5,1 mois dans le groupe nivolumab, elle a été de 2,2 mois dans le groupe dacarbazine.

Le pourcentage de réponse objective (réponse complète + réponse partielle) a été de 40% (84/210 patients, réponse complète : 16/84) dans le groupe nivolumab et de 14% (29/208, réponse complète : 2/29) dans le groupe dacarbazine : OR = 4,1 ; IC95% = [2,5-6,5] ; $p < 0,0001$.

Les scores du QLQ-C30 n'ont pas été différents entre le nivolumab et la dacarbazine.

Autres critères de jugement

- Le délai médian d'obtention d'une réponse a été de 2,10 mois dans chaque groupe de traitement : 84 patients ont été considérés comme répondeurs dans le groupe nivolumab versus 29 patients dans le groupe dacarbazine.
- La durée médiane de réponse n'a pas été atteinte dans le groupe nivolumab et a été de 6 mois dans le groupe dacarbazine.

Le protocole a été amendé le 9 juillet 2014 suite aux recommandations du comité scientifique permettant la levée d'aveugle et la prescription du nivolumab à tous les patients ayant reçu et arrêté leur traitement par la dacarbazine.

Le laboratoire a fourni des données complémentaires (après la levée d'aveugle) issue d'une nouvelle extraction de la base en date du 15 juillet 2015.

A cette date :

Dans le groupe nivolumab (patients traités par nivolumab depuis leur inclusion) :

- le pourcentage de patients décédés a été de 38% (80/210 patients),
- le pourcentage de SG à 24 mois a été estimé à 58%, IC95% = [50-65],
- en termes de SSP, 114 événements (54,3%) sont survenus,
- le pourcentage de réponse objective a été de 43% (90/210), avec 11% (22/210) de réponses complètes
- 67 patients (32%) étaient toujours traités par nivolumab.

Dans le groupe dacarbazine :

- au total 27 patients ont changé de groupe de traitement et ont été traités par nivolumab, 10 sont décédés et 17 sont toujours traités par nivolumab.

8.1.2 Etude CA209067

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance, en première ligne de traitement, du nivolumab en monothérapie versus ipilimumab en monothérapie et l'association nivolumab + ipilimumab versus ipilimumab en monothérapie, chez 945 patients adultes ayant un mélanome non résecable ou métastatique avec ou sans mutation B-RAF.

Schéma thérapeutique

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1:1. La randomisation a été stratifiée selon : le statut PD-L1 (positif versus négatif/indéterminé), le statut B-RAF (présence ou absence de la mutation B-RAF) et le stade métastatique (M0 versus M1a versus M1b versus M1c).

Les patients du groupe nivolumab étaient traités par nivolumab à la dose de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines et recevoir un placebo d'ipilimumab aux semaines 1 et 4 ainsi qu'un placebo de nivolumab à la semaine 4 des cycles 1 et 2.

Les patients du groupe nivolumab + ipilimumab étaient traités par nivolumab 1 mg/kg associé à l'ipilimumab à la dose de 3 mg/kg, administrés en perfusion IV toutes les 3 semaines puis après avoir reçu 4 doses de traitements, les patients de ce groupe devaient recevoir le nivolumab à la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines. Les patients de ce groupe devaient recevoir un placebo de nivolumab aux semaines 3 et 5 des cycles 1 et 2.

Les patients du groupe ipilimumab étaient traités par ipilimumab à la dose de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines et recevoir un placebo de nivolumab aux semaines 1, 3, 4 et 5 des cycles 1 et 2 puis toutes les 2 semaines.

Un cycle était défini par une durée de 6 semaines.

Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les critères d'inclusion comprenaient notamment les patients :

- âgés de 18 ans ou plus ;
- atteints de mélanome histologiquement confirmé, avancé (stade III) non résécable ou métastatique (stade IV) ;
- n'ayant pas reçu de traitement anticancéreux systémique pour le mélanome non résécable ou métastatique. A noter que l'antécédent de chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante était autorisé si celle-ci avait été terminée au moins 6 semaines avant la randomisation et si les EI liés à ce traitement étaient résolus ;
- pour lesquels le statut vis-à-vis de la mutation B-RAFV600 est connu, ou consentant à réaliser le test de détection de la mutation B-RAFV600 ;
- pour lesquels une biopsie est réalisable afin de déterminer le statut PD-L1 ;
- Indice de performance ECOG 0 ou 1.

Les critères de non-inclusion comprenaient notamment :

- patients présentant des métastases cérébrales ou leptoméningées ;
- présentant un mélanome oculaire ;
- avec des antécédents de cancer actif au cours des 3 années précédant l'inclusion, à l'exception des cancers locaux curables et apparemment guéris ;
- présentant une maladie auto-immune active ou une maladie nécessitant un traitement systémique par glucocorticoïdes ou par immunosuppresseurs au cours des 14 jours précédant l'initiation ;
- avec des antécédents de traitement par anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, ou anti-CTLA-4.

Critère principal de jugement

Les deux co-critères de jugement principaux étaient :

- la survie sans progression (SSP) définie comme la durée entre la randomisation et la survenue d'une progression tumorale ou le décès du patient,
- la survie globale (SG), définie comme la durée entre la randomisation et le décès du patient.

Critère de jugement secondaire

- Le pourcentage de réponse objective (réponse complète + réponse partielle). Critère analysé en cas de supériorité sur le critère SSP (analyse hiérarchique séquentielle prévue au protocole).

- Analyses exploratoires de la survie globale selon le statut PD-L1 du patient, avec pour objectif de déterminer si le ligand PD-L1 est un biomarqueur prédictif.

