

Décision n° 2024.0347/DC/SEM du 12 décembre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce des spécialités OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 12 décembre 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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/YERVOY (nivolumab/ipilimumab)**, reçue le 30 mai 2024 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 7 et 17 juin 2024 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 10 et 27 juin 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 3 juillet 2024 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 14 août et 1^{er} octobre 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues les 27 septembre et 3 octobre ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 3 juillet 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 22 novembre 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 27 novembre 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne les médicaments **OPDIVO et YERVOY (nivolumab et ipilimumab)** utilisés en association « en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CRC) non résécable ou métastatique présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H). »

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

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ces médicaments dans l'indication considérée par la demande d'accès précoce étaient fortement présumées.

La commission de la transparence (CT) a considéré que l'indication visée par la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante dès lors que le cancer colorectal constitue la deuxième cause de décès par cancer en France avec 43 336 nouveaux cas estimés en 2018, et que les tumeurs qui présentent une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) représenteraient 5% des cancers colorectaux métastatiques. La durée médiane de survie des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique est d'approximativement 30 mois. Le cancer colorectal métastatique dMMR/MSI-H est une pathologie grave engageant le pronostic vital, et altérant la qualité de vie des patients.

La CT a néanmoins estimé que :

- Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab), indiquée au même stade de la stratégie thérapeutique, est recommandée, accessible, et prise en charge par l'assurance maladie à la date de l'évaluation.
- La mise en œuvre du traitement peut être différée dans la mesure où il existe un traitement approprié.
- L'association **OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab)** dans l'indication considérée, n'est pas présumée innovante car il existe la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) pour la prise en charge des patients atteints d'un cancer colorectal non résécable ou métastatique présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H). Cette spécialité dispose de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes, ne suggérant pas de perte de chance pour le patient. L'association **OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab)** dispose certes d'un plan de développement adapté (étude de phase III, contrôlée), mais le bénéfice présumé pour le patient en matière de survie sans progression observé s'inscrit dans une stratégie thérapeutique qui n'est plus celle recommandée actuellement. L'association de ces deux médicaments n'est donc pas susceptible de couvrir davantage le besoin médical actuellement partiellement couvert dans cette pathologie.

Le collège s'approprie les motifs de la CT sur l'ensemble des points.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères énoncés aux 1°, 2° et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis pour l'indication « en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CRC) non résécable ou métastatique présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ».

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut qu'être rejetée.

Article 2

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

Fait le 12 décembre 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^r Lionel COLLET
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

nivolumab/ipilimumab

OPDIVO 10 mg/ml &
YERVOY 5 mg/ml

Solution à diluer pour perfusion

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 27 novembre 2024

- Cancer colorectal
- Adulte

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

« OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CRC) non résécable ou métastatique présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H). »

« YERVOY est indiqué en association au nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CRC) non résécable ou métastatique présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H). »

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

L'association d'OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab) est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante puisque :

Le cancer colorectal constitue la deuxième cause de décès par cancer en France avec 43 336 nouveaux cas estimés en 2018.

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

Le pronostic et la survie dépendent notamment du stade de la maladie au moment du diagnostic. La durée médiane de survie des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique est d'approximativement 30 mois¹.

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

Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab), indiquée au même stade de la

¹ Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: an AGEO retrospective multicenter study. Int J Cancer 2020

stratégie thérapeutique, est recommandée, accessible, et prise en charge par l'assurance maladie à la date de l'évaluation.

La mise en œuvre du traitement peut être différée dans la mesure où il existe un traitement approprié.

L'association d'OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab) dans l'indication considérée, n'est pas susceptible d'être innovante car :

- il existe au même niveau de la stratégie thérapeutique, la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) pour la prise en charge des patients atteints d'un cancer colorectal non résécable ou métastatique présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) et disposant de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté comprenant une étude de phase III, contrôlée, versus le standard de prise en charge au moment de l'initiation de l'étude (chimiothérapie ± thérapie ciblée) et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient en termes de survie sans progression sans gain démontré en survie globale à ce stade (données non encore disponibles), dans un contexte qui n'est plus celui de la stratégie thérapeutique actuellement recommandée au moment de cette évaluation;
- et il n'est pas susceptible de couvrir davantage le besoin médical actuellement partiellement couvert dans cette pathologie.

Sommaire

1. Environnement médical	6
1.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
1.2 Prise en charge actuelle	6
1.3 Couverture du besoin médical	9
2. Synthèse des données	9
2.1 Données disponibles	9
2.2 Synthèse des données d'efficacité	10
2.2.1 Etude CheckMate 8HW	10
2.3 Profil de tolérance	17
2.4 Modification du parcours de soins	19
2.5 Programme d'études	19
3. Discussion	19
4. Conclusions de la Commission de la Transparence :	21
4.1 Maladie grave, rare ou invalidante	21
4.2 Absence de traitement approprié	21
4.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	21
4.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	21
4.5 Recommandations	21
5. Annexes	23

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Indication concernée par l'évaluation	– Indications sollicitées par le laboratoire : « OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CRC) non résécable ou métastatique présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H). » « YERVOY est indiqué en association au nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CRC) non résécable ou métastatique présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H). » – L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication ci-dessus (date : 22/11/2024)
DCI (code ATC) Présentations concernées	Nivolumab (code ATC : L01FF01) OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – B/1 flacon de 12 ml (CIP : 34009 550 855 2 2) – B/1 flacon de 24 ml (CIP : 34009 550 555 7 0) Ipilimumab (code ATC : L01FX04) YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – B/1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 580 877 0 7) – B/1 flacon de 40 ml (CIP : 34009 580 878 7 5)
Laboratoire	BRISTOL MYERS SQUIBB (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	L'association d'OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab), 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 d'OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml • Liste I • Médicament en réserve hospitalière (RH) • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) – Statut particulier • Sans objet
Posologie dans l'indication évaluée	Test MSI/MMR :

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]

