



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 juin 2017

Date d'examen par la Commission : 19 avril 2017

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 3 mai 2017
a fait l'objet d'observations écrites examinées les 17 mai 2017 et 7 juin 2017.*

ipilimumab

YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 580 877 0 7)

Boîte de 1 flacon de 40 ml (CIP : 34009 580 878 7 5)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

Code ATC	L01XC11 (anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu, de l'Amélioration du Service Médical Rendu et de la Population cible à la demande de la Commission et du Comité Economique des Produits de Santé.
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Yervoy est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique). »

SMR	Le SMR de YERVOY en monothérapie pour le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) est : - insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale : - o chez les patients naïfs de traitement (quel que soit le statut B-RAF de la tumeur) - o en 2^{ème} ligne en présence de la mutation B-RAF - important : - o en 2^{ème} ligne et plus en l'absence de mutation B-RAF - o en 3^{ème} ligne et plus en présence de la mutation B-RAF.
ASMR	<u>Chez les patients naïfs de traitement :</u> Sans objet. <u>Chez les patients ayant déjà reçu un traitement :</u> • <i>Traitement de 2^{ème} ligne du mélanome avancé en présence de la mutation B-RAF</i> Sans objet. • <i>Traitement de 2^{ème} ligne et plus du mélanome avancé en l'absence de mutation B-RAF et de 3^{ème} ligne et plus du mélanome avancé en présence de la mutation B-RAF</i> Prenant en compte l'absence de données méthodologiquement recevables documentant l'efficacité et la tolérance de YERVOY dans les situations où il est désormais utilisé (2^{ème} ligne thérapeutique et plus en l'absence de mutation B-RAF et 3^{ème} ligne et plus en présence de mutation B-RAF), la Commission considère que YERVOY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de ces patients qui comporte la chimiothérapie et les soins de supports.
ISP	YERVOY n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Depuis l'arrivée de l'immunothérapie et des thérapies dites ciblées, la monothérapie par YERVOY n'a plus de place dans le traitement de première ligne du mélanome au stade avancé quel que soit le statut B-RAF de la tumeur ou en 2^{ème} ligne chez les patients B-RAF mutés. La monothérapie par YERVOY reste toutefois un traitement de : - 2^{ème} ligne en l'absence de mutation B-RAF ; - 3^{ème} ligne en présence de mutation B-RAF. En fonction du profil du patient (état général, comorbidités, taux de LDH, toxicités liées aux lignes antérieures de traitement etc) les alternatives de la monothérapie par YERVOY sont la chimiothérapie et les soins de support.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 13/07/2011 Extension d'indication aux patients naïfs de traitement : 31/10/2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie ou d'oncologie médicale Réservé à l'usage hospitalier Liste en sus
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC11 ipilimumab

02 CONTEXTE

En juillet 2011, YERVOY a obtenu une AMM dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement. Dans son avis d'inscription du 14/12/2011, la Commission a attribué un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique pour cette indication. Ces conclusions ont été maintenues dans l'avis de réévaluation du 06/11/2013.

Depuis 2013, le libellé d'AMM de YERVOY ne précise plus la nécessité d'instaurer le traitement uniquement chez les patients prétraités. Dans son avis du 19/11/2014, la Commission a donné un avis favorable (SMR modéré ASMR V) à l'inscription aux collectivités de YERVOY chez les patients naïfs de traitement mais uniquement chez ceux non porteur de la mutation B-RAF, avec une évolutivité lente, un état général conservé et une espérance de vie supérieure à 3 mois.

Le Comité Economique des produits de Santé (CEPS) a souhaité la mise en place d'une étude en vie réelle à partir des données de la cohorte MELBASE ainsi qu'une réévaluation de l'ASMR de YERVOY 3 ans après la publication du tarif de responsabilité au Journal Officiel (mars 2013).

Cette réévaluation devait initialement ne concerner que le premier libellé d'AMM de YERVOY (patients prétraités).

A la demande de la Commission le présent avis porte sur la réévaluation du SMR, de l'ASMR et de la population cible de YERVOY dans l'ensemble de son libellé d'AMM actuel (monothérapie dans toutes les lignes thérapeutiques).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Yervoy est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique). »

04 POSOLOGIE

« Le traitement d'induction de Yervoy se fait à la dose de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse sur une période de 90 minutes, toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses. Sauf en cas d'intolérance, les patients doivent recevoir l'intégralité du traitement d'induction (4 doses), sans tenir compte de l'apparition de nouvelles lésions ou de la croissance des lésions existantes. L'évaluation de la réponse tumorale ne doit être effectuée qu'à la fin du traitement d'induction. [...] »

05 BESOIN MEDICAL

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).

L'arrivée récente de nouveaux traitements dans le mélanome avancé a considérablement modifié la prise en charge thérapeutique de cette maladie. Le nivolumab (OPDIVO)³ et le pembrolizumab (KEYTRUDA)⁴ ont tous deux démontré leur supériorité en termes de survie globale et de survie sans progression par rapport à l'ipilimumab qui représentait le traitement de référence en 1^{ère} ligne du mélanome avancé B-RAF non muté et de 2^{ème} ligne du cancer B-RAF muté. Récemment, OPVIDO a obtenu une extension d'indication pour le traitement de 1^{ère} ligne du mélanome avancé en association à l'ipilimumab. La possibilité d'associer l'ipilimumab au nivolumab n'est pas précisée dans l'AMM de YERVOY et par conséquent cette bithérapie ne fait pas l'objet de cette présente réévaluation. L'association ipilimumab/nivolumab est actuellement en cours d'évaluation par la Commission dans le cadre d'une extension d'indication de la spécialité OPDIVO.

Les thérapies du mélanome sont en constante évolution ces dernières années avec l'intégration de nouvelles classes thérapeutiques : anti-B-RAF et anti-MEK et immunothérapie, néanmoins il existe toujours un besoin médical pour de nouveaux médicaments qui auraient pour objectifs de : augmenter la survie globale, améliorer la tolérance et la qualité de vie des patients. De ce fait, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert.