Critères exploratoires

- SSP et pourcentage de réponse objective selon le statut PD-L1 du patient,
- Durée de la réponse (mesurée à partir la date d'obtention d'une réponse complète ou partielle jusqu'à la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient)
- Délai d'obtention de la réponse (mesuré à partir de la date de randomisation jusqu'à la date d'obtention d'une réponse complète ou partielle).
- Variations moyennes des scores de qualité de vie EORTC QLQ-C30.

Analyse statistique

- Population ITT : Tous les patients randomisés (n=945)
- Population ITT traitée : Tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement (n=937)

La répartition pré-spécifiée dans le protocole du risque nominal alpha usuel de 0,05 entre les deux co-critères était de 0,04 pour la survie globale et de 0,01 pour la survie sans progression (règle de Bonferroni).

La comparaison entre les groupes sur les co-critères de jugement principaux (SG et SSP) a été réalisée en utilisant un test log-rank bilatéral ajusté en fonction du statut PD-L1, du statut B-RAF et du stade métastatique. Le hazard ratio (HR) et son intervalle de confiance bilatéral correspondant ont été estimés en utilisant un modèle des risques proportionnels de Cox avec le bras de traitement pour unique covariable et stratifié selon les facteurs précédemment cités.

Il était prévu une analyse de la SSP après 9 mois de suivi de l'ensemble des patients randomisés, néanmoins un minimum de 6 mois de suivi était requis pour chaque patient.

A cette date, il était prévu un total de 266 événements dans le bras control (ipilimumab) et 223 dans les deux bras expérimentaux (nivolumab et nivolumab + ipilimumab) pour observer une différence statistiquement significative en termes de SSP entre le bras control et les bras expérimentaux avec un hazard ratio de 0,71 (en supposant une médiane de SSP de 2,8 mois pour le bras control par rapport à 3,1 mois pour les bras expérimentaux), un risque alpha bilatéral de 0,01 et une puissance de 83%. Ce modèle prévoit également un pourcentage de SSP à 6 mois de 21,6% dans le bras control versus 36,9% dans les bras expérimentaux et à 12 mois de 12,8% versus 26,9%.

Il était prévu une analyse de la SG après 28 mois de suivi de l'ensemble des patients randomisés, néanmoins un minimum de 22 mois de suivi était requis pour chaque patient.

A cette date, il était prévu un total de 240 événements dans le bras control (ipilimumab) et 202 dans les deux bras expérimentaux (nivolumab et nivolumab + ipilimumab) pour observer une différence statistiquement significative en termes de SG entre le bras control et les bras expérimentaux avec un hazard ratio de 0,65 (en supposant une médiane de SG de 10,2 mois pour le bras control par rapport à 17,2 mois pour les bras expérimentaux), un risque alpha bilatéral de 0,04 et une puissance de 99%. Ce modèle prévoit également un pourcentage de SG à 12 mois de 43,9% dans le bras control versus 62,1% dans les bras expérimentaux et à 24 mois de 24,4% versus 39,6%.

L'ensemble des critères de jugement (principal et secondaires) a été défini selon une analyse hiérarchique séquentielle : le pourcentage de réponse objective était évalué uniquement si une supériorité du nivolumab versus ipilimumab ou de l'association nivolumab + ipilimumab versus ipilimumab était démontré sur la SSP.

Résultats :

Au total, 945 patients ont été randomisés (population ITT) selon un ratio 1:1:1 soient 316 patients dans le groupe de traitement par nivolumab, 314 dans le groupe nivolumab + ipilimumab et 315 dans le groupe ipilimumab.

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les différents groupes de traitements. L'âge moyen des patients était de 60 ans (65% hommes). Le pourcentage de patients d'âge < 65 ans a été de 60% (565 patients), ≥ 65 ans et < 75 ans a été de 28% (262), et ≥ 75 ans a été de 12% (118). Plus de 97% des patients inclus étaient de race blanche.

Caractéristiques de la maladie à l'inclusion

- Les patients inclus étaient en bon état général : 73% avaient un indice de performance ECOG de 0 et 27% un indice de 1.
- Le test PD-L1 était positif chez 46% des patients.
- Le pourcentage de patients ayant une mutation B-RAF était de 31%.
- Le pourcentage de patients au stade métastatique M0, M1a, M1b était de 42% (397/935), et de 58% (548/935) au stade M1c.
- Les principales localisations métastatiques étaient : poumons (58%), ganglions lymphatiques (58%), tissus mous (32%), foie (29%).
- La répartition du nombre de sites métastatiques était la suivante : 27% des patients avaient 1 site métastatique, 32% avaient 2 sites, 22% avaient 3 sites, 13% avaient 4 sites et 6% avaient 5 sites ou plus.
- La médiane d'ancienneté de la maladie était de 2 ans.
- En termes d'antécédents thérapeutiques, 22% des patients avaient reçus précédemment un traitement adjuvant. Le principal traitement adjuvant utilisé était l'interféron (12%). La majorité des patients (98%) ont eu une chirurgie antérieure et 22% ont été traités précédemment par radiothérapie.

A la date de l'analyse intermédiaire (17/02/2015, 20 mois après l'inclusion du 1^{er} patient), le suivi médian des patients était compris entre 12,2 et 12,5 mois selon les groupes de traitement, la durée médiane de traitement était de 6,6 mois dans le groupe nivolumab versus 3 mois dans le groupe ipilimumab et le nombre de patients encore traités était de 117 (37%) dans le groupe nivolumab versus 50 (16%) dans le groupe ipilimumab.

Les résultats de l'association nivolumab + ipilimumab ne seront pas développés, ni évalués car cette combinaison n'a pas encore obtenu d'AMM en Europe.

Co-critères de jugement principal

Survie sans progression

A la date de l'analyse intermédiaire (prévue après un suivi minimal de 9 mois de tous les patients) 559 événements (progression + décès) étaient survenus.