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
	Si cela est spécifié dans l'indication, la sélection des patients pour le traitement par OPDIVO et YERVOY basée sur le statut MSI-H/dMMR de la tumeur doit être confirmée par un test validé. <i>Posologie :</i> Cancer colorectal (CRC) dMMR ou MSI-H La dose recommandée pour le traitement en première ligne du cancer colorectal dMMR ou MSI-H est de 240 mg de nivolumab en association avec 1mg/kg d'ipilimumab, administré par voie intraveineuse, toutes les trois semaines pour un maximum de 4 doses. Ceci est ensuite suivi par une seconde phase durant laquelle nivolumab en monothérapie est administré par voie intraveineuse soit à 240mg toutes les 2 semaines soit à 480mg toutes les 4 semaines comme présenté dans le tableau 1. Pour la phase de monothérapie, la première dose de nivolumab doit être administré 3 semaines après la dernière dose en association de nivolumab et ipilimumab. « Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Nivolumab est un anticorps monoclonal humain (HuMAb) de type immunoglobuline G4 (IgG4) qui se lie au récepteur PD-1 (programmed death-1) et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2. Ipilimumab est un anticorps monoclonal humain (HuMAb) de type immunoglobuline G1 (IgG1) qui agit sur la voie de l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : L'association d'OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml dans cette indication n'a pas encore obtenue d'autorisation de mise sur le marché au niveau international.
Autres indications de l'AMM	OPDIVO (nivolumab) et YERVOY (ipilimumab) sont des spécialités également indiquées dans d'autres cancers (Cf. RCP pour le libellé des indications de l'AMM).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 27 novembre 2024. • Date d'adoption : – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite : « patients en réseau ») – Expertise externe : Non

1. Environnement médical

1.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Avec 43 336 nouveaux cas estimés en 2018 dont 54% survenant chez l'homme, le cancer colorectal se situe au 3^{ème} rang des cancers les plus fréquents en France². Il constitue la deuxième cause de décès par cancer en France. Le stade de la maladie au moment du diagnostic représente le facteur pronostique le plus pertinent. Les taux de survie à cinq ans varient de 90% au stade I à moins de 10% au stade IV (métastatique). Environ 25% des patients ont une maladie au stade IV d'emblée et jusqu'à 50 % évolueront vers ce stade au cours de la maladie³. La durée médiane de survie des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique est d'approximativement 30 mois⁴.

Certaines tumeurs peuvent présenter une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR). Ces tumeurs MSI-H/dMMR représenteraient 5% des cancers colorectaux métastatiques⁵.

1.2 Prise en charge actuelle

Concernant la prise en charge du cancer colorectal métastatique, les recommandations européennes (ESMO)³ et françaises (TNCD)⁶ distinguent les patients résécables d'emblée (groupe 0 de l'ESMO et classe I « résécabilité évidente » du TNCD), des autres patients (potentiellement résécables et probablement jamais résécables).

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

Chez les patients non résécables d'emblée, l'utilisation de thérapies ciblées, en association à une chimiothérapie, est recommandée en première ligne (sauf en cas de contre-indication : défaillance d'organe, score ECOG dégradé, insuffisance cardiaque). L'anticorps anti-VEGF, bévacizumab (AVASTIN), et les anticorps anti-EGFR panitumumab (VECTIBIX) et cetuximab (ERBITUX), peuvent être utilisés.

La recherche d'une instabilité microsatellitaire (MSI) et/ou de déficience du système MMR (IHC des 4 protéines MMR) doit être effectuée.

L'immunothérapie par KEYTRUDA (pembrolizumab) est le traitement de 1^{ère} ligne recommandée chez les patients non résécables d'emblée, qui ont une tumeur MSI-H/dMMR (ESMO³ 2023 et TNCD 2024⁶).

La détermination du statut des gènes RAS (K-RAS et N-RAS exons 2, 3 et 4) et des gènes BRAF (BRAF V600E) tumoraux est par ailleurs nécessaire dans le choix de la stratégie thérapeutique.

En 1^{ère} ligne, les protocoles de chimiothérapies recommandés (ESMO³), en association aux thérapies ciblées, sont les suivants :

➔ en association au bévacizumab :

² INCa – Cancer colorectal. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-colorectal>

³ A. Cervantes, R. Adam, S. Roselló. Metastatic et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022

⁴ Van Cutsem E et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2016

⁵ Tougeron D et al. Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: an AGEO retrospective multicenter study. Int J Cancer 2020

⁶ Thésaurus National de Cancérologie Digestive – Cancer colorectal métastatique. 11/03/2024. Disponible en ligne : https://www.snfge.org/sites/www.snfge.org/files/tncd/2024-03/tncd_chap-04-cancer-colorectal-metastatique_2024-03-11_0.pdf

- les doubles chimiothérapies : FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI⁷
 - la triple chimiothérapie FOLFOXIRI⁷, chez les patients sélectionnés (considérés comme « fit » et pour lesquels une cytoréduction est visée)
 - la mono chimiothérapie par 5-FU, chez les patients ne pouvant pas tolérer un traitement plus agressif
- ➔ en association au panitumumab ou au cétuximab : les doubles chimiothérapies FOLFOX/FOLFIRI

La spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie est le traitement recommandé en 1^{ère} ligne en cas de tumeurs MSIH/dMMR (grade [1 A], ESMO) et TNCD (2024).

Depuis janvier 2021, KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie dispose d'une AMM pour les patients en 1^{ère} ligne de traitement du cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR non résécables d'emblée, la Commission de la Transparence avait considéré que le service médical rendu (SMR) par la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) était important et qu'elle apportait une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie ± thérapie ciblée.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement (CCP) pertinents de l'association d'OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée.

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : 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
Classe pharmacothérapeutique				
FLUORO- URACILE (5FU) (fluorouracile) Roche et génériques (Accord, Ebewe, Pfizer, Teva)	- Adénocarcinomes digestifs évolués - Cancers colorectaux après résection en situation adjuvante.	13/07/1994 (Inscription)	Important	
ELOXATINE (oxaliplatine) Sanofi et génériques	En association avec le 5-fluorouracile et l'acide folinique est indiqué dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques (protocole FOLFOX)	04/11/1998 (Inscription)	Important	En association avec les fluo- ropyrimidines, amélioration du service médical rendu modeste , par rapport aux traitements de première in- tention du cancer colo-rectal métastatique disponibles ac- tuellement.
CAMPTO (irinotécan)	Cancers colorectaux métastatiques en 1 ^{ère} ligne :	16/02/2000	Important	Amélioration du service mé- dical rendu modeste (de ni- veau III) par rapport à

⁷ FOLFOX : 5-FU (+ acide folinique) + oxaliplatine ; FOLFIRI : 5-FU (+ acide folinique) + irinotécan ; CAPOX : capécitabine + oxaliplatine ; FOLFOXIRI : 5-FU (+ acide folinique) + oxaliplatine + irinotécan

