

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
3 mai 2017

Dates d'examen par la Commission : 7 décembre 2016 et 19 avril 2017

nivolumab

OPDIVO 10 mg/ml

Boîte de un flacon de 4 ml (CIP : 34009 550 057 9 7)

Boîte de un flacon de 10 ml (CIP : 34009 550 058 0 3)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

Code ATC (2016)	L01XC17 (antinéoplasique, anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). »

SMR	Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par l'association OPDIVO plus ipilimumab est : - important uniquement en 1^{ere} 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 pour une prise en charge par la solidarité nationale.
ISP	L'association OPDIVO plus ipilimumab n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique (Cf. chapitre 8.3).
ASMR	En prenant en compte à la fois : - 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), la Commission considère que l'association OPDIVO plus ipilimumab n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome avancé dans la population définie dans le SMR.
Place dans la stratégie thérapeutique	Au regard des données de l'étude pivot (démonstration d'une supériorité établie versus une monothérapie par ipilimumab et un surcroît de toxicité notamment un arrêt de traitement pour événements indésirables chez environ un patients sur deux), l'association nivolumab plus ipilimumab est considérée comme une option thérapeutique en première ligne, qui 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.
Recommandations de la Commission	La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'OPDIVO en association à l'ipilimumab sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement : - dans la population suivante : en 1^{ere} ligne de traitement du mélanome au stade avancé chez des patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté et qui ne présentent pas de métastase cérébrale active, et - avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	19/06/2015 : AMM initiale dans le mélanome en monothérapie 20/07/2015 : extension d'indication dans le cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure 04/04/2016 : extensions d'indications dans le CBNPC de type non épidermoïde ainsi que dans le cancer du rein métastatique (faisant l'objet d'avis séparés). 11/05/2016 : extension d'indication dans le mélanome en association à l'ipilimumab (objet de la présente évaluation) 21/11/2016 : extension d'indication dans le lymphome de Hodgkin 28/04/2017 : extension d'indication dans le cancer des voies aéro-digestives supérieures « tête et cou »
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	2016 L Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC17 nivolumab

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité OPDIVO (nivolumab) 10 mg/ml dans une nouvelle indication en association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (boîtes de 1 flacon de 4 ml et de 10 ml). Cette demande a été examinée la première fois en décembre 2016 et lors de cette séance l'ANSM a informé la CT d'une procédure de réévaluation qui était en cours initiée par le PRAC (The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) à l'EMA portant sur le profil de tolérance de cette association. De ce fait, la CT a alors décidé de suspendre l'instruction du dossier dans l'attente des conclusions de l'EMA.

Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G4, qui se lie au récepteur PD-1 (programmed death-1) et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2. Le récepteur PD-1 est un régulateur négatif de l'activité des cellules T. Il est impliqué dans le contrôle de la réponse immunitaire des cellules T. La liaison du PD-1 avec les ligands PD-L1 et PD-L2, qui sont exprimés sur les cellules présentatrices de l'antigène et peuvent être exprimés par les cellules tumorales ou par d'autres cellules du micro-environnement tumoral, entraîne une inhibition de la prolifération des cellules T et de la sécrétion de cytokines. Nivolumab potentialise les réponses des cellules T, incluant les réponses antitumorales, par un blocage de la liaison de PD-1 aux ligands PD-L1 et PD-L2.

A noter qu'OPDIVO dispose déjà d'une AMM en monothérapie dans le traitement du mélanome au stade avancé (Avis du collège de la HAS du 13 janvier 2016, SMR important, ASMR III).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Mélanome

OPDIVO est indiqué en monothérapie ou **en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).**

Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC)

OPDIVO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.

Carcinome à Cellules Rénales (CCR)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.

Lymphome de Hodgkin classique (LHc)

OPDIVO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.

Cancer épidermoïde de la tête et du cou

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine ».

La dernière indication « cancer épidermoïde de la tête et du cou » n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la CT.

04 POSOLOGIE

« Le schéma d'administration de l'association nivolumab + ipilimumab n'est pas équivalent aux posologies additionnelles d'ipilimumab en monothérapie et de nivolumab en monothérapie.

OPDIVO en monothérapie

La dose recommandée d'OPDIVO est de 3 mg/kg de nivolumab, administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes, toutes les 2 semaines.

OPDIVO en association à l'ipilimumab

La dose recommandée est de 1 mg/kg de nivolumab, administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes, toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses en association avec 3 mg/kg d'ipilimumab administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes.

Ceci est ensuite suivi par une seconde phase durant laquelle 3 mg/kg de nivolumab est administré en perfusion intraveineuse de 60 minutes, toutes les 2 semaines.

Le traitement par OPDIVO, que ce soit en monothérapie ou en association à l'ipilimumab, doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

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

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

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

- **En l'absence de mutation B-RAF** et selon les recommandations de l'ESMO³ et du NCCN⁴, le nivolumab (OPDIVO) ou le pembrolizumab (KEYTRUDA) sont l'option préférentielle pour la première ligne de traitement. La place de la chirurgie de la métastase, de la radiothérapie complémentaire ou de la radio chirurgie doit être discutée.