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

³ Larkin J et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med 2015; 373: 23-34

⁴ Robert C et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2015;372:2521-32

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 Chez les patients porteurs de la mutation B-RAF

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
en 1 ^{ère} ou 2 ^{ème} ligne de traitement						
ZELBORAF (vemurafenib) <i>Roche</i>	Non	En monothérapie : patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600	03/10/2012	Important	ASMR III dans la stratégie de traitement du mélanome non résécable ou métastatique et porteur d'une mutation B-RAF V 600	Oui
TAFINLAR (dabrafenib) <i>Novartis Pharma</i>	Non	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) <i>Novartis Pharma</i>	Non	Traitement en association au dabrafénib des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAFV600.	20/01/2016	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du mélanome non résécable ou métastatique ayant une mutation B-RAF V600 en association au dabrafenib	Oui
COTELLIC (cobimetinib) <i>Roche</i>	Non	Traitement en association au vemurafenib des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAFV600	16/03/2016	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique du mélanome non résécable ou métastatique muté B-RAF V600 en association au vemurafenib	Oui
OPDIVO (nivolumab) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Non	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé.	13/01/2016	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome avancé.	Oui

KEYTRUDA (pembrolizumab) <i>MSD</i>	Non	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé	Réévaluation : 03/05/2017	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome avancé	Oui
en 3^{ème} ligne de traitement et plus						
MUPHORAN (fotémustine) <i>Servier</i>	Non	Mélanome malin disséminé (y compris dans les localisations cérébrales)	09/07/2014	Important	ASMR V dans la prise en charge du <u>mélanome métastatique</u> , prenant en compte à la fois : - les données disponibles fondées principalement sur une étude comparative versus dacarbazine ayant montré un gain modeste en termes de pourcentage de réponse globale, sans gain établi sur les critères cliniques tels que le temps jusqu'à progression ou la survie globale, et - l'évolution de la stratégie thérapeutique avec une place de plus en plus restreinte de la chimiothérapie au profit des thérapies ciblées et de l'immunothérapie.	Oui
DETICENE (dacarbazine) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	Mélanomes malins	03/05/2017	Modéré en traitement de recours après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF	ASMR V dans la prise en charge du mélanome au stade avancé au regard de l'évolution de la stratégie thérapeutique et en l'absence de donnée clinique en cas d'échappement des immunothérapies et/ou des thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF.	Oui
DACARBAZINE LIPOMED (dacarbazine) <i>Lipomed GmbH</i>	Non	Mélanomes malins				
DACARBZINE MEDAC (dacarbazine) <i>Medac</i>	Non	Mélanomes malins				

Dans le cadre d'un usage hors AMM⁵, le TEMODAL (temozolomide) du laboratoire MSD ainsi que les autres spécialités à base de temozolomide peuvent être également préconisées chez les patients porteurs de la mutation B-RAF en 3^{ème} ligne thérapeutique et plus.

⁵ INCa. Recommandations professionnelles. Mélanome cutané métastatique. Rapport intégral. Septembre 2013 (en cours d'actualisation)

6.1.2 Chez les patients non porteurs de la mutation B-RAF

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
en 1^{ère} ligne de traitement						
OPDIVO (nivolumab) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Non	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé	13/01/2016	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome avancé.	Oui
		En association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé	03/05/2017	Important uniquement en 1 ^{ère} ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent Insuffisant dans les autres cas	ASMR V dans la stratégie thérapeutique prenant en compte : - un gain en efficacité démontré par rapport à une monothérapie par ipilimumab, qui n'est pas le standard de traitement dans cette situation, - une augmentation de la toxicité (arrêt de traitement pour événement indésirable chez environ un patient sur deux) chez des patients sélectionnés (99,8% ayant un bon état général ou un état général conservé)	<i>En cours</i>
KEYTRUDA (pembrolizumab) <i>MSD</i>	Non	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé	Réévaluation : 03/05/2017	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome avancé	Oui
en 2^{ème} ligne de traitement et plus						
MUPHORAN (fotémustine) <i>Servier</i>	Non	Mélanome malin disséminé (y compris dans les localisations cérébrales)	09/07/2014	Important	<u>ASMR V dans la prise en charge du mélanome métastatique</u> , prenant en compte à la fois : - les données disponibles fondées principalement sur une étude comparative versus dacarbazine ayant montré un gain modeste en termes de pourcentage de réponse globale, sans gain établi sur les critères cliniques tels que le temps jusqu'à progression ou la survie globale, et	Oui

					- l'évolution de la stratégie thérapeutique avec une place de plus en plus restreinte de la chimiothérapie au profit des thérapies ciblées et de l'immunothérapie.	
DETICENE (dacarbazine) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	Mélanomes malins	03/05/2017	Modéré en traitement de recours après échappement des immunothérapies et/ou thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF	Au regard de l'évolution de la stratégie thérapeutique et en l'absence de donnée clinique en cas d'échappement des immunothérapies et/ou des thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF, la Commission considère que la spécialité DETICENE (dacarbazine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) dans la prise en charge du mélanome au stade avancé.	Oui
DACARBAZINE LIPOMED (dacarbazine) <i>Lipomed GmbH</i>	Non	Mélanomes malins				Oui
DACARBZINE MEDAC (dacarbazine) <i>Medac</i>	Non	Mélanomes malins				Oui

Dans le cadre d'un usage hors AMM⁵, le TEMODAL (temozolomide) du laboratoire MSD ainsi que les autres spécialités à base de temozolomide peuvent être également préconisées en 2^{ème} ligne thérapeutique et plus chez les patients non porteurs de la mutation B-RAF.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Les soins de supports seuls à des stades avancés de la stratégie thérapeutique et/ou chez les patients avec un état général altéré.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans les tableaux sont 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	Population de l'AMM
Angleterre		
Australie		
Autriche		
Belgique		
Bulgarie		
Canada		
Danemark		
Espagne		
Etats-Unis		
Finlande		
Grèce		
Irlande		
Islande		
Israël		
Italie		
Luxembourg		
Pays-Bas		
Portugal		
République Tchèque		
Slovaquie		
Slovénie		
Suède		
Suisse		
Pologne	Oui	Chez les patients ayant déjà reçu un traitement
Roumanie	En cours	/
Chypre	Non	
Croatie		
Estonie		
Hongrie		
Lettonie		
Lituanie		
Malte		

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	14/12/2011 (inscription)
Indication	YERVOY est indiqué dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement
SMR (libellé)	Compte-tenu de la gravité de la pathologie concernée, de l'absence d'alternative validée par une AMM et de l'efficacité modeste observée, l'ipilimumab apporte un service médical rendu important.
ASMR (libellé)	En l'absence d'alternative validée par une AMM, l'ipilimumab (YERVOY) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.
Recommandations	Compte-tenu de l'efficacité modeste démontrée dans l'étude pivot par rapport au gp100, molécule qui ne dispose pas d'AMM, de la fréquence et la sévérité des effets indésirables observés avec l'ipilimumab, des études post-AMM en cours pour justifier le choix posologique (3 versus 10 mg/kg) et de l'évolution en cours de la stratégie thérapeutique, comprenant notamment l'arrivée du vémurafenib (en ATU de cohorte depuis 2011, accepté par la FDA en août 2011 et ayant obtenu l'avis positif du CHMP le 15 décembre 2011), la Commission de la Transparence souhaite réévaluer cette spécialité dans un an.