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Pfizer et génériques	- en association avec le 5-fluorouracile (5FU) et l'acide folinique (AF) chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour le stade avancé de leur maladie			l'association 5-FU/Acide folinique.
	-en association avec le 5-fluorouracile, l'acide folinique et le bevacizumab		Important	
	-en association au cétuximab, uniquement avec KRAS de type sauvage, exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) n'ayant pas reçu de traitement préalable pour maladie métastatique		Important	
	en association avec la capécitabine, avec ou sans bévaccizumab		Important	
XELODA (capécitabine) Roche et génériques (Accord, Arrow, Biogaran, Cristers, EG, Mylan, Sandoz, Teva, Zentiva)	Traitement du cancer colorectal métastatique	03/10/2018 (RI)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique (avis du 08/07/2009).
AVASTIN (bévacizumab) Roche et biosimilaires	En association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique	20/04/2016 (RI)	Important	ASMR V dans la prise en charge de 1ère ligne du cancer colorectal métastatique par rapport à des traitements anti-EGFR (VECTIBIX ou ERBITUX) associés à une chimiothérapie en cas tumeur RAS non muté (absence de supériorité versus un anti-EGFR tous deux associés à la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine dans deux études). ASMR IV par rapport à la chimiothérapie seule en cas de tumeur RAS muté (gain en survie sans progression noté dans deux études sur trois avec une amplitude allant de 1,4 à 4 mois)
ERBITUX (cétuximab) Merck	Cancer colorectal métastatique avec gènes RAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) : en association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan, en association au FOLFOX, en 1ère ligne	02/12/2015 (Réévaluation)	Important	Compte tenu des données non concluantes versus bevacizumab et l'absence de données comparatives versus panitumumab [...] ASMR V dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique avec un statut RAS non muté (type sauvage) en première ligne de traitement.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
VECTIBIX (panitumumab) Amgen	Cancer colorectal métastatique avec un statut RAS non muté (type sauvage) en première ligne, en association avec un protocole FOLFOX	03/09/2014 (Réévaluation)	Important	En l'absence de données comparatives versus les autres biothérapies indiquées chez ces patients [...] ASMR V (inexistante) dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique avec un statut RAS non muté (type sauvage)
KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD	KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR)	02/06/2021	Important	Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie ± thérapie ciblée dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) non résécables d'emblée

A noter : KEYTRUDA (pembrolizumab) qui a obtenu une AMM le 21 janvier 2021 n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de l'association d'OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (date de début d'inclusion : 05/08/19 pour la 1^{ère} partie de l'inclusion et 17/07/2020 pour la 2^{ème} partie Cf. 2.2.1 Etude CheckMate 8HW) compte tenu d'un développement concomitant.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

1.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

2. Synthèse des données

2.1 Données disponibles

L'évaluation de l'association d'OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab) repose sur une étude comparative (étude CheckMate 8HW), randomisée, en ouvert, multicentrique, réalisées chez des patients atteint de cancer colorectal métastatique dMMR/MSI-H.

Cette étude a comparé l'association nivolumab + ipilimumab à une chimiothérapie au choix de l'investigateur, ou au nivolumab en monothérapie, quelle que soit la ligne de traitement et en 1^{ère} ligne de traitement selon deux objectifs principaux en termes d'efficacité (survie sans progression : critère de jugement principal).

A noter que le laboratoire a également fourni le 7 novembre 2024, des résultats à un nouveau cutt-off (28/08/2024) sur un des deux critères de jugement principaux et secondaires, à savoir sur la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse globale (TRG) du nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab quelle que soit la ligne de traitement (non exclusivement en 1^{ère} ligne). Cette extraction de données réalisées à un nouveau cut-off n'est pas présentée dans cet avis, compte tenu de l'absence de rapport d'étude clinique fourni par le laboratoire qui ne permet pas de conclure de manière robuste sur ces résultats.

2.2 Synthèse des données d'efficacité

2.2.1 Etude CheckMate 8HW

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude comparative, randomisée, réalisée en ouvert, multicentrique, conduite chez des patients atteints de cancer colorectal en rechute ou métastatique dMMR/MSI-H avec deux objectifs : comparer l'efficacité de l'association nivolumab + ipilimumab par rapport au nivolumab en monothérapie quelle que soit la ligne de traitement, et par rapport à la chimiothérapie en 1^{ère} ligne de traitement, sur la survie sans progression (critère de jugement principal).

L'étude a débuté le 05/08/2019 (1^{er} patient inclus) et l'analyse intermédiaire de SSP (critère principal) fournie pour cette évaluation et prévue au protocole, a été effectuée le 12/10/2023.

Cette étude a fait l'objet de multiples amendements au protocole (10 amendements au total à ce jour) dont l'amendement n°4 (du 17/07/2020) pour augmenter le nombre de participants en 1^{ère} ligne avec l'ajout de la 2^{ème} partie d'inclusion et l'ajout d'un deuxième critère de jugement principal sur la SSP comparant nivolumab + ipilimumab par rapport à la chimiothérapie, chez les patients en 1^{ère} ligne.

L'inclusion s'est effectuée en deux parties :

La 1^{ère} partie de l'inclusion : les inclusions étaient ouvertes à tous les patients quel que soit leur ligne de traitement. Au cours de cette 1^{ère} partie ont été inclus :

- les patients qui n'ont pas reçu plus d'une ligne de traitement systémique antérieure (c.à.d. en 1^{ère} L ou 2^{ème} L), avec CCRm confirmé localement, randomisés dans les groupes nivolumab en monothérapie, nivolumab + ipilimumab ou chimiothérapie au choix de l'investigateur, selon un ratio 2 : 2 : 1.
- les patients ayant reçu au moins deux lignes de traitement systémique antérieures (c.à.d. avec $\geq 3^{\text{ème}}$ L), avec CCRm confirmé localement, randomisés dans les groupes nivolumab en monothérapie ou nivolumab + ipilimumab selon un ratio 1 : 1.

La 2^{ème} partie de l'inclusion était ouverte uniquement aux patients n'ayant jamais reçu de traitement systémique antérieur (c.à.d. en 1^{ère} L), avec CCRm confirmé localement, randomisés dans les groupes nivolumab en monothérapie, nivolumab + ipilimumab ou chimiothérapie au choix de l'investigateur selon un ratio 2 : 2 : 1.