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

- **En cas de mutation B-RAF**, le choix du traitement en première intention passe par une thérapie ciblée représentée aujourd'hui par le vemurafenib (ZELBORAF) ou le dabrafenib (TAFINLAR) en association à un antiMEK (trametinib ou cobimetinib.). La place du nivolumab et du pembrolizumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue³ et notamment le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en première ligne.

En deuxième ligne de traitement, le nivolumab ou le pembrolizumab sont recommandés^{3,4}.

Les thérapies du mélanome sont en constante évolution ces dernière années, néanmoins il existe toujours un besoin thérapeutique pour de nouveaux médicaments qui doivent être soumis à divers objectifs : augmentation de la survie globale, amélioration de la tolérance, de la qualité de vie des patients. De ce fait, le besoin thérapeutique 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 Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26:126-32

⁴ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.Melanoma. Version 3.2015

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Conformément aux critères d'inclusions de l'étude pivot de OPDIVO dans cette extension d'indication (patients atteints d'un mélanome au stade avancé, non prétraités), les médicaments présentés ci-dessous sont ceux indiqués en première ligne de traitement.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Classe pharmaco- thérapeutique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
ZELBORAF (vemurafenib) <i>Roche</i>	Inhibiteurs des protéines kinases B-RAF	En monothérapie : patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600	03/10/ 2012	Important	ASMR modérée (niveau III) dans la stratégie de traitement du mélanome non résecable ou métastatique et porteur d'une mutation B-RAF V 600	Oui
TAFINLAR (dabrafenib) <i>Novartis Pharma</i>		En monothérapie : patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600	07/05/ 2014	Important	ASMR V dans la prise en charge actuelle du mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600	Oui
OPDIVO (nivolumab) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Anticorps monoclonal Anti-PD-1	Indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique)	13/01/ 2016	Important	Compte tenu des données disponibles, le collège considère qu'OPDIVO apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).	Oui
KEYTRUDA (pembrolizumab) <i>MSD</i>	Anticorps monoclonal Anti-PD-1	Indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique)	16/03/ 2016	Important	Compte tenu des données disponibles, le collège considère que KEYTRUDA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique). -	Oui

MEKINIST (tramétinib) Novartis Pharma	Inhibiteur de PK-Mek	Traitement en monothérapie ou en association au dabrafénib des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAFV600. Le tramétinib en monothérapie n'a pas démontré d'activité clinique chez les patients dont la maladie a progressé au cours d'un traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF.	20/01/2016	Important	ASMR modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du mélanome non résecable ou métastatique ayant une mutation B-RAF V600.	Oui
COTELLIC (cobimetinib) Roche		Traitement en association au vémurafenib des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAFV600	16/03/2016	Important	ASMR modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique du mélanome non résecable ou métastatique muté BRAF V600.	Oui

A titre d'information, les spécialités DETICENE (dacarbazine), MUPHORAN (fotémustine), BICNU (carmustine), BELUSTINE (lomustine) ont une AMM dans l'indication « mélanomes malins » mais ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents en première ligne de traitement.

YERVOY a l'AMM dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique), toutefois la Commission a considéré que la monothérapie par ipilimumab n'a plus de place chez les patients naïfs de traitement (SMR insuffisant cf. avis du 17/05/2017). Par conséquent, YERVOY n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

06.2 Autres technologies de santé

Néant

Conclusion

En première ligne de traitement, les comparateurs les plus cliniquement pertinents sont :

- en l'absence de mutation BRAF : nivolumab (OPDIVO) ou le pembrolizumab (KEYTRUDA)
- en présence de mutation BRAF :
 - association de vémurafénib (ZELBORAF) ou de dabrafénib (TAFINLAR) en monothérapie (+ antiMEK)
 - monothérapie par nivolumab (OPDIVO) ou par pembrolizumab (KEYTRUDA)

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Mélanome – OPDIVO en association à l'ipilimumab :

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/Évaluation en cours	Périmètres (indications) et conditions particulières
États-Unis	Oui	Indication de l'AMM
Allemagne	Oui	Indication de l'AMM
Angleterre	Oui	Indication de l'AMM
Autriche	Oui	Indication de l'AMM
Belgique	En cours	-
Danemark	Oui	Indication de l'AMM
Espagne	En cours	-
Finlande	Oui	Indication de l'AMM
Italie	En cours	-
Luxembourg	Oui	Indication de l'AMM
Norvège	En cours	-
Pays-Bas	En cours	-
Portugal	En cours	-
Suède	En cours	-
Suisse	Oui	Indication de l'AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données d'efficacité et de tolérance de l'association OPDIVO / ipilimumab sont issues de deux études comparatives, en première ligne de traitement, qui seront analysées dans ce document :

- l'étude CA209067⁵ pivot de phase III, randomisée, en double aveugle ayant comparé chacun des deux groupes nivolumab en monothérapie, l'association nivolumab + ipilimumab au groupe ipilimumab en monothérapie chez des patients mutés ou non mutés B-RAF. Cette étude a déjà été présentée dans le dossier précédemment soumis à la Commission de la Transparence dans l'indication OPDIVO en monothérapie⁶.
- l'étude CA209069⁷ de phase II de supériorité, randomisée, en double aveugle, comparant l'efficacité et la tolérance de nivolumab associé à l'ipilimumab versus l'ipilimumab seul chez des patients naïfs de traitement.