En termes de survie sans progression (progression de la maladie ou décès) : 55% (174/316) d'événements sont survenus dans le groupe nivolumab et 74% (234/315) dans le groupe ipilimumab : HR = 0,57 ; IC95% = [0,43-0,76] ; p<0,0001.

La médiane de survie sans progression a été de 6,9 mois dans le groupe nivolumab, elle a été de 2,9 mois dans le groupe ipilimumab.

Le pourcentage de SSP à 6 mois a été estimé à 52%, IC95% = [46-57] dans le groupe nivolumab versus 29%, IC95% = [24-34] dans le groupe ipilimumab.

Le pourcentage de SSP à 9 mois a été estimé à 45%, IC95% = [40-51] dans le groupe nivolumab versus 21%, IC95% = [17-26] dans le groupe ipilimumab.

Survie globale

Au moment de l'analyse intermédiaire de la SSP, les données de survie globale n'étaient pas disponibles.

L'analyse de la survie globale sera effectuée à la date prévue, à savoir après que les patients auront eu un suivi minimum de 28 mois. Cette analyse devrait être réalisée fin 2016.

Des analyses de la SSP selon le statut PD-L1 et B-RAF du patient étaient prévus au protocole, néanmoins le risque alpha n'a pas été contrôlé et le nombre de sujets nécessaires non calculé pour obtenir une puissance suffisante. Les résultats présentés le sont à titre d'information.

La SSP selon le statut PD-L1 des patients a été :

- Patients PD-L1 positifs : HR = 0,41, IC95% = [0,26-0,63]
- Patients PD-L1 négatifs/indéterminés : HR = 0,59, IC95% = [0,47-0,75].

La SSP selon le statut de mutation de B-RAF a été :

- Patients B-RAF non mutés : HR = 0,50, IC95% = [0,39-0,63]
- Patients B-RAF mutés : HR = 0,77, IC95% = [0,54-1,09]

Critères de jugement secondaires

Le pourcentage de réponse objective (réponse complète + réponse partielle) a été de 44% (138/316, réponse complète : 28/138) dans le groupe nivolumab et de 19% (60/315, réponse complète : 7/60) dans le groupe ipilimumab, OR= 3,4 ; IC95% = [2,02-5,72] ; $p < 0,0001$.

Les scores du QLQ-C30, entre le nivolumab et l'ipilimumab n'étaient pas différents.

Autres critères de jugement

- Le délai médian d'obtention d'une réponse a été de 2,8 mois dans chaque groupe de traitement (138 patients ont été considérés comme répondeurs dans le groupe nivolumab versus 60 patients dans le groupe ipilimumab).
- La durée médiane de réponse n'a été atteinte dans aucun des deux groupes.

8.1.3 Etude CA209037

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en ouvert dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance, en deuxième ligne de traitement, du nivolumab en monothérapie versus chimiothérapie au choix de l'investigateur, chez 405 patients adultes ayant un mélanome non résecable ou métastatique avec ou sans mutation B-RAF et prétraités par un traitement par anti-CTLA-4.

Schéma thérapeutique

La randomisation a été stratifiée selon le statut PD-L1 (positif versus négatif/indéterminé), le statut B-RAF (présence ou absence de la mutation B-RAF) et la réponse obtenue au traitement antérieur (réponse complète/réponse partielle/stabilité de la maladie versus progression de la maladie).

Les patients du groupe nivolumab ont été traités par nivolumab à la dose de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines.

Les patients du groupe « choix de l'investigateur » ont été traités par dacarbazine 1 000 mg/m² en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines ou par l'association carboplatine à la dose AUC 6 (formule de Calvert) en perfusion IV + paclitaxel 175 mg/m² en perfusion IV toutes les 3 semaines.

Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les critères d'inclusion comprenaient notamment les patients :

- âgés de 18 ans ou plus ;
- atteints de mélanome histologiquement confirmé, avancé (stade III) non résécable ou métastatique (stade IV) ;
- non porteurs de la mutation B-RAFF600 ayant progressé sous ou après traitement à base d'anti-CTLA-4 ;
- porteurs de la mutation B-RAFF600 ayant progressé après traitement à base d'anti-CTLA-4 et d'inhibiteur B-RAF ;
- ayant terminé leur précédente chimiothérapie ou immunothérapie (vaccin tumoral, cytokine ou facteur de croissance) au moins 4 semaines avant l'initiation et leur précédent traitement par anti-CTLA-4 au moins 6 semaines avant l'initiation ;
- avec un score ECOG de 0 ou 1.

Les critères de non-inclusion comprenaient notamment des patients avec :

- des métastases cérébrales ou leptoméningées ;
- un mélanome oculaire ;
- un statut B-RAF inconnu ;
- des antécédents de cancer actif, à l'exception des patients en rémission complète au moins 2 ans avant l'inclusion ;
- une maladie auto-immune active ou une maladie nécessitant un traitement systémique par glucocorticoïdes ou par immunosuppresseurs dans des 14 jours suivant la première dose ;
- un certains type d'EI jugés reliés au traitement anti-CTLA-4, notamment EI de grade 4 excepté nausées, fatigue, réaction au site de perfusion et endocrinopathies résolues, EI de grade 3 non résolus dans les 12 semaines suivantes, EI de grade ≥ 3 neurologiques sensoriels, EI de grade ≥ 2 de douleur oculaire ou de réduction de l'acuité visuelle, anomalies biologiques de grade 4 (sauf ALAT, ASAT et bilirubine).
- des antécédents de traitement par anticorps anti-PD1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, ou tout autre anticorps stimulant spécifiquement l'activation des lymphocytes T, à l'exception d'un traitement par anti-CTLA-4.

Critère principal de jugement

Les deux co-critères de jugement principaux étaient :

- le pourcentage de réponse objective, réponse évaluée selon les critères RECIST et défini comme la proportion de patients obtenant une réponse complète ou partielle au cours du traitement (la durée de réponse et le délai d'obtention de la réponse étaient également analysés en parallèle),
- la survie globale (SG), définie comme la durée entre la randomisation et le décès du patient.