Date de l'avis (motif de la demande)	06/11/2013 (réévaluation)
Indication	YERVOY est indiqué dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement
SMR (libellé)	Non réévalué
ASMR (libellé)	Au regard des nouvelles données disponibles, l'ipilimumab (YERVOY) conserve son amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.

Date de l'avis (motif de la demande)	19/11/2014 (inscription dans une extension d'indication)
Indication	YERVOY est indiqué dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les patients adultes naïfs de traitement
SMR (libellé)	Modéré en première ligne de traitement des patients adultes ayant un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) sans mutation B-RAF et chez des patients à évolutivité lente, dans un état général conservé et une espérance de vie supérieur à 3 mois.
ASMR (libellé)	En l'absence de démonstration d'une efficacité ou d'une tolérance supérieure à la stratégie thérapeutique existante en première ligne de traitement des mélanomes avancés de l'adulte, YERVOY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante).

09.1 Efficacité

9.1.1 Chez les patients naïfs de traitement

9.1.1.1 Données déjà évaluées par la Commission (cf. avis du 19/11/2014)

L'évaluation de l'ipilimumab chez les patients ayant un mélanome avancé naïfs de traitement lors de l'inscription reposait principalement sur :

- une analyse groupée de quatre études randomisées (3 études de phase II : CA184-004, CA184-022, MDX010-08 et 1 étude de phase III : MDX010-20) réalisées chez des patients naïfs de chimiothérapie ;
- et une comparaison indirecte dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'ipilimumab 3 mg/kg à celle du vemurafenib et d'autres traitements de 1^{ère} ligne.

Ces deux analyses sont détaillées ci-dessous. Par ailleurs, deux études de cohorte rétrospectives (CA184-332 et CA184-338) étaient disponibles. Ces résultats sont détaillés et actualisés dans le paragraphe 9.3.1.2

► **Analyse groupée de quatre études randomisées (non publiée)**

Cette analyse a groupé les données issues de 4 études randomisées (3 études de phase II : CA184-004, CA184-022, MDX010-08 et 1 étude de phase III : MDX010-20) de patients naïfs de chimiothérapie et traités par ipilimumab à la dose de 3 mg/kg. Au total 78 patients ont été inclus dans cette analyse parmi lesquels 52,6% avaient été prétraités par immunothérapie (non précisée). Le statut B-RAF de ces patients n'était pas connu.

Le taux de survie globale à 1 an (critère de jugement principal) a été de 54,1%, IC95% = [42,5 ; 65,6]. La médiane de survie globale a été estimée à 13,5 mois, IC95% = [11,2 ; 19,6].

En 2014, la Commission avait considéré ces résultats comme exploratoires et ne permettant pas la quantification précise de l'effet du traitement en raison de plusieurs limites méthodologiques :

- les biais potentiels liés à une analyse groupée post-hoc sur des sous-groupes de patients issus de différentes études sans respect de la démarche hypothético-déductive (absence de validation prospective d'une hypothèse de départ) comportent notamment des biais de confusion, de sélection et une inflation du risque alfa non contrôlée ;
- l'absence d'analyse comparative à la stratégie thérapeutique existante.

► **Comparaison indirecte**

Cette méta-analyse de comparaison indirecte a inclus 16 essais cliniques randomisés. Ces résultats suggèrent la supériorité de l'ipilimumab versus les autres schémas thérapeutiques en monothérapie évalués (dacarbazine, temozolomide, vemurafenib). Il a été observé un Hazard Ratio au 24ème mois en faveur de l'ipilimumab par rapport à la dacarbazine : HR = 0,46, IC95% = [0,23-0,90], ainsi que par rapport au temozolomide : HR = 0,40, IC95% = [0,18-0,85], et enfin par rapport au vemurafenib : HR = 0,47, IC95% = [0,23-0,98]. L'analyse incluant le vemurafenib fait l'hypothèse d'une équivalence d'efficacité de l'ipilimumab selon que les patients soient porteurs ou non de la mutation B-RAF.

En termes de survie sans progression, le vemurafenib est apparu supérieur aux autres schémas thérapeutiques dans la population B-RAF muté au cours des dix premiers mois de suivi. Aucune différence n'est mise en évidence entre les autres schémas thérapeutiques quel que soit le statut B-RAF du patient.

En 2014, la Commission avait regretté l'absence d'études comparatives évaluant l'ipilimumab 3 mg/kg versus dacarbazine, ce qui limitait la validité de cette méta-analyse en réseau, l'hypothèse d'échangeabilité inter-essai ne pouvant être garantie. Ainsi, il avait été estimé que ces résultats

suggéraient une survie globale améliorée avec l'ipilimumab par rapport aux comparateurs sans que le niveau de preuve puisse permettre une conclusion formelle.

► **Autres données**

Le laboratoire avait déposé les résultats d'une étude de phase III randomisée en double aveugle dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'association ipilimumab 10 mg/kg+dacarbazine versus dacarbazine en termes de survie globale chez des patients atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) et naïfs de traitement⁶. Cette étude n'a pas été retenue par la Commission car ayant évalué un schéma thérapeutique non validé par l'AMM (ipilimumab+dacarbazine) à une posologie non validée par l'AMM (10 mg/kg). La dacarbazine n'étant plus un comparateur cliniquement pertinent chez les patients naïfs de traitement, les résultats de cette étude ne sont pas susceptibles de contribuer à la présente réévaluation de l'ipilimumab.

9.1.1.2 Nouvelles données

Pour cette réévaluation, le laboratoire a déposé :

- une publication⁴ correspondant à une étude de phase III randomisée, en ouvert, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab à celles de l'ipilimumab. Ces résultats ont déjà été détaillés dans l'avis du Collège de la HAS du 16/03/2016 relatif à l'inscription de la spécialité KEYTRUDA. Pour rappel, cette étude a conclu à la supériorité du pembrolizumab versus ipilimumab en termes de survie globale et de survie sans progression, toutefois le pembrolizumab a été étudié à la dose de 10 mg/kg non validée par l'AMM ;
- les données d'une étude de phase II et d'une étude de phase III⁷, qui avaient pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de l'association nivolumab/ipilimumab à celles de l'ipilimumab. L'utilisation de l'ipilimumab en association au nivolumab ne fait pas partie de l'AMM de YERVOY et par conséquent, ces résultats ne seront pas détaillés dans cet avis. Il est rappelé que cette association fait l'objet d'un avis spécifique de la Commission dans le cadre d'une extension d'indication de la spécialité OPDIVO.
- et des données issues d'études observationnelles, détaillées dans le paragraphe 9.3

9.1.2 Chez les patients ayant déjà reçu un traitement

9.1.2.1 Données déjà évaluées par la Commission (cf. avis d'inscription du 14/12/2011 et de réévaluation du 06/11/2013)

Les données prises en compte pour l'évaluation de l'ipilimumab chez les patients prétraités lors de l'inscription en 2011 et de la réévaluation en 2013 étaient :

- une étude de phase III randomisée, double aveugle, ayant comparé l'ipilimumab en association et par rapport au gp100 un vaccin peptidique expérimental sans AMM et non disponible sur le marché français⁸ ;
- et des données de suivi à long terme des patients traités par ipilimumab dans le cadre des essais cliniques à la dose de 3 mg/kg ou de 10 mg/kg (étude CA184-025)

Ces données sont rappelées ci-dessous.