Le dossier cite également une étude clinique d'escalade de doses (CA209004) réalisée chez des patients naïfs de traitement ou lourdement prétraités atteints de mélanome avancé non résécable ou métastatique. Compte tenu de son objectif et du profil hétérogène des patients, cette étude ne sera pas retenue.

⁵ Larkin et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med. 373(1), 23-24.

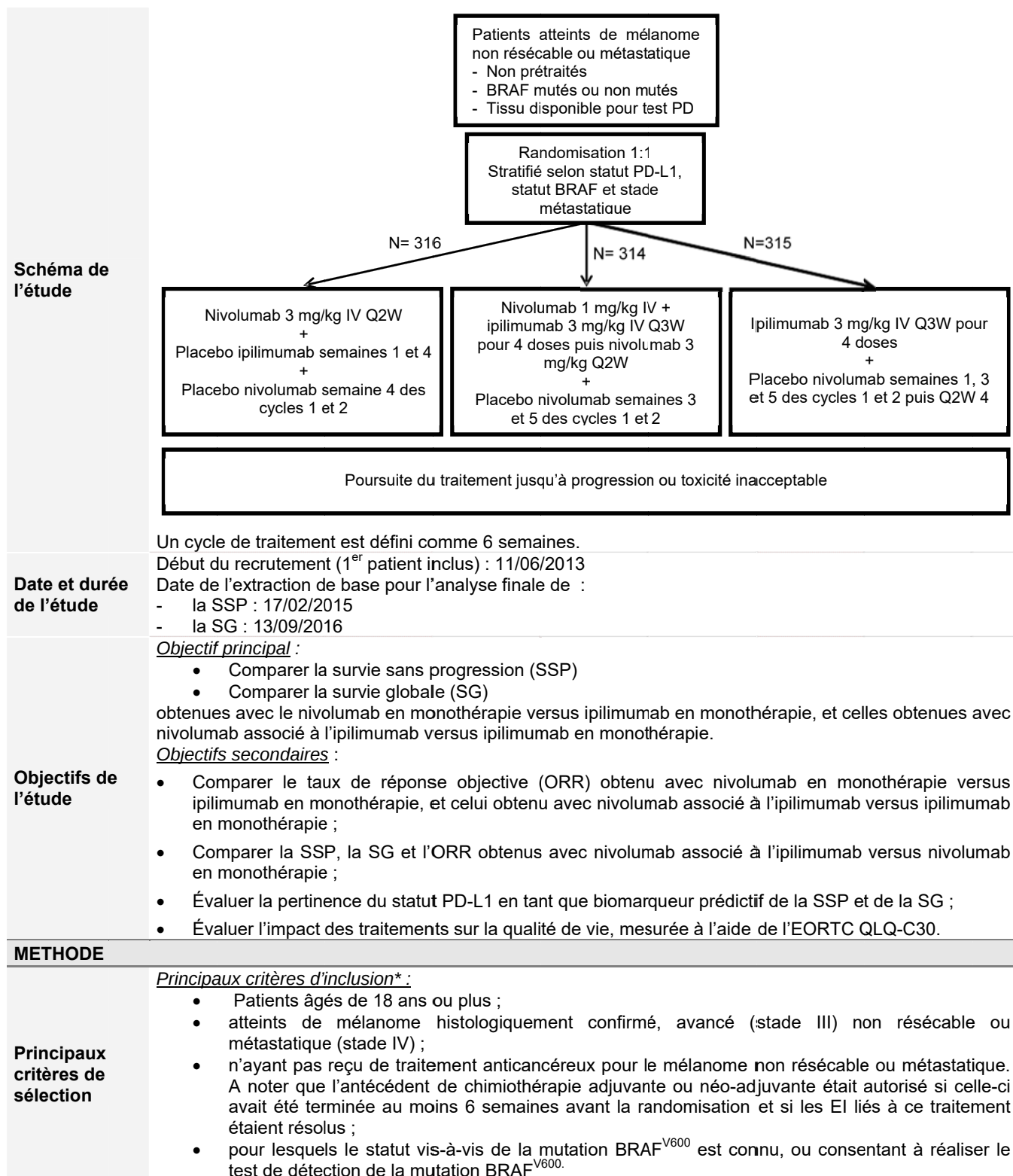
⁶ Avis du Collège de la HAS sur OPDIVO dans le mélanome en date du 13 janvier 2016

⁷ Postow MA, Chesney J, Pavlick AC et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med. 2015, 21;372(21):2006-17

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude pivot CA209067

Etude de phase III, randomisée, en double aveugle ayant comparé l'efficacité et la tolérance, en première ligne de traitement, du nivolumab en monothérapie versus ipilimumab en monothérapie ainsi que la comparaison de **l'association nivolumab + ipilimumab versus ipilimumab en monothérapie**, chez des patients adultes ayant un mélanome non résecable ou métastatique avec ou sans mutation B-RAF.