Critères de jugement secondaires

- Survie sans progression (SSP) définie comme la durée entre la randomisation et la première survenue de l'un des événements suivants : progression de la maladie ou décès, quelle qu'en soit la cause.

- Survie globale selon le statut PD-L1 du patient, avec pour objectif de déterminer si le ligand PD-L1 est un biomarqueur prédictif.
- Variations moyennes des scores de qualité de vie EORTC QLQ-C30.

Analyse statistique

- Population ITT : Tous les patients randomisés (n=405)
- Population ITT traitée : Tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement (n=370)

Il était prévu un total d'au moins 390 patients randomisés selon un ratio 2 :1, estimation basée sur les co-critères de jugement principaux.

La répartition pré-spécifiée dans le protocole du risque nominal alpha usuel de 0,05 entre les deux co-critères était de 0,001 pour le pourcentage de patients répondeurs et de 0,049 pour la SG (règle de Bonferroni).

Le pourcentage de réponse objective devait être évalué lorsque 120 patients dans le groupe nivolumab et 60 patients dans le groupe « traitement au choix de l'investigateur » avaient atteints 6 mois de suivi.

Il était prévu une analyse finale de la SG avec la survenue d'au moins 260 décès pour observer un Hazard Ratio de 0,65 en termes de survie globale entre les deux groupes de traitement, en supposant une médiane de SG de 8 mois pour la « traitement au choix de l'investigateur » par rapport à 12,3 mois pour le nivolumab, avec un risque alpha bilatéral de 0,049 et une puissance de 90%. Une analyse intermédiaire était prévue lors de la survenue du 169^{ème} décès.

Avec ce nombre d'événements, le seuil de significativité a été calculé selon la méthode de dépense du risque alpha de Lan et DeMets, permettant ainsi des analyses intermédiaires flottantes non préfixées et avec des bornes de type O'Brien-Fleming. Afin de conclure à un bénéfice clinique (supériorité) pour nivolumab en termes de SG, la p-value nominale devait être inférieure à 0,0105 avec un intervalle de confiance correspondant à 98,95% pour l'analyse intermédiaire et la p-value nominale devait être inférieure à 0,0457 avec un intervalle de confiance correspondant à 95,43% pour l'analyse finale.

L'ensemble des critères de jugement (principal et secondaires) a été défini selon une analyse hiérarchique séquentielle en rapport avec les objectifs prédéfinis de cette étude. La SSP était évaluée uniquement si une supériorité du nivolumab versus « traitement au choix de l'investigateur » était démontrée sur la SG.

La comparaison entre les groupes sur la SG et la SSP a été réalisée en utilisant un test log-rank bilatéral ajusté en fonction du statut PD-L1, du statut B-RAF et de la réponse obtenue au traitement anti-CTLA-4 antérieur. Le hazard ratio (HR) et son intervalle de confiance bilatéral correspondant ont été estimés en utilisant un modèle des risques proportionnels de Cox avec le bras de traitement pour unique covariable et stratifié selon les facteurs précédemment cités.

Résultats :

Au total, 405 patients ont été randomisés (population ITT) selon un ratio 2:1 soient 272 patients dans le groupe nivolumab et 133 dans le groupe « traitement au choix de l'investigateur » (TCI).

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les différents groupes de traitements. L'âge moyen des patients était de 59,2 ans (64% hommes). Le pourcentage de patients d'âge < 65 ans a été de 64% (257 patients), ≥ 65 ans et < 75 ans a été de 23% (92), et ≥75 ans a été de 14% (56). Plus de 98% des patients inclus étaient de race blanche.

Caractéristiques de la maladie à l'inclusion

- Les patients inclus étaient en bon état général : 61% avaient un indice de performance ECOG de 0 et 39% un indice de 1.

- Le test PD-L1 était positif pour 50% des patients.
- Le pourcentage de patients ayant une mutation B-RAF était de 22%
- Le pourcentage de patients au stade métastatique M0 était de 3% (12/405), 6% (26) au stade M1a, 15% (62) au stade M1b, et 75% (305) au stade M1c.
- Les principales localisations métastatiques étaient : ganglion lymphatique (58%), poumon (55%), foie (35%).
- La répartition du nombre de sites métastatiques était la suivante : 21% des patients avaient 1 site métastatique, 24% avaient 2 sites, 27% avaient 3 sites, 18% avaient 4 sites et 10% avaient 5 sites ou plus.
- La médiane d'ancienneté de la maladie était de 3,6 ans.

Antécédents thérapeutiques

Le pourcentage de patients ayant reçus précédemment un traitement adjuvant était de 21%, l'ensemble des patients (100%) avait eu une chirurgie antérieure et 47% ont été traités précédemment par radiothérapie.

Le pourcentage de patients ayant reçu une ligne de traitement systémique au stade métastatique était de 27%, deux lignes de traitement était de 51%, plus de deux lignes de traitement, était de 22%. Les principaux traitements systémiques étaient : ipilimumab (100%), dacarbazine (32%), vémurafénib (18%)

La durée médiane de traitement était de 4,7 mois dans le groupe nivolumab versus 2 mois dans le groupe TCI.

Co-critères de jugement principal

Réponse objective

Au total, 120 patients ont été suivis pendant au moins 6 mois dans le groupe nivolumab versus 47 patients dans le groupe TCI (19 patients traités par dacarbazine et 28 par carboplatine + paclitaxel). Selon, le comité de revue radiologique indépendant, le pourcentage de réponse objective (réponse complète + réponse partielle) a été de 32% (38/120) dans le groupe nivolumab versus 11% (5/47) dans le groupe TCI.