Par ailleurs, le laboratoire avait versé en 2013 des données observationnelles rappelées et actualisées dans le paragraphe 9.3.1.2 de cet avis.

⁶ Robert C et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011; 364: 2517-2

⁷ Larkin J et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med 2015; 373: 23-34

⁸ Hodi FS et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010; 363: 711-23

► Etude comparative en association et versus gp100⁸

Il s'agit d'une étude randomisée en double-aveugle ayant comparé 3 groupes ipilimumab+placebo, gp100+placebo et ipilimumab+gp100, chez 676 patients HLA-A2*0201 positifs.

La médiane de survie globale a été augmentée avec l'ipilimumab par rapport au gp100 (10,12 mois versus 6,44 mois, HR= 0,66 IC95% = [0,51 ; 0,87], p=0,0026) soit une amélioration absolue de 3,7 mois. Aucune différence n'a été observée entre ipilimumab et ipilimumab+gp100.

Compte-tenu de la méthodologie de cette étude, qui a évalué l'efficacité de l'ipilimumab par rapport et en association au gp100, molécule qui ne dispose pas d'AMM, les résultats doivent être interprétés avec prudence ; d'autant que les performances du gp100 semblent du même ordre que celles du placebo (médiane de survie sans traitement : 7 mois).

Dans cette étude, une dégradation marquée de la qualité de vie (échelle EORTC QLQ-C30) des patients a été observée dans les groupes ipilimumab (-8,8 IC95% = [-13,5 ; -4,1]) et gp100 (-10,4 IC95% = [-15,3 ; -5,5]) sans qu'aucune différence significative n'ait été mise en évidence entre les deux groupes: différence 1,6 IC95%= [-5,0 ; 8,2], NS.

Au total, l'apport thérapeutique de l'ipilimumab avait été considéré comme difficilement quantifiable compte-tenu du choix du comparateur dans cette étude.

► Etude de suivi à 5 ans CA184-025 (non publiée)

Il s'agit d'une étude de suivi en ouvert à 5 ans des patients inclus dans 3 études de phase II du plan de développement clinique de YERVOY. Des données chez des patients traités à la posologie validée par l'AMM de 3 mg/kg étaient disponibles pour seulement 72 patients sur les 487 inclus. Chez ces 72 patients, le taux de survie observé a été de 16,5 % [7 ; 25,2] à 5 ans avec une médiane de survie de 8,74 mois [6,87 ; 12,12]. Compte-tenu de la méthodologie de cette étude (ouverte, sans comparateur) ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

9.1.2.2 Nouvelles données

Pour cette réévaluation, le laboratoire a déposé:

- une publication de Schadendorf *et al.* correspondant à une analyse groupée de différentes études ayant analysé l'impact de ipilimumab sur la survie globale des patients⁹ ;
- les données actualisées de l'étude de suivi à long terme CA184-025 ;
- les données descriptives de 57 patients traités par ipilimumab et ayant reçu au préalable un traitement de 1^{ère} ligne par nivolumab. Ces données sont issues de la phase d'extension de l'étude CA209066 qui avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du nivolumab par rapport à la dacarbazine et dont les résultats principaux ont déjà été analysés par la Collège de la HAS dans l'avis d'inscription de OPDIVO du 13/01/2016.

► Etude groupée Schadendorf *et al*⁹

Il s'agit d'une étude groupée de 1 861 patients issus de 2 études de phase III, 5 études de phase II, 3 études de phase I/II et deux études observationnelles réalisées chez des patients naïfs de traitement ou prétraités et ayant reçu de l'ipilimumab à la dose de 3 mg/kg ou 10 mg/kg (non validée par l'AMM). L'objectif de cette analyse était d'évaluer la survie globale de ces patients (critère de jugement principal, secondaire ou exploratoire issu des 12 études sélectionnées).

La majorité de ces patients avaient déjà reçu un traitement pour leur mélanome localement avancé ou métastatique (68%) et ont reçu de l'ipilimumab à 3 mg/kg (52%).

Cette analyse groupée rapporte une médiane de survie globale de 11,4 mois (IC95% = [10,7 ; 12,1]) et un taux de survie à 3 ans de 22% (IC95% = [20 ; 24]) après un suivi médian de 11 mois.

En raison de l'hétérogénéité des patients en termes de lignes de traitements antérieures, de doses d'ipilimumab reçues, de l'hétérogénéité du positionnement de la survie globale comme critère de jugement et de l'hétérogénéité du type d'études incluses, l'interprétation de ces résultats doit être faite avec prudence.

⁹ Schadendorf D *et al.* Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. J Clin Oncol 2015; 33: 1889-94.

Données d'extension de l'étude de phase III comparative nivolumab versus dacarbazine

L'analyse principale de cette étude de phase III¹⁰ a été détaillée dans l'avis du collège de la HAS du 13/01/2016 relatif à l'inscription de OPDIVO. Les données présentées pour cette réévaluation correspondent à une analyse descriptive des patients traités par ipilimumab dans le cadre de la phase d'extension de cette étude de phase III.

Dans l'étude de phase III, 210 patients ont reçu du nivolumab pour le traitement de leur mélanome métastatique. Parmi ces 210 patients, 57 ont reçu de l'ipilimumab après progression constatée de la maladie sous nivolumab. Au total, la médiane de survie de ces 57 patients (depuis la randomisation de l'étude de phase III) a été de 16,62 mois (IC95% = [12,68 ; NE]).