	<u>Principaux critères de non inclusion*</u> • Patients présentant des métastases cérébrales ou leptoméningées ; • présentant un mélanome oculaire ; • avec des antécédents de cancer actif au cours des 3 années précédant l'inclusion, à l'exception des cancers locaux curables et apparemment guéris ; • présentant une maladie auto-immune active ou une maladie nécessitant un traitement systémique par glucocorticoïdes ou par immunosuppresseurs au cours des 14 jours précédant l'initiation ; • avec des antécédents de traitement par anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, ou anti-CTLA-4.
Cadre et lieu de l'étude	137 centres dans 21 pays : Australie, Autriche, Belgique, Canada, République Tchèque, Danemark, Finlande, France (6 centres ; 64 patients soit 7% des patients de l'étude), Allemagne, Irlande, Israël, Italie, Pays-Bas, Nouvelle Zélande, Norvège, Pologne, Espagne, Suède, Suisse, Angleterre, Etats-Unis.
Traitements étudiés	Les patients pouvaient recevoir : • <u>Groupe A</u> : un traitement par nivolumab à la dose de 3 mg/kg, administré en perfusion IV toutes les 2 semaines. A noter que ces patients recevaient également un placebo d'ipilimumab aux semaines 1 et 4 ainsi qu'un placebo de nivolumab à la semaine 4 des cycles 1 et 2 ; • <u>Groupe B</u> : un traitement par nivolumab 1 mg/kg associé à l'ipilimumab à la dose de 3 mg/kg, administrés en perfusion IV toutes les 3 semaines. Après avoir reçu 4 doses de traitements, les patients de ce groupe recevaient alors le nivolumab à la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines. A noter que ces patients recevaient également un placebo de nivolumab aux semaines 3 et 5 des cycles 1 et 2 ; • <u>Groupe C</u> : un traitement par ipilimumab à la dose de 3 mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à avoir reçu un total de 4 doses. A noter que ces patients recevaient également un placebo de nivolumab aux semaines 1, 3, 4 et 5 des cycles 1 et 2 puis toutes les 2 semaines. Aucun ajustement de posologie n'était permis dans les 3 groupes de traitement.
Critères de jugement principaux	La réponse au traitement était évaluée par l'investigateur par scanner/IRM selon les critères RECIST version 1.1. Les co-critères de jugement principaux étaient : • la survie sans progression (SSP), définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues) ; • la survie globale (SG) définie par le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues).
Principaux critères de jugement secondaires	• le taux de réponse objective (ORR), défini par la proportion de patients obtenant une réponse complète ou partielle au cours du traitement ; • la survie globale (SG), la survie sans progression (SSP), le taux de réponse objective (ORR) en fonction de l'expression du PD-L1 ; • la variation moyenne des scores de santé globale/qualité de vie du questionnaire EORTC QLQ-C30.
Critères de jugement exploratoires	• la durée de la réponse (DOR), mesurée à partir de la date d'obtention d'une réponse complète ou partielle, jusqu'à la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues) ; • le délai d'obtention de la réponse (TTR), mesuré entre la date de randomisation et la date d'obtention d'une réponse complète ou partielle ; • l'évolution de la qualité de vie mesurée par le score EQ-5D ; • la tolérance évaluée par la fréquence des événements indésirables (EI), des EI graves (EIG), des arrêts de traitement suite à un EI, des interruptions temporaires de traitement suite à un EI, des EI d'intérêt, des décès et des anomalies biologiques.
Taille de l'échantillon	<u>Calcul du nombre de sujets nécessaire :</u> Le nombre de sujets nécessaires a été calculé de façon à prendre en compte les co-critères de jugement principaux (SSP et SG) avec une allocation alpha de 0,01 pour la SSP et de 0,04 pour la SG. En considérant, l'inclusion d'environ 915 patients dans l'étude : • le nombre d'événements projeté à 9 mois de suivi concernant la SSP conduit à une puissance de 83% pour détecter un HR de 0,71 avec une erreur bilatérale de type I de 0,005. Un niveau de significativité α de 0,005 (bilatéral) attribué à chaque comparaison sur le critère de SSP, a été déterminé en utilisant une correction de Bonferroni afin de garantir un niveau de significativité α de 1% et ainsi éviter l'inflation du risque α. • le nombre d'événements projeté à 28 mois de suivi concernant la SG conduit à une puissance de 99% pour détecter un HR de 0,65 avec une erreur bilatérale de type I de 0,02.
Méthode de randomisation	Les patients qui remplissaient à la fois les critères d'inclusion et de non-inclusion ont été randomisés et assignés à l'un des groupes à l'aide de l' <i>Interactive Voice Response System</i> (IVRS) selon un ratio 1:1:1. La randomisation a été stratifiée en fonction du statut PD-L1, du statut BRAF (mutés ou non mutés BRAF) et du stade métastatique (M0/M1a/M1b ou M1c).
Méthode d'analyse des résultats	Analyse des critères de jugement d'efficacité : <u>Population d'analyse :</u> Les analyses principales des critères de jugement d'efficacité ont été réalisées sur l'ensemble des patients randomisés.