Au total, une réponse complète a été observée chez 3% (4/120) des patients versus 0% et une réponse partielle a été observée chez 28% (34/120) des patients versus 11% (5/47).

Des analyses de la réponse objective selon le statut PD-L1 et B-RAF du patient étaient prévus au protocole, néanmoins le risque alpha n'a pas été contrôlé et le nombre de sujets nécessaires pas calculé pour obtenir une puissance suffisante. Les résultats en sont présentés à titre d'information.

Le pourcentage de réponse objective selon le statut PD-L1 des patients a été :

- Patients PD-L1 positifs : 44%, IC95% = [30-58] versus 9%, IC95% = [1-29]
- Patients PD-L1 négatifs : 20%, IC95% = [11-32] versus 13%, IC95% = [3-34]

Le pourcentage de réponse objective selon la mutation B-RAF a été :

- Patients B-RAF non mutés : 34%, IC95% = [25-45] versus 11%, IC95% = [3-26].
- Patients B-RAF mutés : 23%, IC95% = [9-44] versus 9%, IC95% = [0-41]

La réponse objective sous nivolumab et chimiothérapie ne semble pas être influencée par la réponse préalable à un traitement par anti-CTLA-4 :

- Patients répondeurs à un anti-CTLA-4 : 30%, IC95% = [17-47] versus 13%, IC95% = [2-46].
- Patients non-répondeurs : 33%, IC95% = [22-44] versus 9%, IC95% = [2-25].

Survie globale

A la date de l'analyse de la réponse objective (pour rappel, prévue après le suivi d'au moins 6 mois de 120 patients, 12/11/2014, soit 23 mois après l'inclusion du 1^{er} patient), les données de survie globale n'étaient pas disponibles.

Lors de l'analyse intermédiaire prévue après que 169 patients soient décédés, le pourcentage de décès toutes causes a été de 44,5% de patients (121/272 patients) dans le groupe nivolumab et de 45,9% (61/133) dans le groupe chimiothérapie : HR = 0,93 ; IC99,79% = [0,68-1,26].

Critères de jugement secondaires

L'analyse hiérarchique séquentielle prévue au protocole, implique la démonstration de la supériorité du nivolumab versus TCI sur le critère de jugement principal (survie globale), afin de pouvoir ensuite observer, évaluer et conclure de manière robuste sur le critère de jugement secondaire (survie sans progression).

Par conséquent les résultats de survie sans progression sont présentés uniquement à titre informatif et ne pourront être validés qu'après l'analyse finale de la survie globale.

Au moment de l'analyse intermédiaire, 69% (187/272) d'événements (progression de la maladie ou décès) ont été observés dans le groupe nivolumab versus 64% (85/133) d'événements dans le groupe TCI : HR = 0,74 ; IC95% = [0,57-0,97].

8.1.4 Etude CA209003

Il s'agit d'une étude de phase I, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance du nivolumab à différentes doses chez des patients atteints de différents cancers avancés non résécables.

A titre informatif, 17 patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique ont été traités par nivolumab à la posologie de 3 mg/kg toutes les deux semaines. Ces patients avaient un score ECOG de 0 ou 1 et leur moyenne d'âge était de 59,1 ans. Au total, le pourcentage de survie globale a été de 88% (15/17) à 6 mois, 65% (11/17) à 1 an, 47% (8/17) à 2 ans et de 41% (7/17) à 3 ans.

08.2 Tolérance

Tableau 1 : Données de tolérance des études CA209066 et CA209067 - population ITT traitée (patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement)

	Etude CA209066		Etude CA209067	
	nivolumab	dacarbazine	nivolumab	ipilimumab
Population ITT traitée	206/210	205/208	313/316	311/315
Durée médiane de suivi dans l'étude	8,9 mois	6,8 mois	6,6 mois	3,0 mois
Nombre médian de doses reçues	12	4	15	4
Evénements indésirables (EI)	93% (192/206)	95% (194/205)	99% (311/313)	99% (308/311)
Nausées	23%	47%	28%	29%
Vomissements	11%	25%	17%	16%
Diarrhée	25%	22%	31%	46%
Fatigue	32%	25%	44%	42%
Prurit	22%	12%	23%	39%
Rashs cutanés	22%	8%	28%	24%
Toux	12%	12%	22%	20%
EI de grade ≥ 3	34%	38%	44%	56%
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	7% (14/206)	12% (24/205)	14% (43/313)	23% (70/315)
<i>EI faisaient l'objet d'une surveillance particulière*</i>				
EI Endocriniens (EI grade ≥ 3)	9% (1%)	2% (0%)	17% (1%)	12% (2%)
EI Gastro-intestinaux	26% (2%)	22% (0,5%)	32% (4%)	48% (13%)
EI Hépatiques	9% (5%)	7% (2%)	13% (5%)	11% (5%)
EI Pulmonaires	2% (0%)	0%	2% (1%)	3% (1%)
EI Rénaux	4% (1%)	3% (2%)	3% (1%)	5% (1%)
EI Cutanés	48% (2%)	25% (0%)	53% (2%)	62% (4%)
Hypersensibilité / réaction au site de perfusion	8% (0%)	6% (0%)	5% (0%)	3% (0%)

*EI pouvant différer en termes de type, de fréquence ou de sévérité par rapport aux EI causés par les traitements non-immunothérapie, pouvant nécessiter une immunosuppression pour leur prise en charge, EI dont la détection et la prise en charge précoce pouvaient limiter la sévérité.