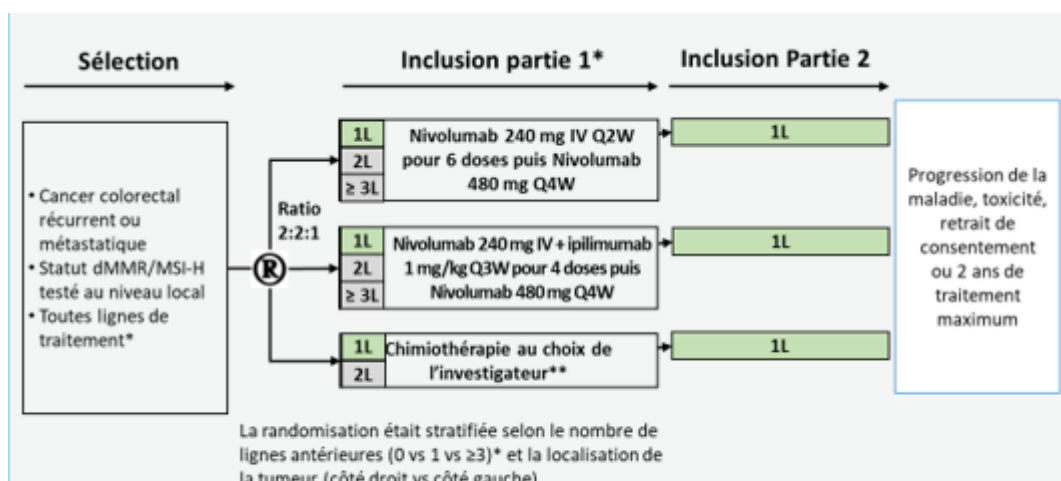


Figure 1 : schéma de l'étude Checkmate 8HW

Les analyses disponibles et détaillées ci-dessous ont été menées au cut-off du 12 octobre 2023 (analyse intermédiaire), sur la population en 1^{ère} ligne de traitement (objet de la présente demande) constituée des patients naïfs de traitement systémique incluant au cours de la 1^{ère} partie ou de la 2^{ème} partie de l'inclusion de l'étude.

Objectif principal de l'étude

Cette étude avait un double objectif principal :

- comparer l'efficacité de l'association nivolumab + ipilimumab par rapport au nivolumab en monothérapie sur le critère principal de survie sans progression (SSP) évaluée par un CRI, quelle que soit la ligne de traitement.
- comparer l'efficacité de l'association nivolumab + ipilimumab par rapport à une chimiothérapie +/- en association au bévacizumab ou cetuximab (au choix de l'investigateur) sur le critère principal de survie sans progression (SSP) évaluée par un CRI, en 1^{ère} ligne de traitement ;

Traitements reçus

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

- **Groupe nivolumab** : nivolumab 240 mg administré en perfusion IV de 30 minutes toutes les 2 semaines pour un total de 6 doses, puis nivolumab 480 mg administré en perfusion IV de 30 minutes toutes les 4 semaines.
- **Groupe nivolumab + ipilimumab** : nivolumab 240 mg administré en perfusion IV de 30 minutes suivi par ipilimumab 1mg/kg administré en perfusion IV de 30 minutes, toutes les 3 semaines pour 4 doses, puis nivolumab 480 mg administré en perfusion IV de 30 minutes toutes les 4 semaines.
- **Groupe chimiothérapie** : chimiothérapie au choix de l'investigateur : protocole FOLFOX ou protocole FOLFIRI +/- en association au bévacizumab ou cetuximab.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : le nombre de lignes antérieures (0, ou 1, ou ≥ 2)⁸ et la localisation de la tumeur (côté droit versus côté gauche).

Les traitements étaient administrés pour une durée maximale de 2 ans ou jusqu'à notamment la survenue d'un événement indésirable, ou la progression de la maladie.

Un switch était autorisé du groupe chimiothérapie vers le groupe nivolumab + ipilimumab. A noter qu'à la date d'extraction de la base, un total de 45 patients initialement randomisés dans le groupe chimiothérapie avaient réalisé un *switch* pour recevoir nivolumab + ipilimumab.

⁸ Pas de stratification sur le nombre de lignes antérieures dans la partie 2 de l'inclusion

Caractéristiques des patients de l'étude (en 1^{ère} ligne de traitement)

Dans les groupes nivolumab + ipilimumab et chimiothérapie les patients étaient majoritairement des femmes (53,0% et 55,4%), de type caucasien (87,1% et 84,2%), avec un âge médian de 62 et 65 ans. Le pourcentage de patients ayant moins de 65 ans était plus élevé dans le groupe nivolumab + ipilimumab (57,9%) que dans le groupe chimiothérapie (45,5%).

Les caractéristiques de la maladie étaient globalement similaires à l'inclusion entre les groupes (stades IVA, IVB ou IVC). A noter, un pourcentage plus élevé de patients avec un statut PDL1 $\geq 1\%$ dans le groupe nivolumab + ipilimumab (21,3%) par rapport au groupe chimiothérapie (11,9%).

Les antécédents de traitements étaient similaires entre les groupes de traitement : 86,1% des patients du groupe nivolumab + ipilimumab et 83,2 % du groupe chimiothérapie ont eu une chirurgie antérieurement pour leur cancer, 7,9% dans les deux groupes ont reçu une radiothérapie, 31,7% des patients du groupe nivolumab + ipilimumab et 30,7% du groupe chimiothérapie ont déjà reçu un traitement systémique (presque exclusivement dans le cadre d'un traitement adjuvant/néoadjuvant et avec 1 seule ligne de traitement dans 91-92% des cas).