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues du RCP

Les événements indésirables survenant fréquemment (>1%) lors d'un traitement par YERVOY d'après le RCP sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Douleur tumorale
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie, lymphopénie
Affections endocriniennes	Hypopituitarisme (y compris hypophysite), hypothyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit, déshydratation, hypokaliémie
Affections psychiatriques	Etat confusionnel
Affections du système nerveux	Neuropathie sensitive périphérique, sensation vertigineuse, céphalées, léthargie
Affections oculaires	Vision trouble, douleur oculaire
Affections vasculaires	Hypotension, flush, bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée, toux
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, vomissement, nausée, hémorragie gastro-intestinale, colite, constipation, reflux gastro-œsophagien, douleur abdominale, inflammation des muqueuses
Affections hépato-biliaires	Anomalies de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash, prurit, dermatite, érythème, vitiligo, urticaire, eczéma, alopecie, sueurs nocturnes, peau sèche
Affections musculosquelettiques et systémiques	Arthralgie, myalgie, douleur musculosquelettique, spasmes musculaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, réaction au site d'injection, fièvre, frissons, asthénie, œdème, douleur, état grippal
Investigations	Augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux d'ASAT, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, augmentation de la bilirubinémie, diminution du poids

9.2.2 Données issues du PSUR

Le nombre de patients exposés à l'ipilimumab en post-commercialisation au cours de la période du 25/03/2015 au 24/03/2016 est estimé à 8 959 patients.

Au cours de la période considérée, le dernier PSUR rapporte :

- 1 913 effets indésirables graves et 949 effets indésirables non graves spontanés
- 3246 effets indésirables graves issus de sources sollicitées telles que les études de marché ou autres études non interventionnelles post-marketing

¹⁰ Robert C et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 2015; 372: 320-30.

L'analyse des signaux a conduit à la mise à jour des documents de référence afin d'y ajouter les risques de nécrolyses épidermiques toxiques fatals et de syndrome de Vogt-koyanagiharada.

9.2.3 Données issues du PGR

Risques importants identifiés	Événements gastrointestinaux d'origine immunologique (ex. diarrhées, colites, perforation gastrointestinale) Événements hépatiques d'origine immunologique (ex. hépatites) Événements cutanés d'origine immunologique (ex. rash, prurit, nécrolyse épidermique toxique, DRESS)* Événements neurologiques d'origine immunologique (ex. neuropathie) Événements endocriniens d'origine immunologique (ex. hypopituitarisme, hypothyroïdie, insuffisance surrénale) Autres événements d'origine immunologique (ex. pneumopathie inflammatoire, néphrite, myocardite non infectieuse et pancréatite) Réactions sévères au site d'injection
Risques importants potentiels	Immunogénicité Différence d'efficacité chez la femme ≥ 50 ans Réactions cutanées d'hypersensibilité après le changement de traitement d'ipilimumab par vémurafenib ou PD-1/inhibiteur de PDL-1 ou lors d'une association d'ipilimumab avec l'une de ces molécules*
Informations manquantes	Données sur la reproduction et l'allaitement Données pédiatriques Données ethniques Interaction pharmacodynamique potentielle avec des agents immunosuppresseurs systémiques Patients ayant une insuffisance hépatique sévère Patients ayant une insuffisance rénale sévère Patients ayant une maladie autoimmune Données de tolérance à long terme

*** Nouveaux risques important identifiés ou potentiels depuis la précédente évaluation de YERVOY par la commission de la Transparence.**

09.3 Données d'utilisation/de prescription

9.3.1 Données observationnelles

9.3.1.1 Etude post-inscription

A la demande du CEPS, le laboratoire a mis en place en 2013 une étude post-inscription dont l'objectif était de collecter des données sur la survie, la tolérance et la qualité de vie des patients traités par ipilimumab en condition réelle d'utilisation. Cette étude post-inscription a été réalisée à partir des données de la cohorte MELBASE mise en place à l'initiative de l'INCa.

► Méthodes

MELBASE est une étude de cohorte observationnelle, prospective et non comparative promue par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) dont l'objectif est de collecter des données chez des patients traités pour un mélanome localement avancé ou métastatique dans 26 centres investigateurs français. Cette cohorte a été conçue pour collecter les données d'environ 1000 patients suivis pendant 3 ans.

L'étude post-inscription porte sur les patients ayant débuté un traitement de 1^{ère} ou 2^{ème} ligne et plus par ipilimumab entre le 15/05/2013 et le 01/09/2015. L'extraction des données a été effectuée le 25/11/2015. L'objectif principal de cette étude post-inscription était d'évaluer en situation réelle d'utilisation la survie globale des patients atteints d'un mélanome métastatique ou non résécable, ayant débuté un traitement par ipilimumab en monothérapie.

Les principaux critères d'inclusion de la cohorte MELBASE sont :

- patient âgé de plus de 18 ans,
- atteints d'un mélanome primitif non résécable ou de localement avancé ou métastatique au stade avancé non résécable ou métastatique confirmé histologiquement,

- naïf de traitement systémique pour le stade avancé en dehors d'un traitement adjuvant,
- critère spécifique à cette étude post-inscription : patient présentant une progression de la maladie justifiant l'instauration d'un traitement par ipilimumab en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne et plus à la discrétion du médecin.

► Résultats

Caractéristiques des patients

Un total de 237 patients a été inclus dans cette étude :

- 172 traités par ipilimumab comme 1^{ère} ligne de leur mélanome avancé ou métastatique dont la 1^{ère} dose a été administrée entre le 10/12/2013 et le 13/05/2015 ;
- et 65 traités par ipilimumab comme 2^{ème} ligne et plus de leur mélanome avancé ou métastatique dont la 1^{ère} dose a été administrée entre le 15/05/2013 et le 09/04/2015.

Le suivi médian a été de 9,4 mois (min=0,4 ; max=18,8) chez les patients traités en 1^{ère} ligne et de 14,5 mois (min=0,5 ; max=20,5) chez les patients traités en 2^{ème} ligne et plus.

La majorité des patients de 2^{ème} ligne et plus inclus dans cette étude, avaient été prétraités par un médicament expérimental (essai clinique, n=28), du deticine (n=18) ou un inhibiteur de B-Raf (n=11). Aucun n'avait reçu de traitement par anti-PD1.