Les principaux ont été : endocriniens : **dysthyroïdies**, gastro-intestinaux : **diarrhées**, hépatiques :

augmentation ASAT/ALAT/gamma-GT,

rénaux : **insuffisance rénale/augmentation de la créatininémie**, cutanés : **prurit, rash, vitiligo, érythème**

	Etude CA209066		Etude CA209067	
	nivolumab	dacarbazine	nivolumab	ipilimumab
Patients ayant eu une réduction de dose pour EI	Non permis au protocole	6% (13/205)	-	-
<i>Réduction du débit de perfusion</i>				
Pourcentage de patients	8% (16/206)	15% (31/205)	4% (11/313)	1% (4/311)
Pourcentage de doses	1% (22/2933)	5% (53/1046)	1% (66/5308)	0,4% (4/1087)
Réduction du débit pour cause d'hypersensibilité au site de perfusion	32%	13%	8%	25%
<i>Interruption de la perfusion</i>				
Pourcentage de patients	5% (10/206)	8% (16/205)	5% (17/313)	4% (11/311)
Pourcentage de doses	1% (22/2933)	2% (20/1046)	0,4% (20/5308)	1% (11/1087)
Interruption de la perfusion pour cause d'hypersensibilité au site de perfusion	68% (15/22)	20% (4/20)	50% (10/20)	27% (3/11)
<i>Doses supprimées/reportées</i>				
Pourcentage de patients	17% (35/206)	11% (22/205)	42% (133/313)	15% (46/311)
Pourcentage de doses	2% (45/2933)	3%(31/1046)	4% (211/4995)	6% (48/776)
Suppression/report pour cause d'EI	64% (29/45)	87% (27/31)	37% (79/211)	58% (28/48)
<i>Décès</i>				
EI ayant entraîné le décès au maximum dans les 30 jours suivant la dernière dose	6% (13/206)	8% (17/205)	5% (14/313)	6% (18/311)
EI ayant entraîné le décès au maximum dans les 100 jours suivant la dernière dose	15% (30/206)	27% (55/205)	16% (50/313)	18% (57/311)
Décès imputés au traitement	0	0	0	0

Tableau 2 : Données de tolérance de l'étude CA209037 - population ITT traitée (patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement)

	Etude CA209037	
	nivolumab	Traitement au choix de l'investigateur dacarbazine ou carboplatine + paclitaxel
Population ITT traitée	268/272	102/133
Durée médiane de traitement	4,7 mois	2,0 mois
Nombre médian de doses reçues	10	3 (dacarbazine) 5 (carboplatine+paclitaxel)
Evénements indésirables (EI)	99% (265/268)	96% (95/102)
Nausées	29%	43%
Vomissements	18%	26%
Diarrhée	28%	18%
Constipation	16%	23%
Fatigue	46%	50%
Prurit	24%	4%
Rashs cutanés	16%	5%
Toux	21%	7%
Alopécie	2%	28%
Troubles hématologiques	28%	49%
EI de grades 3-4	42%	45%
EI de grades 5	11%	3%
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	13% (34/268)	16% (16/102)
Décès		
EI ayant entraîné le décès au maximum dans les 30 jours suivant la dernière dose	11% (30/268)	3% (3/102)
Décès imputés au traitement	0	0

	Etude CA209037			
	nivolumab	dacarbazine	carboplatine	paclitaxel
Patients ayant eu une réduction de dose	Non permis au protocole	11% (5/5)	51% (29/57)	39% (22/57)
Réduction de doses pour EI	-	100%	43%	59%
<i>Réduction du débit de perfusion</i>				
Pourcentage de patients	4% (10/268)	18% (8/45)	9% (5/57)	14% (8/57)
Pourcentage de doses	1% (51/3841)	11% (22/197)	3% (9/283)	4% (12/282)
Réduction du débit pour cause d'hypersensibilité au site de perfusion	14% (7/51)	32% (7/22)	11% (1/9)	33% (4/12)
<i>Interruption de la perfusion</i>				
Pourcentage de patients	5% (13/268)	7% (3/45)	5% (3/57)	7% (4/57)
Pourcentage de doses	0,4% (15/3841)	3% (5/197)	1% (4/283)	2% (5/282)
Interruption de la perfusion pour cause d'hypersensibilité au site de perfusion	13% (2/15)	60% (3/5)	50% (2/4)	80% (4/5)
<i>Doses reportées</i>				
Pourcentage de patients	44% (119/268)	44% (20/45)	53% (30/57)	
Pourcentage de doses	6% (210/3573)	20% (31/152)	27% (62/226)	
Suppression/report pour cause d'EI	51% (108/210)	84% (26/31)	79% (49/62)	

Plan de gestion des risques

OPDIVO fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen.

Les risques identifiés importants sont :

- Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique
- Colite d'origine immunologique
- Hépatite d'origine immunologique
- Néphrite ou dysfonction rénale d'origine immunologique
- Endocrinopathie d'origine immunologique
- Rash d'origine immunologique
- Autres effets indésirables d'origine immunologique
- Réactions sévères à la perfusion

Les risques potentiels importants sont :

- Toxicité embryo-fœtale
- Immunogénicité
- Arythmie cardiaque (indication mélanome pré-traité, uniquement)

08.3 Résumé & discussion

Dans une étude de phase III, (étude CA209066) réalisée chez 418 patients B-RAF non mutés en 1^{ère} ligne de traitement versus dacarbazine :

- Le pourcentage de patients décédés (critère de jugement principal) a été de 24% (50/210 patients) dans le groupe nivolumab et de 46% (96/208) dans le groupe dacarbazine : HR= 0,42 ; IC99,79% [0,25-0,73] ; $p<0,0001$ (soit $p<0,0021$ prévu sur cette analyse intermédiaire).

La conception de cette étude est de bonne qualité méthodologique (nombre de sujets nécessaires, double aveugle, choix du critère de jugement principal, du comparateur, contrôle du risque alpha à chaque analyse intermédiaire ...) mais la levée de l'aveugle à l'issue de son analyse intermédiaire ne permet pas d'apprécier, de manière robuste, la survie globale.