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (population randomisée) - Etude CheckMate 8HW

	Nivolumab + Ipilimumab N = 202	Chimiothérapie N = 101
Age, années		
Médiane (min-max)	62 (21-86)	65 (26-87)
<65 ans, n (%)	117 (57,9)	46 (45,5)
≥ 65 ans, n (%)	85 (42,1)	55 (54,5)
<75 ans, n (%)	165 (81,7)	85 (84,2)
≥ 75 ans, n (%)	37 (18,3)	16 (15,8)
Sexe, n (%)		
Homme	95 (47,0)	45 (44,6)
Femme	107 (53,0)	56 (55,4)
Type, n (%)		
Caucasien	176 (87,1)	85 (84,2)
Africain ou afro-américain	2 (1,0)	2 (2,0)
Asiatique	19 (9,4)	13 (12,9)
Autre	5 (2,5)	1 (1,0)
Score ECOG, n (%)		
0	111 (55,0)	52 (51,5)
1	91 (45,0)	49 (48,5)
Stade de la maladie à l'entrée de l'étude, n (%)		
Stade IVA	80 (39,6)	43 (42,6)
Stade IVB	60 (29,7)	27 (26,7)
Stade IVC	62 (30,7)	31 (30,7)
Localisation de la tumeur, n (%)		

	Nivolumab + Ipilimumab N = 202	Chimiothérapie N = 101
Cæcum	19 (9,4)	15 (14,9)
Colon ascendant/angle colique droit	89 (44,1)	40 (39,6)
Colon transverse	29 (14,4)	13 (12,9)
Colon descendant/angle colique gauche	25 (12,4)	9 (8,9)
Colon sigmoïde	15 (7,4)	13 (12,9)
Rectum/jonction rectosigmoïde	24 (11,9)	11 (10,9)
Inconnue	1 (0,5)	0 (0,0)
Latéralité de la localisation, n (%)		
Gauche	64 (31,7)	33 (32,7)
Droite	138 (68,3)	68 (67,3)
Ancienneté du diagnostic initial, n (%)		
< 1 an	117 (57,9)	64 (63,4)
≥1 et <3 ans	58 (28,7)	24 (23,8)
≥3	27 (13,4)	12 (11,9)
Non rapporté	0 (0,0)	1 (1,0)
Statut PD-L1, n (%)		
≥1%	43 (21,3)	12 (11,9)
<1%	145 (71,8)	80 (79,2)
Non évaluable/indéterminé	3 (1,5)	0 (0,0)
Non disponible	11 (5,4)	9 (8,9)
MSI-H et/ou dMMR selon l'évaluation centrale, n (%)		
MSI-H et/ou dMMR	171 (84,7)	84 (83,2)
MSS et pMMR	21 (10,4)	12 (11,9)
Autre	10 (5,0)	5 (5,0)
Traitement antérieur, n (%)		
Patients ayant déjà reçu un traitement antérieur	198 (98,0)	95 (94,1)
Patients ayant déjà reçu un traitement systémique antérieur	67 (33,2)	32 (31,7)
Patients ayant déjà reçu un traitement adjuvant/néoadjuvant	64 (31,7)	31 (30,7)
Nombre de traitement systémique anticancéreux reçu, n (%)		
1	62 (92,5)	29 (90,6)
≥2	5 (7,5)	3 (9,4)
Type de traitement systémique anticancéreux antérieur reçu, n (%)		
Adjuvant	58 (86,6)	27 (84,4)
Métastatique	2 (3,0)	2 (6,3)
Néoadjuvant	7 (10,4)	5 (15,6)
Maintenance	2 (3,0)	0
Délai entre l'arrêt du traitement adjuvant/néoadjuvant et l'initiation du traitement de l'étude, n (%)		

	Nivolumab + Ipili- mumab N = 202	Chimiothérapie N = 101
<6 mois	6 (9,4)	2 (6,5)
6 et 12 mois	22 (34,4)	9 (29,0)
≥12 mois	35 (54,7)	17 (54,8)
Non rapporté	1 (1,6)	3 (9,7)
Traitement chirurgical antérieur, n (%)		
Oui	174 (86,1)	84 (83,2)
Non	28 (13,9)	17 (16,8)
Radiothérapie antérieure, n (%)		
Oui	16 (7,9)	8 (7,9)
Non	186 (92,1)	93 (92,1)

Source : rapport de l'étude clinique à la date d'extraction de base du 12/10/2023

Population d'analyse

Les analyses d'efficacité du rapport d'étude clinique fourni, ont été menées sur le sous-groupe des patients randomisés **ayant reçu le traitement en 1^{ère} ligne ET ayant une confirmation centralisée du statut dMMR/MSI-H de leur tumeur (population dMMR/MSI-H confirmée)**, soit :

- Groupe nivolumab + ipilimumab (n=171/202)
- Groupe chimiothérapie (n=84/101)

Critères de jugement

→ **Le critère de jugement principal (population dMMR/MSI-H confirmée) :**

- **La survie sans progression (SSP) évaluée par un CRI, nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab, quelle que soit la ligne de traitement** : définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie, évaluée par le comité de revue indépendant (BICR) selon les critères RECIST version 1.1, ou du décès du patient (toutes causes confondues).
- **La survie sans progression (SSP) évaluée par un CRI, nivolumab + ipilimumab vs. chimiothérapie, en 1L** : définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie, évaluée par le comité de revue indépendant (BICR) selon les critères RECIST version 1.1, ou du décès du patient (toutes causes confondues).

→ **Critères de jugement secondaires hiérarchisés (population dMMR/MSI-H confirmée) :**

- **La survie sans progression (SSP) évaluée par un CRI, nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab, en 1L**
- **Taux de réponse globale (TRG)**, défini comme la proportion de patients obtenant une réponse complète ou partielle mesurée par le BICR selon les critères RECIST 1.1 chez les patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur.
 - Comparaison des groupes nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab en monothérapie quelle que soit la ligne de traitement ;
 - Comparaison des groupes nivolumab + ipilimumab vs. chimiothérapie (au choix de l'investigateur) en 1^{ère} ligne de traitement ;
 - Comparaison des groupes nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab en monothérapie en 1^{ère} ligne de traitement ;
- **Survie globale (SG)**, définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues) chez les patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur.
 - Comparaison des groupes nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab en monothérapie quelle que soit la ligne de traitement ;
 - Comparaison des groupes nivolumab + ipilimumab vs. chimiothérapie (au choix de l'investigateur) en 1^{ère} ligne de traitement ;
 - Comparaison des groupes nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab en monothérapie en 1^{ère} ligne de traitement ;

Résultats

→ **Sur les critères de jugement principaux (population dMMR/MSI-H confirmée)**

A la date de cut-off du 12 octobre 2023, avec un suivi médian de 31 mois, l'analyse réalisée est une analyse intermédiaire prévue au protocole, effectuée sur seulement un des deux critères de jugement principaux (SSP comparant le groupe nivolumab + ipilimumab vs. chimiothérapie en première ligne de traitement).