L'ensemble des caractéristiques des patients de cette étude sont rapportés dans le tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1 : caractéristique des patients de l'étude post-inscription

	Première ligne N=172	Deuxième ligne et plus N=65
Age (ans)		
Médiane (Q1-Q3)	65 (55-75)	68 (57-73)
Sexe, n (% patients)		
Femmes	62 (36)	30 (46)
Poids, kg		
Moyenne (ET)	75,8 (15,4)	72,3 (17,1)
Ancienneté de la maladie (mois)		
Délai entre le diagnostic de cancer et l'inclusion, médiane (Q1-Q3)	21,6 (8,5-46,0)	26,0 (15,9-59,9)
Délais entre le diagnostic de cancer et la première récurrence, médiane (Q1-Q3)	14,4 (6,7-33,8)	14,8 (4,9-36,7)
Score ECOG, n (% patients)		
0	124 (73)	31 (51)
1	32 (19)	18 (30)
2	12 (7)	11 (18)
3	1 (1)	1 (2)
N manquants	3	4
LDH, N (%)		
>ULN	45 (29)	14 (24)
> 1,5 ULN	16 (10)	4 (7)
N manquants	19	7
Stade AJCC, n (% patients)		
III	26 (15)	2 (3)
IV	146 (85)	63 (97)
Métastases cérébrales, n (% patients)		
Oui	25 (15)	14 (22)
Non	146 (85)	51 (78)
N manquants	1	0
Localisation tumorale, n (% patients)		
Peau	85 (50)	33 (51)
Ganglions	105 (61)	41 (63)
Poumon	80 (47)	36 (55)
Foie	45 (26)	18 (28)
SNC	25 (15)	14 (22)
Autres	74 (43)	21 (32)
Statut B-Raf, n (% patients)		
Sauvage	158 (92)	46 (71)
Muté	10 (6)	19 (29)
Non informatif	4 (2)	0 (0)
Statut NRAS, n (% patients)		
Sauvage	92 (53)	33 (51)

Muté	58 (34)	18 (28)
Non informatif	0 (0)	2 (3)
Non étudié	22 (13)	12 (18)

Durée de traitement

Sur l'ensemble des patients étudiés, le nombre médian de dose de traitement reçu a été de 4 et la médiane de durée de traitement de 9 semaines. La totalité des patients analysés ont arrêté le traitement par ipilimumab durant le suivi, les motifs d'arrêts de traitement principaux ont été : fin de traitement attendu (66% chez les patients traités en 1^{ère} ligne et 62% chez les patients de 2^{ème} ligne et plus), toxicité (13% et 9%) et progression de la maladie (7% et 12%).

Analyse du critère de jugement principal : survie globale

La médiane de survie globale a été de 14,6 mois (IC95% = [11 ; NE]) chez les patients de 1^{ère} ligne et de 8,3 mois (IC95% = [6,1 ; NE]) chez les patients de 2^{ème} ligne et plus.

Au total, 96 patients sont décédés au cours du suivi : 55 parmi les patients traités en 1^{ère} ligne et 32 parmi les patients traités en 2^{ème} ligne et plus. Ces décès étaient liés à la progression maladie dans environ 91% des cas.

Autres critères de jugement

- la médiane de survie sans progression a été de 3,2 mois (IC95% = [2,9 ; 3,5]) chez les patients de 1^{ère} ligne et de 2,8 mois (IC95% = [2,5 ; 3,4]) chez les patients de 2^{ème} ligne et plus ;
- parmi les patients évaluable traités en 1^{ère} ligne (n=159/172), 21% (n=33) ont eu une réponse globale au traitement (réponse complète ou partielle) ;
- parmi les patients évaluable traités en 2^{ème} ligne et plus (n=56/65), 11% (n=6) ont eu une réponse globale au traitement.

Qualité de vie

La qualité de vie a été analysée via le questionnaire FACT-M spécifique au mélanome et le questionnaire générique EQ-5D-3L. En raison du nombre trop important de données manquantes, ces données de qualité de vie ne sont pas interprétables (moins d'un tiers des patients évaluable à 3 mois, presque aucun à 6 mois).

9.3.1.2 Autres données observationnelles

► Etude IMAGE (non publiée)

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective et non comparative réalisée à la demande de l'EMA dans le cadre du PGR de YERVOY. Les données présentées dans cette réévaluation correspondent au 5^{ème} rapport intermédiaire de cette étude avec une extraction des données réalisée le 24/03/2016.

L'objectif principal de cette étude était de décrire la tolérance de l'ipilimumab en conditions réelles de soins (incidence et prise en charge des événements indésirables). Parmi les objectifs secondaires, il était prévu d'analyser la survie globale des patients mais ces données ne sont pas disponibles dans cette 5^{ème} analyse intermédiaire.

A cette date, 1 153 patients ont été inclus dans l'étude IMAGE, âgés de 62 ans en moyenne. La majorité des patients étaient atteints d'un mélanome de stade IV (97 %) sans métastases cérébrales symptomatiques (71 %) et avaient déjà reçu un traitement pour leur maladie avancée (78 %).

Environ 61 % des patients ont eu au moins un événement indésirable (EI) lié au traitement et 24 % au moins un EI de grades ≥ 3 lié au traitement. La majorité des EI ont concerné des affections gastro-intestinales (35 %), des affections de la peau et du tissu sous-cutané (23 %), des troubles généraux au site d'administration (20 %) et des affections du système nerveux (11 %). Environ 46 % des patients ont présenté un EI d'ordre immunologique et 18 % un EI d'ordre immunologique de

grades ≥ 3 . Le décès de 22 patients a été imputé à un EI, dont 9 correspondant à un EI d'ordre immunologique.

► Etude CA184332 et CA184338 (non publiées)

Il s'agit de deux études de cohortes rétrospectives dont l'objectif commun était de collecter des données de patients traités en 1^{ère} ligne par ipilimumab aux Etats-Unis entre le 01/04/2011 et le 30/09/2012. Les données intermédiaires de ces études ont déjà été analysées par la Commission dans son avis du 19/11/2014. Les données rapportées dans cette réévaluation correspondent à l'analyse finale de ces études.

Etude CA184-332

Les données collectées sont celles des patients suivis dans les centres d'oncologie affiliés au réseau US Oncology Comprehensive Strategic Alliance, utilisant le système médical électronique iKnowMed. Au total, 157 patients entre le 1/04/2011 et le 30/09/2012 ont été inclus dans cette étude. L'âge moyen des patients était de 64 ans. Parmi les patients testés pour la mutation B-RAF (n=118/157), 17,8% (n=21) avaient une tumeur B-RAF mutée. La majorité des patients (80,8%, n=127) avait un indice de performance ECOG de 0 ou 1.

Au moment de l'analyse finale, le taux de survie globale a été de 46,7% IC95% = [38,1 ; 54,9] à 1 an et de 38,8% (IC95% = [29,5 ; 46,9]) à 18 mois. La médiane de survie observée a été de 11,5 mois, IC95% = [8,9 ; 16,6].

Etude CA184-338

Les données collectées sont celles des patients suivis dans les centres affiliés au Cytokine Working Group. Au total, 273 patients ont été inclus entre le 01/04/2011 et le 30/09/2012. L'âge moyen des patients était de 62,7 ans. Parmi les patients testés pour la mutation B-RAF (n=231/273), 21,6% (n=50) avaient une tumeur B-RAF mutée. La majorité des patients (80,6%, n=220) avait un indice de performance ECOG de 0 ou 1.