Dans une étude de phase III, (étude CA209067) réalisée chez 945 patients, quelle que soit la mutation B-RAF, en 1^{ère} ligne de traitement versus ipilimumab :

- La survie sans progression (co-critère principal) a été : 55% (174/316) d'événements (progression de la maladie ou décès) survenus dans le groupe nivolumab et 74% (234/315) dans le groupe ipilimumab : HR = 0,57 ; IC95% = [0,43-0,76] ; $p<0,0001$.
- Au moment de l'analyse de la SSP, les données de survie globale (co-critère principal) n'étaient pas disponibles. L'analyse de la survie globale sera effectuée à la date prévue, à savoir après que les patients auront eu un suivi minimum de 28 mois. Cette analyse devrait être réalisée fin 2016.

La conception de cette étude est de bonne qualité méthodologique (nombre de sujets nécessaires, double aveugle, choix du critère de jugement principal, du comparateur, contrôle du risque alpha à chaque analyse intermédiaire...) et permet de conclure de manière robuste sur les résultats des critères de survie sans progression. Cependant au moment de l'analyse des données, les données de survie globale n'étaient pas disponibles, ce qui rend difficile l'évaluation globale du bénéfice clinique du nivolumab versus ipilimumab sur ce critère.

Dans une étude de phase III, (étude CA209037) réalisée chez 405 patients quelle que soit la mutation B-RAF, en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de traitement versus chimiothérapie, à l'appréciation de l'investigateur (dacarbazine ou carboplatine+paclitaxel) :

- Le pourcentage de réponse objective (co-critère de jugement principal) a été de 32% (38/120 patients) dans le groupe nivolumab versus 11% (5/47) dans le groupe chimiothérapie.

- Lors de l'analyse intermédiaire prévue après que 169 patients soient décédés, le pourcentage de décès (co-critère de jugement principal) toutes causes a été de 44,5% de patients (121/272 patients) dans le groupe nivolumab et de 45,9% (61/133) dans le groupe chimiothérapie : HR = 0,93 ; IC95% [0,68-1,26].

Les données de cette étude de moins bonne qualité méthodologique que les précédentes (étude en ouvert, ...) permettent néanmoins de conclure sur l'apport du nivolumab en termes de réponse objective et de survie globale en deuxième ligne ou troisième ligne de traitement chez les patients précédemment traités par ipilimumab, versus chimiothérapie.

Le nivolumab semble présenter un meilleur profil de tolérance que les chimiothérapies classiques ou que l'ipilimumab. Des événements indésirables graves (grades ≥ 3) liés au traitement ont été rapportés chez 34 à 44% des patients selon les études, les plus fréquemment observés sont d'origine immunologique : dysthyroïdies, diarrhée, augmentation ASAT/ALAT/gamma-GT, insuffisance rénale/augmentation de la créatininémie, prurit, rash, vitiligo, érythèmes.

Aucune valeur seuil d'expression PD-L1 n'est standardisée et validée, celle-ci varie d'une étude à l'autre selon les molécules évaluées. Ce biomarqueur ne peut, en l'état actuel des connaissances être utilisé pour apprécier une éventuelle différence selon l'expression de PD-L1.

08.4 Programme d'études⁵

- Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit soumettre le Rapport d'étude final de l'étude CA209037 : Etude Randomisée, ouverte de Phase III de nivolumab versus le traitement de choix de l'investigateur chez des patients atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique) progressant après un traitement par Anti-CTLA-4. Date du rapport final : 30/06/2016.

- Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit soumettre une mise à jour des données de survie globale pour l'étude CA209066 : étude de Phase III, randomisée, en double aveugle de nivolumab versus dacarbazine chez des patients B-Raf non mutés non prétraités, atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique. Date du rapport final : 31/12/2015.

- Dans l'étude CA209067, le laboratoire estime que les patients auront un suivi minimum de 28 mois en fin d'année 2016, permettant ainsi l'obtention des résultats de survie globale à partir de cette période.

- Explorations complémentaires dans les études cliniques d'efficacité et de tolérance sur la valeur prédictive des biomarqueurs de l'efficacité de nivolumab. Date d'obtention des données : plusieurs rapports prévus entre le 30/09/2015 et le 30/09/2017.

OPDIVO fait l'objet d'un plan de Gestion de Risques européen.

- Dans ce cadre, une étude pharmaco-épidémiologique additionnelle d'utilisation (CA209234) chez des patients avec un mélanome ou un cancer du poumon traités par nivolumab et deux outils de minimisation des risques à destination des professionnels de santé (Guide de gestion des effets indésirables) et à destination des patients (carte d'alerte) sont mis en place.

⁵ OPDIVO. EPAR (European Public Assessment Report) 2015.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge actuelle du mélanome avancé (non résécable ou métastatique), est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou pas d'une mutation B-RAF de la tumeur :

- En l'absence de mutation B-RAF et selon les recommandations de l'ESMO⁴ et du NCCN³, le nivolumab (OPDIVO) et le pembrolizumab (KEYTRUDA) sont l'option préférentielle pour la première ligne de traitement.

En deuxième ligne de traitement, l'ipilimumab représente une option thérapeutique bien qu'il n'existe pas de données sur l'efficacité des anti-CTL4 (ipilimumab) après évolution sous anti-PD1.

- En cas de mutation B-RAF, le traitement comprend en premier lieu une thérapie ciblée par inhibiteurs de B-RAF : le vemurafenib (ZELBORAF) ou le dabrafenib (TAFINLAR). La place du nivolumab et du pembrolizumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue Erreur ! Signet non défini. et notamment le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en première ligne.

En deuxième ligne de traitement, le nivolumab et le pembrolizumab sont recommandés⁴.

Enfin, les chimiothérapies classiques (dacarbazine, etc...) restent des alternatives en l'absence d'accès à un essai clinique ou aux nouvelles thérapies.