Méthode de gestion des données manquantes et des échecs de traitement

En cas d'absence de résultats de scanner ou d'IRM pour une évaluation donnée, le patient était jugé comme « non évaluable » à cette date.

Méthode d'analyse statistique pour les critères primaires :

La comparaison entre les groupes nivolumab versus ipilimumab et nivolumab + ipilimumab versus ipilimumab sur les co-critères de jugement principaux (SG et SSP) a été réalisée en utilisant un test logrank bilatéral ajusté en fonction du statut PD-L1, du statut BRAF et du stade métastatique. Le *Hazard Ratio* (HR) sur ce même critère était estimé en utilisant un modèle des risques proportionnels de Cox et était accompagné de son intervalle de confiance à 99,5% pour la SSP et à 98% pour la SG. Un modèle de Kaplan Meier était utilisé pour tracer les courbes de SSP et de SG.

Les critères de censure des patients pour l'analyse de la SSP étaient :

- patients n'ayant pas progressé et en vie ;
- patients sans évaluation de la tumeur et en vie ;
- patients ayant initié un autre traitement anticancéreux sans antécédent de progression.

Pour l'analyse de la SG les seuls patients censurés étaient les patients en vie au moment de l'analyse.

A noter que des statistiques descriptives ont été utilisées pour calculer un HR et son intervalle de confiance à 95% pour la comparaison entre les groupes nivolumab et nivolumab + ipilimumab sur ces co-critères principaux.

Méthode d'analyse statistique hiérarchique séquentielle pour les critères secondaires :

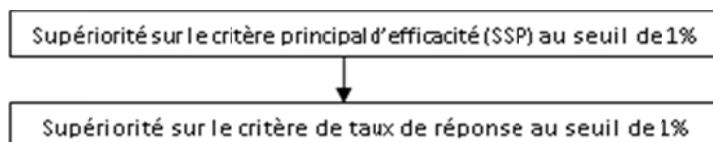
Une méthode hiérarchique séquentielle, prévue initialement au protocole, a été implémentée afin de garantir un niveau de significativité α de 1%. Le critère principal considéré pour cette méthode hiérarchique séquentielle était uniquement la SSP.

Les analyses statistiques sur le critère secondaire d'ORR n'étaient pas réalisées si la comparaison sur le critère de SSP (nivolumab associé ou non à ipilimumab versus ipilimumab monothérapie) n'était pas significative.

Si la comparaison sur le critère principal de SSP était significative, la comparaison sur le critère secondaire d'ORR était testée avec un niveau de significativité α de 1% selon la procédure de Hochberg.

La comparaison entre les groupes sur le critère d'ORR était réalisée en utilisant un test de Cochran Mantel Haenszel ajusté en fonction du statut PD-L1, du statut BRAF et du stade métastatique.

Des analyses en sous-groupes, pré-spécifiées au protocole, ont été réalisées sur les critères de SSP et d'ORR en fonction de l'âge, du sexe, de la race, de la zone géographique, du score ECOG à l'initiation, du statut PD-L1, du stade métastatique, des antécédents de métastases cérébrales, du tabagisme, du taux de LDH à l'initiation, du stade AJCC et du statut BRAF. L'intervalle de confiance correspondant à cette analyse est de 95%.



Résultats :

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

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion - Étude CA209067

	Nivolumab	Nivolumab + Ipilimumab	Ipilimumab	Total
N randomisés	316	314	315	945
Age (ans)				
Moyenne (ET)	58,7 (13,9)	59,3 (13,9)	60,8 (13,2)	59,6 (13,7)
<65 ans ; n (%)	198 (62,7)	185 (58,9)	182 (57,8)	565 (59,8)
≥65 - <75 ans ; n (%)	79 (25,0)	94 (29,9)	89 (28,3)	262 (27,7)
≥75 ans ; n (%)	39 (12,3)	35 (11,1)	44 (14,0)	118 (12,5)
Sexe, n (% patients)				
Hommes	202 (63,9)	206 (65,6)	202 (64,1)	610 (64,6)
Femmes	114 (36,1)	108 (34,4)	113 (35,9)	335 (35,4)
Type, n (% patients)				
Caucasien	308 (97,5)	310 (98,7)	303 (96,2)	921 (97,5)
Asiatique	2 (0,6)	2 (0,6)	6 (1,9)	10 (1,1)
Autres	6 (1,9)	2 (0,6)	5 (1,6)	13 (1,4)
Non reporté	0 (0)	0	1 (0,3)	1 (0,1)