Au moment de l'analyse finale, le taux de survie globale a été de 59,2 % IC95% = [53,0 ; 64,8] à 1 an et de 44,7% (IC95% = [37,7 ; 51,4]) à 18 mois. La médiane de survie observée a été de 14,5 mois, IC95% = [12,9 ; 18,7].

► Etude CA184045 (non publiée)

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective dont l'objectif était de collecter des données chez des patients traités par ipilimumab pour leur mélanome localement avancé ou métastatique, ayant déjà reçu un traitement au préalable, dans le cadre d'un programme d'accès compassionnel mis en place aux Etats-Unis, au Canada, en Argentine et au Brésil. Certains patients ont été initialement traités à la dose de 10 mg/kg dans le cadre des essais cliniques de YERVOY.

L'analyse intermédiaire de cette étude, débutée en 2007, a été détaillée dans l'avis de réévaluation du 6/11/2013. Les données présentées dans cette réévaluation correspondent à l'analyse finale de cette cohorte (extraction au 15/01/2015).

Survie globale

En date de cette dernière analyse, 2 751 patients avaient été inclus dans cette étude. Le taux de survie a été de 21 % (IC95% = [20 ; 23]) à 2 ans et de 15% (IC95% = [14 ; 17]) à 3 ans. Au total, la médiane de survie globale a été de 7,8 mois (IC95% = [7,3 ; 8,3]).

Tolérance

Environ 68 % des patients ont présenté au moins un EI lié au traitement, 14,1 % un EI de grades 3-4 lié au traitement et 7,1 % un EI grave lié au traitement. Les EI d'ordre immunologique ont été fréquents : 54 % des patients ont eu au moins un EI immunologique et 8,1 % un EI immunologique grave. Environ 20,2 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'un EI et 16 patients sont décédés en raison d'un EI.

09.4 Résumé & discussion

Dans le cadre de cette réévaluation, aucune nouvelle étude randomisée n'a été fournie par le laboratoire. Pour rappel, les deux études pivots de YERVOY dans le traitement du mélanome avancé déjà analysées par la Commission sont :

- une étude, randomisée double aveugle, ayant comparé l'ipilimumab en association et par rapport au gp100 un vaccin peptidique expérimental sans AMM et non disponible sur le marché français chez des patients prétraités pour leur maladie avancée,
- et une étude randomisée, double aveugle, ayant comparé l'ipilimumab à 10 mg/kg en association à la dacarbazine versus la dacarbazine seule chez des patients naïfs de traitement. Cette étude n'avait pas été retenue par la Commission dans son avis du 19/11/2014 car l'ipilimumab a été étudié à la dose de 10 mg/lg non retenue à l'AMM dans le cadre d'une association à la dacarbazine non retenue à l'AMM.

Depuis, l'ipilimumab a été utilisé comme traitement comparateur des études pivots des spécialités OPDIVO (nivolumab) et KEYTRUDA (pembrolizumab) (cf. avis du Collège de la HAS du 16/01/2016 et du 16/03/2016). Dans ces deux études, l'efficacité de l'ipilimumab en termes de survie globale et de survie sans progression a été inférieure à celles du nivolumab³ ou du pembrolizumab⁴ chez les patients naïfs de traitement. La monothérapie par ipilimumab n'est donc plus recommandée en 1^{ère} ligne de traitement des patients B-RAF non muté ou en 2^{ème} ligne de traitement des patients B-RAF muté.

Seules les données descriptives de 57 patients issus de la phase d'extension de l'étude pivot d'OPDIVO documentent l'efficacité de l'ipilimumab en tant que traitement de 2^{ème} ligne après échec d'une monothérapie par anti-PD1. La médiane de survie (depuis la randomisation de l'étude de phase III) de ces 57 patients a été de 16,62 mois (IC95% = [12,68 ; NE]). Ces données exploratoires, non comparatives et concernant un effectif très limité de patients ne permettent pas la quantification de l'effet d'un traitement par ipilimumab après échec d'un anti-PD1.

Les autres données déposées par le laboratoire pour cette réévaluation correspondent à des études de suivis ou à des études observationnelles mais qui sont aujourd'hui obsolètes puisque ayant été réalisées avant l'arrivée des nouveaux traitements du mélanome (thérapies ciblées ou immunothérapie anti PD1). Elles ne reflètent donc plus la séquence de traitement et la prise en charge actuelle des patients

Concernant la tolérance, les principaux risques importants identifiés au PGR restent la toxicité gastro-intestinale et la toxicité immunologique.

En l'absence de données d'efficacité ou de tolérance au stade où l'ipilimumab est désormais susceptible d'être utilisé, il n'est pas attendu d'impact de YERVOY sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie des patients atteints d'un mélanome avancé.

En conséquence, YERVOY n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical insuffisamment couvert identifié.

09.5 Programme d'études

Description	Fin prévisionnelle de l'étude
Etude 3mg vs. 10 mg (CA184169) : Etude comparative, randomisée visant à évaluer l'efficacité en terme de survie et la sécurité des posologies d'ipilimumab 3mg/kg versus 10 mg/kg dans le traitement du mélanome avancé.	Rapport final de l'étude : 4 ^{ème} trimestre 2017
Etude IMAGE (A Multi-National, Prospective, Observational Study in Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma) (CA184143) : Etude internationale, prospective, observationnelle chez les patients traités par ipilimumab atteints de mélanome non résectable ou métastatique	Rapport final de l'étude : 2018

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 non d'une mutation B-RAF de la tumeur^{11 12} :

- en l'absence de mutation B-RAF (B-RAF sauvage), le nivolumab (OPDIVO) ou le pembrolizumab (KEYTRUDA) sont recommandés en 1^{ère} ligne de traitement. L'association de l'ipilimumab au nivolumab est une option dans un sous-groupe restreint¹³. En 2^{ème} ligne de traitement, l'ipilimumab (YERVOY) représente une option thérapeutique bien qu'il n'existe pas de données sur l'efficacité des anti-CTL4 (ipilimumab) après progression sous anti-PD1. En cas d'échappement, la chimiothérapie dont la dacarbazine se discute en troisième ligne. Selon les caractéristiques du patient et les toxicités apparues sous immunothérapie, l'utilisation de la dacarbazine peut également se discuter dès la seconde ligne en alternative à l'ipilimumab.
- en cas de mutation B-RAF, le traitement de première ligne repose sur une bithérapie ciblée (association d'un inhibiteur de B-RAF et d'un anti-MEK) : daB-RAFenib (TAFINLAR) associé à trametinib (MEKINIST) ou vemurafenib (ZELBORAF) associé à cobimetinib (COTELLIC). Dans certains cas, l'utilisation d'une immunothérapie par anti PD-1 pourrait être proposée. En 2^{ème} ligne de traitement, après échec de la bithérapie ciblée, l'utilisation d'un anti PD1, le nivolumab (OPDIVO) ou bien le pembrolizumab (KEYTRUDA), sont recommandés. En troisième ligne, l'ipilimumab peut être proposé. Une chimiothérapie, dont la dacarbazine, se discute en quatrième ligne de traitement. Selon les caractéristiques du patient et les toxicités apparues sous immunothérapie, l'utilisation de la dacarbazine peut également se discuter en troisième ligne en alternative à l'ipilimumab.