L'association d'une nouvelle classe de médicaments, les inhibiteurs de protéines kinases MEK aux inhibiteurs de B-RAF est en cours d'évaluation par les autorités de santé (tramétinib en association au dabrafenib) ou bénéficie d'une ATU en première ligne de traitement chez les patients B-RAF mutés de statut ECOG 0 ou 1 (cobimétinib en association au vemurafenib) depuis juin 2015.

010 CONCLUSIONS

010.1 Service Médical Rendu

■ Le mélanome est un cancer cutané à fort potentiel métastatique, qui peut, lorsqu'il est avancé, se compliquer de métastases et engager le pronostic vital à court ou moyen terme.

■ Il s'agit d'un traitement spécifique du mélanome à visée curative.

■ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

■ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses représentées par le vemurafenib (ZELBORAF) et le dabrafenib (TAFINLAR) chez les patients porteurs d'une mutation B-RAF, et l'ipilimumab (YERVOY), la dacarbazine (DETICENE), la fotémustine (MUPHORAN) chez les patients non porteurs d'une mutation B-RAF.

■ Il s'agit d'un traitement de première ligne chez les patients non porteurs d'une mutation B-RAF. Le nivolumab est une alternative possible en première ligne chez les patients B-RAF mutés.

■ Intérêt de santé publique :

En 2012, 1705 décès secondaires à un mélanome cutané ont été recensés en France (CépiDc-Inserm), et un peu plus de 11 000 nouveaux cas de mélanomes cutanés, tous stades confondus, ont été estimés (InVS/INCa, 2013).

Le poids sur la santé publique associé aux mélanomes et autres cancers cutanés a été estimé par l'OMS à environ 160 000 DALY en zone Eur-A en 2004 (75 000 DALY en France en 2012). Ce poids est modéré, et peut être considéré comme faible pour les mélanomes non résécables et métastatiques.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer est un besoin de santé publique inscrit dans le Plan cancer 2014-2019.

D'après les résultats des études menées chez des patients naïfs de traitement systémique actuellement disponibles, OPDIVO a démontré un bénéfice clinique supérieur en termes de survie globale et sans progression par rapport à la dacarbazine chez les patients non porteurs de la mutation BRAF. OPDIVO a également démontré un bénéfice clinique supérieur en termes de survie sans progression par rapport à l'ipilimumab quel que soit le statut vis-à-vis de la mutation BRAF. Un impact important sur la morbidité et la mortalité des patients naïfs de traitement systémique peut donc être attendu pour OPDIVO, cet impact potentiel doit être confirmé par des données plus complètes issues de l'analyse finale des études.

Les résultats de l'étude menée chez des patients pré-traités par ipilimumab ne mettent pas en évidence d'amélioration de la survie globale ou de la survie sans progression par rapport à la chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur (dacarbazine ou carboplatine+paclitaxel). Des données plus complètes sont donc attendues pour pouvoir évaluer l'impact d'OPDIVO sur la morbidité et la mortalité des patients ayant déjà reçu au moins une première ligne de traitement par ipilimumab.

La transposabilité des données est jugée acceptable.

OPDIVO n'apporte qu'une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

Le traitement par OPDIVO doit être administré en perfusion intraveineuse toutes les deux semaines et doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement. Ainsi, il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins pour OPDIVO.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique modéré pour la spécialité OPDIVO chez les patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique.

Compte tenu de ces éléments, le collège considère que le service médical rendu par OPDIVO 10 mg/ml est important en « monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique). »

Le collège donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu des données disponibles, le collège considère qu'OPDIVO apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

010.3 Population cible

La population cible de OPDIVO (nivolumab) en monothérapie correspond aux patients adultes atteints de mélanome non résecable (IIIc) ou métastatique à distance (IV) et naïfs de traitement. D'après les données FRANCIM, la prévalence partielle instantanée calculée à la fin de 2004 était de 31 278 cas de mélanomes dont 28 968 sans métastase et 2 310 avec métastases (stade IV)⁶. L'évolution de la prévalence des mélanomes avancés dans le temps peut être considérée comme légèrement croissante. En prenant l'hypothèse d'une évolution de la prévalence équivalente à celle de l'évolution de l'incidence brute de 2,2 % par an, on estime la prévalence des mélanomes de stade IV à la fin 2014 à 2 870 patients⁷.

Le ratio entre le stade non résecable IIIc et le stade IV n'est pas connu. Il est estimé à 11,8% sur la base de l'étude MELODY (l'échantillon à l'inclusion de l'étude MELODY comprenait 195 patients de stade IV et 23 patients de stade III non résecable⁷), soit 338 patients (2 870 x 11,8%) de stade non résecable (IIIc). Cela porterait donc la population des mélanomes de stade non résecable (IIIc) ou métastatique (IV) à un maximum de 3 208 patients (2 870 + 338).

La prévalence des mélanomes de stade III non opérables et IV est estimée à 3 208 patients.

La fréquence de la mutation B-RAF en France est de 38% (INCa, 2012)², ainsi on estime le nombre de patients B-RAF mutés à 1 219 et le nombre de patients B-RAF non mutés à 1 988.

Au total la population cible de OPDIVO chez les patients avec un mélanome non résecable ou métastatique, naïfs de traitement peut être estimée à 3 208 patients.

011 RECOMMANDATIONS

⁶ ETUDE COLLABORATIVE FRANCIM, Hospices Civils de Lyon, InVS, CepiDc. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005. Fiche : Mélanome de la peau. 30 janvier 2008

⁷ Avis de la commission de la Transparence de YERVOY (ipilimumab) en date du 19 décembre 2014

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Le présent avis sera publié au *Bulletin Officiel* Santé-Protection sociale-Solidarité.

Fait le 13 janvier 2016

Pour le collège,
le président,
Pr Jean-Luc Harousseau
signé