Ancienneté de la maladie (ans)				
Médiane	2,18	1,87	1,95	1,98
Stade métastatique à l'initiation, n (% patients)				
M0/M1A/M1B	132 (41,8)	133 (42,4)	132 (41,9)	397 (42,0)
M1C	184 (58,2)	181 (57,6)	183 (58,1)	548 (58,0)
Localisations des métastases, n (% patients)				
Poumon	183 (57,9)	184 (58,6)	184 (58,4)	551 (58,3)
Ganglion lymphatique	180 (57,0)	174 (55,4)	196 (62,2)	550 (58,2)
Foie	89 (28,2)	93 (29,6)	92 (29,2)	274 (29,0)
Tissu mou	102 (32,3)	105 (33,4)	98 (31,1)	305 (32,3)
Peau	57 (18,0)	43 (13,7)	36 (11,4)	136 (14,4)
Os	29 (9,2)	30 (9,6)	37 (11,7)	96 (10,2)
Intestin	12 (3,8)	11 (3,5)	16 (5,1)	39 (4,1)
Système nerveux central	0	3 (1,0)	7 (2,2)	10 (1,1)
Autres viscères	75 (23,7)	71 (22,6)	75 (23,8)	221 (23,4)
Autres	24 (7,6)	27 (8,6)	25 (7,9)	76 (8,0)
Statut PD-L1, n (% patients)				
Expression quantifiable	288 (91,1)	278 (88,5)	277 (87,9)	843 (89,2)
Expression ≥ 1%	171 (59,4)	155 (55,8)	164 (59,2)	490 (58,1)
Expression < 1%	117 (40,6)	123 (44,2)	113 (40,8)	353 (41,9)
Expression ≥ 5%	80 (27,8)	68 (24,5)	75 (27,1)	223 (26,5)
Expression < 5%	208 (72,2)	210 (75,5)	202 (72,9)	620 (73,5)
Expression non quantifiable	28 (8,9)	36 (11,5)	38 (12,1)	102 (10,8)
Statut BRAF, n (% patients)				
Muté	100 (31,6)	101 (32,2)	97 (30,8)	298 (31,5)
Non muté	216 (68,4)	213 (67,8)	218 (69,2)	647 (68,5)
LDH, n (% patients)				
≤ ULN	196 (62,0)	199 (63,4)	194 (61,6)	589 (62,3)
> ULN	112 (35,4)	114 (36,3)	115 (36,5)	341 (36,1)
≤ 2×ULN	271 (85,8)	276 (87,9)	279 (88,6)	826 (87,4)
> 2×ULN	37 (11,7)	37 (11,8)	30 (9,5)	104 (11,0)
Non reporté	8 (2,5)	1 (0,3)	6 (1,9)	15 (1,6)
Antécédents de métastases cérébrales, n (% patients)				
Oui	8 (2,5)	11 (3,5)	15 (4,8)	34 (3,6)
Non	308 (97,5)	303 (96,5)	300 (95,2)	911 (96,4)
Score ECOG, n (% patients)				
0	238 (75,3)	230 (73,2)	224 (71,1)	692 (73,2)
1	77 (24,4)	83 (26,4)	91 (28,9)	251 (26,6)
2	1 (0,3)	0	0	1 (0,1)
Non reporté	0	1 (0,3)	0	1 (0,1)

Co-critères de jugement principal

A la date de l'analyse finale (17/02/2015, 20 mois après l'inclusion du 1er patient), le suivi médian des patients était compris entre 12,2 et 12,5 mois selon les groupes de traitement.

▀ Survie sans progression :

Lors de l'analyse finale de la SSP, la médiane de survie sans progression a été plus longue dans le groupe association nivolumab/ipilimumab (11,5 mois) que le groupe monothérapie par ipilimumab (2,9 mois), soit un gain de 8,6 mois. Elle a été de 6,9 mois dans le groupe nivolumab.