- **SSP évaluée par CRI pour nivolumab + ipilimumab vs. chimiothérapie, en 1L**

A cette date, un total de 100 événements de SSP a été observé (106 attendus) : 48 (28,1%) dans le groupe nivolumab + ipilimumab et 52 (61,9%) dans le groupe chimiothérapie. La supériorité de l'association nivolumab + ipilimumab a été démontrée par rapport à la chimiothérapie sur la survie sans progression (HR=0,21 IC95% [0,14 ; 0,32] ; p<0,0001). La médiane de SSP n'a pas été atteinte dans le groupe nivolumab + ipilimumab (IC95% [38,44 ; NA]) et a été de 5,85 mois (IC95% [4,37 ; 7,79]) dans le groupe chimiothérapie.

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier sur le critère de jugement principal de SSP à la date de cut-off du 12/10/2023-Etude CheckMate 8HW

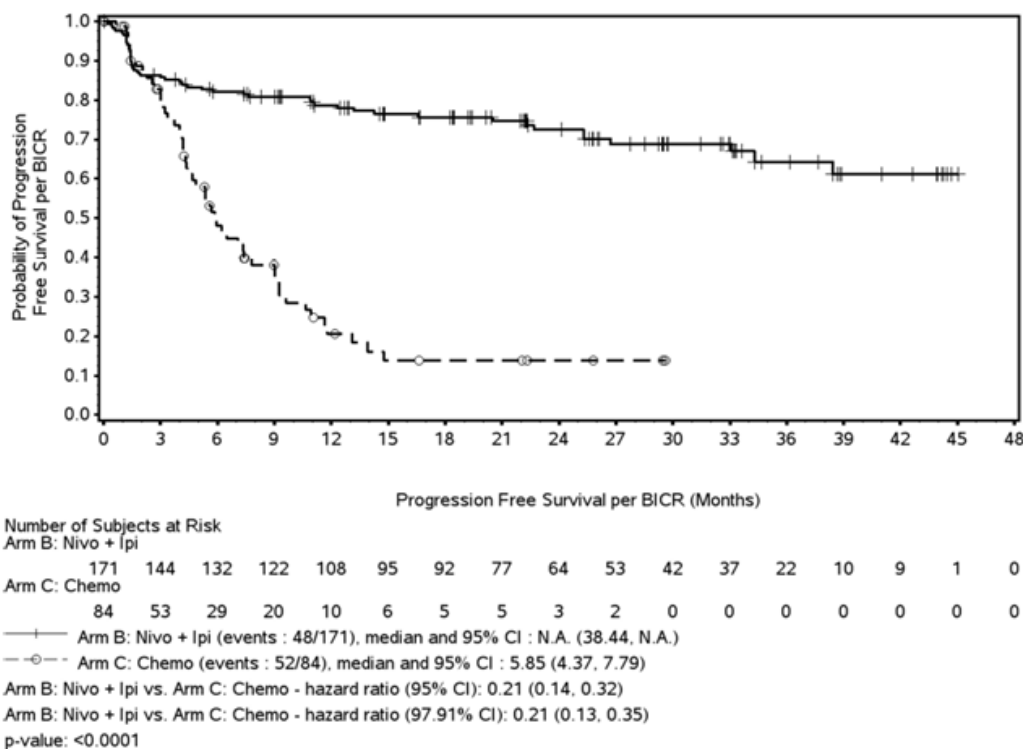


Tableau 3 : Résultats sur un des deux critères principaux de SSP à la date du cut-off du 12/10/23-Etude CheckMate 8HW

	Nivolumab + ipilimumab	Chimiothérapie
N	171	84
Nombre d'événements, n (%)	48 (28,1)	52 (61,9)
Nombre de progressions n (%)	39 (22,8%)	45 (53,6%)
Nombre de décès n (%)	9 (5,3%)	7 (8,3%)
HR [IC95%]	0,21 [0,14 ; 0,32]	
HR [IC97,91%]	0,21 [0,13 ; 0,35]	
p	p < 0,0001	
Médiane de SSP, mois [IC95%]	NA [38,44 ; NA]	5,85 [4,37 ; 7,79]
Nombre de patients censurés, n (%)	123 (71,9)	32 (38,1)
N'ayant pas d'évaluation de la tumeur à l'initiation	3 (1,8)	2 (2,4)
N'ayant pas d'évaluation de la tumeur après l'initiation et sans événement/décès	0	6 (7,1)
Ayant reçu un autre traitement anticancéreux	10 (5,8)	15 (17,9)
En cours de traitement	41 (24,0)	4 (4,8)

En cours de suivi	68 (39,8)	4 (4,8)
Sortie d'étude	1 (0,6)	1 (1,2)

A noter que les principaux événements observés ont été les progressions et que la cause principale de censure a été le changement de traitement pour 10/123 (8%) des patients du groupe nivolumab + ipilimumab et 15/32 (47%) des patients du groupe chimiothérapie, ce qui a pu introduire potentiellement une censure informative différentielle.

– SSP évaluée par CRI pour nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab, quelle que soit la ligne de traitement.

A la date de ce cut-off du 12 octobre 2023, ce critère **n'a pas été testé** dans la mesure où le nombre d'événements requis n'a pas été atteint.

Pour information, le laboratoire a fourni des résultats sur ce critère par extraction de données sans CSR disponible au cut-off du 28/08/2024.

➔ Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (population dMMR/MSI-H confirmée) :

A la date de ce cut-off du 12 octobre 2023, **aucun résultat n'est disponible sur ces critères de jugement.**

Pour information, le laboratoire a fourni des résultats sur un des critères de jugement secondaires (TRG) du nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab, quelle que soit la ligne de traitement) par extraction de données sans CSR disponible au cut-off du 28/08/2024.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans des analyses exploratoires à l'aide de différents questionnaires : EORTC QLQ-C30 et QLQ-CR29, EQ-5D-3L. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, et du caractère ouvert de l'étude, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

2.3 Profil de tolérance

Seul le profil de tolérance de la population de patients traités en 1^{ère} ligne dans les groupes nivolumab + ipilimumab (n=200) et chimiothérapie (n=88) est disponible.

Les événements indésirables (EI) les plus fréquents (fréquence ≥ 20%) ont été :

- dans le groupe nivolumab + ipilimumab : la diarrhée (33,5 %), le prurit (27,0 %) et l'asthénie (22,0 %).
- dans le groupe chimiothérapie : la diarrhée (56,8 %), les nausées (48,9 %) et l'asthénie (39,8 %)

– Événements indésirables (EI) graves

Les EI graves ont été de 45,5% dans le groupe nivolumab + ipilimumab et 51,1% dans le groupe chimiothérapie.