Place de YERVOY dans la stratégie thérapeutique :

Depuis l'arrivée de l'immunothérapie et des thérapies dites ciblées, la monothérapie par YERVOY n'a plus de place dans le traitement de première ligne du mélanome au stade avancé quel que soit le statut B-RAF de la tumeur ou en 2^{ème} ligne chez les patients B-RAF mutés.

La monothérapie par YERVOY reste toutefois un traitement de :

- **2^{ème} ligne et plus en l'absence de mutation B-RAF ;**
- **3^{ème} ligne et plus en présence de mutation B-RAF.**

En fonction du profil du patient (état général, comorbidités, taux de LDH, toxicités liées aux lignes antérieures de traitement etc) les alternatives de la monothérapie par YERVOY sont la chimiothérapie et les soins de support.

¹¹ NCCN National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Melanoma

¹² R Dummer et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26 (suppl 5): v126-v132

¹³ Cette option ne peut être proposée que dans le cadre d'une RCP à une population sélectionnée atteinte d'un mélanome au stade avancé : patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté et ne présentant pas de métastase cérébrale active, cf. avis de la commission de la Transparence relatif à OPDIVO en date du 3 mai 2017.

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

011.1 Service Médical Rendu

11.1.1 Chez les patients naïfs de traitement (1^{ère} ligne)

► 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 à visée curative.
► Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
► Il existe des alternatives thérapeutiques.
► Depuis l'arrivée de l'immunothérapie et des thérapies dites ciblées, la Commission considère que la monothérapie par YERVOY n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients atteints d'un mélanome avancé naïfs de traitement.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité du mélanome avancé (non résécable ou métastatique),
- sa prévalence estimée à 3 208 patients en France,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse de l'ipilimumab au besoin médical identifié (absence d'impact sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie),

YERVOY n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par YERVOY en monothérapie dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients naïfs de traitement (quel que soit le statut B-RAF de la tumeur).

11.1.2 Chez les patients ayant déjà reçu un traitement (2^{ème} ligne et plus)

► 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 à visée curative.
► Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
► Il existe des alternatives thérapeutiques.
► Depuis l'arrivée de l'immunothérapie et des thérapies dites ciblées, la Commission considère que la spécialité YERVOY n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de 2^{ème} ligne du mélanome avancé porteur de la mutation B-RAF. La monothérapie par YERVOY reste un traitement de 2^{ème} ligne et plus en l'absence de mutation B-RAF et de 3^{ème} ligne et plus en présence de la mutation B-RAF.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité du mélanome avancé (non résécable ou métastatique),
- sa prévalence estimée à 3 208 patients en France,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse de l'ipilimumab au besoin médical identifié (absence d'impact sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie),

YERVOY n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par YERVOY en monothérapie dans le traitement du mélanome avancé est :

- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale en 2^{ème} ligne en présence de la mutation B-RAF,
- important en 2^{ème} ligne et plus en l'absence de mutation B-RAF et en 3^{ème} ligne et plus en présence de la mutation B-RAF.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

11.2.1 Chez les patients naïfs de traitement (1^{ère} ligne)

Sans objet.

11.2.2 Chez les patients ayant déjà reçu un traitement (2^{ème} ligne et plus)

11.2.2.1 Traitement de 2^{ème} ligne du mélanome avancé en présence de la mutation B-RAF

Sans objet.

11.2.2.2 Traitement de 2^{ème} ligne et plus du mélanome avancé en l'absence de la mutation B-RAF et de 3^{ème} ligne et plus en présence de la mutation B-RAF

Prenant en compte l'absence de données méthodologiquement recevables documentant l'efficacité et la tolérance de YERVOY dans les situations où il est désormais utilisé (2^{ème} ligne thérapeutique et plus en l'absence de mutation B-RAF et 3^{ème} ligne et plus en présence de mutation B-RAF), la Commission considère que YERVOY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de ces patients qui comporte la chimiothérapie et les soins de supports.

011.3 Population cible

La population cible de YERVOY est celle des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique traités dans le cadre d'une 2^{ème} ligne thérapeutique en l'absence de mutation B-RAF ou de 3^{ème} ligne thérapeutique en présence d'une mutation B-RAF.

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)¹⁴. 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 patients¹⁵.

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 résecable), 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).

En prenant en compte les avis d'experts et les données suivantes :

¹⁴ ETUDE COLLABORATIVE FRANCIM, Hospices Civils de Lyon, InVERSUS, 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

¹⁵ Avis de la commission de la Transparence de YERVOY (ipilimumab) en date du 19 décembre 2014

- en l'absence de mutation B-RAF (62%¹⁶ des cas soit 1 984 patients),
- environ 60% des patients traités en 1^{ère} ligne par antiPD1 vont progresser et sont susceptibles de recevoir un traitement de 2^{ème} ligne par ipilimumab, soit 1 190 patients,
- en présence de mutation B-RAF (38%¹⁶ des cas soit 1 216 patients) :
 - o environ 40% des patients traités en 1^{ère} ligne par antiB-RAF/antiMEK vont progresser et sont susceptibles de recevoir un traitement de 2^{ème} ligne, soit 486 patients,
 - o et environ 60% des patients traités en 2^{ème} ligne par antiPD1 vont progresser et sont susceptibles de recevoir un traitement par ipilimumab, soit 290 patients.

Au total, la population cible de YERVOY est au maximum de 1 500 patients.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de YERVOY sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en monothérapie pour le traitement du mélanome avancé en 2^{ème} ligne et plus en l'absence de mutation B-RAF et en 3^{ème} ligne et plus en présence de la mutation B-RAF et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de YERVOY sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en monothérapie pour le traitement du mélanome avancé :

- chez les patients naïfs de traitement (quel que soit le statut B-RAF de la tumeur),
- et en 2^{ème} ligne du mélanome avancé en présence de la mutation B-RAF.

¹⁶ INCa. Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2013. Novembre 2014.