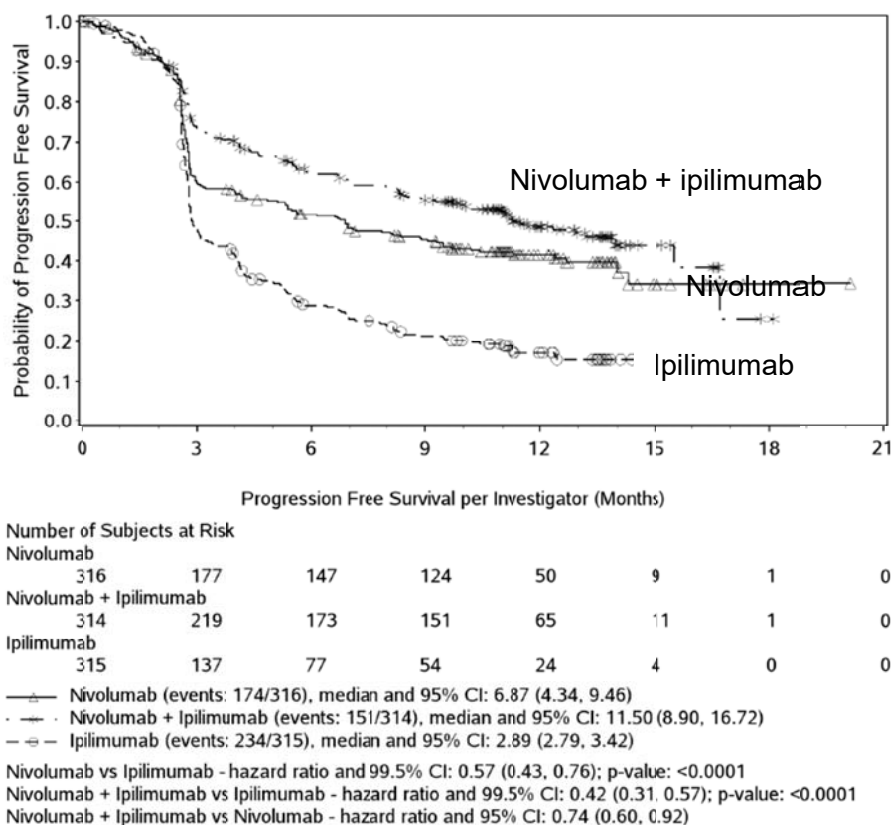
Tableau 2 : Résultats sur le co-critère principal de survie sans progression - Étude CA209067

	Nivolumab N=316	Nivolumab + Ipilimumab N=314	Ipilimumab N=315
Nombre d'événements, n (%)	174 (55,1)	151 (48,1)	234 (74,3)
Médiane de survie sans progression (mois) ; [ICR₉₅R]	6,9 [4,34 ; 9,46]	11,5 [8,90 ; 16,72]	2,9 [2,79 ; 3,42]
HR versus ipilimumab [IC _{99,5}] p	0,57 ^a [0,43 ; 0,76] <0,0001	0,42 ^b [0,31 ; 0,57] <0,0001	référence
HR versus nivolumab [IC ₉₅]	référence	0,74 [0,60 ; 0,92]	-
Nombre de patients censurés, n (%):	142 (44,9)	163 (51,9)	81 (25,7)
<i>Toujours en traitement</i>	94 (29,7)	78 (24,8)	33 (10,5)
<i>En cours de suivi</i>	17 (5,4)	58 (18,5)	11 (3,5)
<i>Censuré à la date de randomisation</i>	13 (4,1)	8 (2,5)	22 (7,0)
<i>Ayant reçu un autre traitement anticancéreux subséquent</i>	18 (5,7)	17 (5,4)	14 (4,4)
<i>Sortis d'étude</i>	0	2 (0,6)	1 (0,3)
<i>Perdu de vue</i>	0	0	0
<i>Retrait de consentement</i>	0	2 (0,6)	1 (0,3)

^a Modèle des risques proportionnels de Cox. Hazard ratio de nivolumab versus ipilimumab

^b Modèle des risques proportionnels de Cox. Hazard ratio de nivolumab+ ipilimumab versus ipilimumab

Figure 1 : courbes de Kaplan Meyer sur le co-critère principal de survie sans progression - étude CA209067



► Survie globale

Au moment de l'analyse finale de la SSP, les données de survie globale n'étaient pas disponibles. L'analyse de la survie globale effectuée après un suivi de 28 mois a montré une médiane de survie globale de 19,9 mois dans le groupe ipilimumab et non atteinte dans aucun des groupe nivolumab.

Le nombre de décès recensé a été de 142 (44,9%) dans le groupe nivolumab, de 128 (40,8%) dans le groupe association nivolumab/ipilimumab versus 197 (62,5%) dans le groupe ipilimumab. Le HR de la comparaison association nivolumab/ipilimumab versus ipilimumab a été de 0,55 ; IC_{98%} [0,42 ; 0,72].

Des analyses de la SSP selon le statut PD-L1 et B-Raf du patient étaient prévus au protocole, néanmoins le risque alpha n'a pas été contrôlé et le nombre de sujets nécessaires non calculé pour obtenir une puissance suffisante. De ce fait, elles ne sont pas de nature à tirer des conclusions. A titre informatif, l'analyse réalisée selon le statut PD-L1 sur la survie sans progression et le taux de réponse de l'expression de PD-L1 aux seuils de 1% et 5% a suggéré un bénéfice de l'association nivolumab + ipilimumab en survie sans progression et en taux de réponse sans distinction à faire sur le niveau (avec ou sans expression) et le seuil d'expression PD-L1 (1% et 5%). De ce fait, aucun seuil pour l'expression de PD-L1 ne peut être établi de manière fiable en considérant ces données.