Événements indésirables (EI) de grades 3-4

Au total, 48,0% des patients ont eu un événement indésirable (EI) de grades 3-4 dans le groupe nivolumab + ipilimumab et 67,0% dans le groupe chimiothérapie.

- dans le groupe nivolumab + ipilimumab les plus fréquents ont été : les douleurs abdominales (3,5%), l'anémie (3,5%), l'augmentation de la lipase et l'insuffisance surrénalienne (3,0% chaque),
- dans le groupe chimiothérapie les plus fréquents ont été : la neutropénie (10,2 %), la diminution du nombre de neutrophiles (6,8 %), l'hypertension artérielle (6,8 %) et l'asthénie (5,7 %).

Événements indésirables (EI) ayant conduit à l'arrêt du traitement

Un EI ayant entraîné l'interruption totale du traitement a été rapporté chez 20,0% des patients dans le groupe nivolumab + ipilimumab et 39,8% dans le groupe chimiothérapie.

Événements indésirables (EI) ayant conduit au décès

Deux EI conduisant au décès ont été rapportés dans le groupe nivolumab + ipilimumab (pneumopathie inflammatoire et myocardite) et un décès dans le groupe chimiothérapie (myocardite aigüe). Ce décès du groupe chimiothérapie est survenu après le switch dans le groupe nivolumab + ipilimumab et a été considéré comme lié à ce traitement.

Événements indésirables (EI) immunomédiés

- dans le groupe nivolumab + ipilimumab : hypothyroïdie/thyroïdite (17%), insuffisance surrénalienne (10,5%), hyperthyroïdie (9,0%).
- dans le groupe chimiothérapie ont été : la diarrhée/colite, hypersensibilité/réaction à la perfusion, hypothyroïdie/thyroïdite, et hyperthyroïdie (1,1% chaque).

Le résumé des risques du PGR d'OPDIVO (nivolumab) (version 34.1 du 25 mars 2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Effets indésirables d'origine immunologique (incluant pneumopathie inflammatoire, colite, hépatite, néphrite et dysfonction rénale, endocrinopathie, effets indésirables cutanés et autre événement d'origine immunologique) Réaction grave à la perfusion
Risques importants potentiels	Toxicité embryo-fœtale Immunogénicité 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 Tolérance sur le long terme chez les patients adolescents âgés de 12 ans et plus

Trois études pharmaco-épidémiologiques additionnelles sont incluses dans le cadre du PGR parmi les activités additionnelles de pharmacovigilance (CA209234 et CA184557)

Le résumé des risques du PGR de YERVOY (ipilimumab) (version 39.0 du 21 mars 2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Effets indésirables d'origine immunologique (incluant gastro-intestinale, hépatique, cutané, neurologique, endocrinien et autre événement d'origine immunologique) Réactions sévères au site d'injection
Risques importants potentiels	Immunogénicité
Informations manquantes	Interaction pharmacodynamique potentielle avec des agents immunosuppresseurs systémiques Patients ayant une insuffisance hépatique sévère

Patients ayant une insuffisance rénale sévère
Patients ayant une maladie auto-immune
Tolérance sur le long terme chez les adolescents âgés de 12 ans et plus

Un registre est inclus dans le cadre du PGR dans le mélanome.

2.4 Modification du parcours de soins

L'association OPDIVO (nivolumab) et YERVOY (ipilimumab) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soins.

2.5 Programme d'études

Aucune autre étude n'est indiquée par le laboratoire comme en cours dans l'indication évaluée.

3. Discussion

Au total lors d'une analyse intermédiaire prévue au protocole (cut-off du 12 octobre 2023), **l'association d'OPDIVO (nivolumab) & YERVOY (ipilimumab) a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie (au choix de l'investigateur) en 1ère ligne de traitement** dans une étude de phase III randomisée, en ouvert (étude CheckMate 8HW) menée chez des patients atteints d'un cancer colorectal (CRC) récurrent ou métastatique présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), **sur la survie sans progression évaluée par un CRI (HR=0,21 IC97,91% [0,13 ; 0,35] ; p<0,0001)**. La médiane de SSP n'a pas été atteinte dans le groupe nivolumab + ipilimumab (IC95% [38,44 ; NA]) et a été de 5,85 mois (IC95% [4,37 ; 7,79]) dans le groupe chimiothérapie.

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

- l'étude CheckMate 8HW a été réalisée en ouvert ; néanmoins la survie sans progression (SSP) a été évaluée par un comité de revue indépendant (critère de jugement principal).
- l'étude CheckMate 8HW a fait l'objet de nombreux amendements en cours d'inclusion dont l'amendement n°4 du 17/07/2020 pour augmenter le nombre de participants en 1^{ère} ligne, l'ajout de la 2^{ème} partie d'inclusion, et l'ajout du deuxième critère de jugement principal sur la SSP comparant nivolumab + ipilimumab par rapport à la chimiothérapie, chez les patients en 1^{ère} ligne.
- si le comparateur de l'étude était pertinent à l'initiation de l'étude il n'est plus optimal à ce jour car, le traitement de référence est la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) dont l'AMM date de janvier 2021. Cette étude ne permet donc pas de positionner l'association OPDIVO (nivolumab) & YERVOY (ipilimumab) par rapport à KEYTRUDA (pembrolizumab), seul traitement ayant actuellement l'indication AMM et recommandé chez les patients atteints d'un cancer colorectal (CRC) métastatique présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H).
- cette étude ne permet pas de connaître formellement à ce jour l'apport de YERVOY (ipilimumab) dans l'association OPDIVO (nivolumab) & YERVOY (ipilimumab) par rapport à OPDIVO (nivolumab) en monothérapie, en 1ère ligne (résultats non disponibles).
- la population d'analyse principale correspond à un sous-groupe de patients de la population ITT qui inclut uniquement les patients avec confirmation centralisée de la mutation du statut MSI-H/dMMR (représentant 84,7% de la population ITT dans le groupe nivolumab + ipilimumab et 83,2% de la population ITT dans le groupe nivolumab), ce qui a pu introduire un biais de

confusion. A noter dans la population incluse de l'étude, un pourcentage plus élevé de patients avec un statut PDL1 $\geq 1\%$ dans le groupe nivolumab + ipilimumab (21,3%) par rapport au groupe chimiothérapie (11,9%).

- Une discordance importante (14%) entre les résultats des tests (dMMR)/(MSI-H) locaux et centraux qui pose la question de l'extrapolation des résultats en pratique courante (validité externe).
- à la date de l'analyse intermédiaire, aucun résultat sur la survie globale n'est actuellement disponible.
- dans la mesure où la qualité de vie est un critère exploratoire, et que l'étude a été réalisée en ouvert, aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur l'évaluation de ce critère.

Le profil de tolérance de l'association OPDIVO (nivolumab) & YERVOY (ipilimumab) par rapport à la chimiothérapie seule est acceptable avec une fréquence globalement moindre par rapport à la chimiothérapie (EI de grade 3 et EIG) mais marqué par des effets indésirables immuno-médiés.

4. Conclusions de la Commission de la Transparence :

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

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

4.1 Maladie grave, rare ou invalidante

L'association d'OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab) est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante puisque :

Le cancer colorectal constitue la deuxième cause de décès par cancer en France avec 43 336 nouveaux cas estimés en 2018.

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

Le pronostic et la survie dépendent notamment du stade de la maladie au moment du diagnostic. La durée médiane de survie des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique est d'approximativement 30 mois⁹.

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

4.2 Absence de traitement approprié

Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab), indiquée au même stade de la stratégie thérapeutique, est recommandée, accessible, et prise en charge par l'assurance maladie à la date de l'évaluation.

4.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée dans la mesure où il existe un traitement approprié.

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

L'association d'OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab) dans l'indication considérée, n'est pas susceptible d'être innovante car :

- il existe au même niveau de la stratégie thérapeutique, la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) pour la prise en charge des patients atteints d'un cancer colorectal non résécable ou métastatique présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de

⁹ Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: an AGEO retrospective multicenter study. Int J Cancer 2020

- l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) et disposant de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté comprenant une étude de phase III, contrôlée, versus le standard de prise en charge au moment de l'initiation de l'étude (chimiothérapie ± thérapie ciblée) et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient en termes de survie sans progression sans gain démontré en survie globale à ce stade (données non encore disponibles), dans un contexte qui n'est plus celui de la stratégie thérapeutique actuellement recommandée au moment de cette évaluation;
 - et il n'est pas susceptible de couvrir davantage le besoin médical actuellement partiellement couvert dans cette pathologie.

4.5 Recommandations

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

« OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CRC) non résécable ou métastatique présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H). »

« YERVOY est indiqué en association au nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CRC) non résécable ou métastatique présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H). »

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.

5. Annexes

Analyses sur le critère de jugement principal en sous-groupes prédéfinis

Figure 7.1.1.2-1: Progression-Free Survival per BICR (Primary Definition) in Pre-Defined Subsets for Nivo+Ipi vs Chemo - All 1L Randomized Subjects with Centrally Confirmed MSI-H/dMMR mCRC

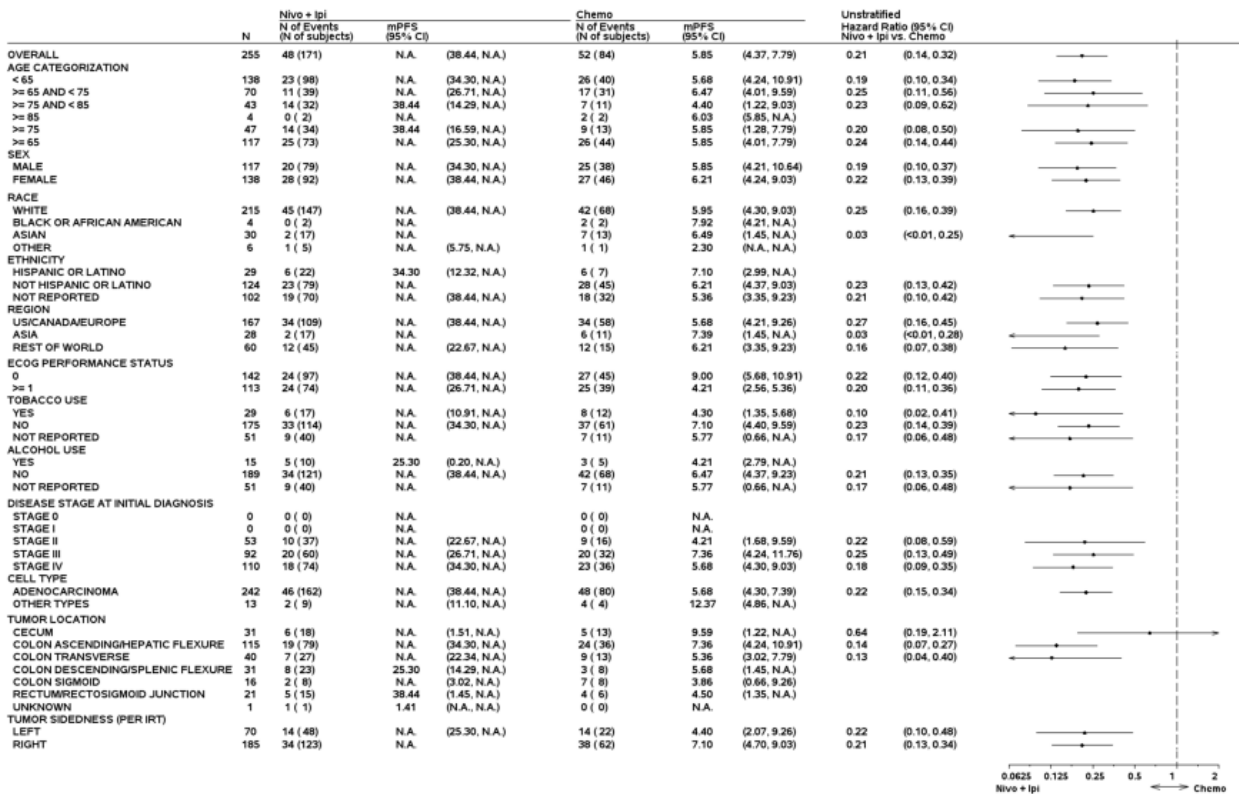


Figure 7.1.1.2-1 Progression-Free Survival per BICR (Primary Definition) in Pre-Defined Subsets for Nivo+Ipi vs Chemo - All 1L Randomized Subjects with Centrally Confirmed MSI-H/dMMR mCRC