Critères de jugement secondaires

Le pourcentage de réponse objective (réponse complète + réponse partielle) a été de 57,6% dans le groupe nivolumab + ipilimumab (11,5% de réponse complète) versus 19% dans le groupe ipilimumab (2% de réponse complète) et versus 43,7% dans le groupe nivolumab (8,9% de réponse complète).

Tableau 3 : Résultats sur le critère de jugement secondaire taux de réponse objective - Étude CA209067

	Nivolumab N=316	Nivolumab + Ipilimumab N=314	Ipilimumab N=315
Meilleure réponse obtenue, n (%)			
Réponse complète	28 (8,9)	36 (11,5)	7 (2,2)
Réponse partielle	110 (34,8)	145 (46,2)	53 (16,8)
Maladie stable	34 (10,8)	41 (13,1)	69 (21,9)
Progression de la maladie	119 (37,7)	71 (22,6)	154 (48,9)
Indéterminé	25 (7,9)	21 (6,7)	32 (10,2)
ORR (%)	43,7	57,6	19,0
[IC ₉₅]	[38,1 ; 49,3]	[52,0 ; 62,3]	[14,9 ; 23,8]
Différence entre les groupes versus ipilimumab (%)	24,7	38,4	référence
[IC ₉₅]	[17,9 ; 31,5]	[31,5 ; 45,2]	
Odd Ratio (OR) versus ipilimumab	3,40	6,11	référence
[IC ₉₅]	[2,02 ; 5,72]	[3,59 ; 10,38]	
p	<0,0001	<0,0001	
Différence entre nivo+ipi versus nivolumab (%)	référence	13,8	-
[IC ₉₅]		[6,3 ; 21,3]	
Odd Ratio (OR) nivo+ ipi versus nivolumab	référence	1,80	-
[IC ₉₅]		[1,30 ; 2,49]	

Autres critères de jugement

La durée médiane de réponse n'a été atteinte dans aucun des groupes. Le délai médian d'obtention de la réponse a été comparable entre les groupes (2,8 mois).

8.1.2 Etude CA209069

Etude de phase II, multicentrique, randomisée, en double aveugle comparant l'association nivolumab + ipilimumab versus ipilimumab en monothérapie chez des patients adultes BRAF mutés ou non mutés, en 1ère ligne de traitement atteints de mélanome non résectable ou métastatique.

Schéma de l'étude	<pre> graph TD A["Patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique : - Non prétraités - BRAF mutés ou non mutés - Tissue disponible pour test PD-L1"] --> B["Randomisation 2:1 Stratifié selon statut BRAF"] B -- N=95 --> C["Nivolumab 1 mg/kg IV + ipilimumab 3 mg/kg IV Q3W pour 4 doses puis nivolumab 3 mg/kg IV Q2W"] B -- N=47 --> D["Placebo de nivolumab + ipilimumab 3 mg/kg IV Q3W pour 4 doses puis placebo de nivolumab Q2W*"] C --> E["Poursuite du traitement jusqu'à progression** ou toxicité inacceptable"] D --> E </pre> * Les patients du groupe ipilimumab monothérapie pouvaient recevoir nivolumab 3 mg/kg IV Q2W après progression et levée de l'aveugle (cross-over prévu au protocole). ** Le traitement pouvait être maintenu après une première progression si l'investigateur estimait qu'un bénéfice clinique était attendu et que le traitement était bien toléré.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 23/08/2013 Date de l'extraction de base pour l'analyse principale sur l'ORR : 24/07/2014. Lors de cette analyse tous les patients avaient un suivi minimum de 6 mois. Date d'extraction de base pour l'analyse de suivi prévue au protocole : 30/01/2015. Lors de cette analyse tous les patients avaient un suivi minimum de 11 mois. Date d'extraction de base pour l'analyse de suivi prévue au protocole : 03/03/2016. Lors de cette analyse tous les patients avaient un suivi minimum de 2 ans.
Objectifs de l'étude	<u>Objectif principal</u> : • Comparer le taux de réponse objective (ORR), évalué par l'investigateur, obtenu avec le nivolumab associé à l'ipilimumab versus ipilimumab en monothérapie chez les patients BRAF non mutés. <u>Objectifs secondaires</u> : • Comparer la survie sans progression (SSP) entre les groupes nivolumab + ipilimumab et ipilimumab en monothérapie chez les patients BRAF non mutés, • Comparer entre les groupes nivolumab + ipilimumab et ipilimumab en monothérapie : le taux de réponse objective (ORR) et la survie sans progression (SSP) chez les patients mutés BRAF, • Évaluer l'impact des traitements sur la qualité de vie, mesurée à l'aide de l'EORTC QLQ-C30. <u>Objectif exploratoire d'intérêt</u> : • Evaluer la tolérance • Evaluer la survie globale (SG)
METHODE	
Principaux critères de sélection	<u>Principaux critères d'inclusion</u> : • Patients âgés de 18 ans ou plus ; • atteints de mélanome histologiquement confirmé, avancé (stade III) non résecable ou métastatique (stade IV) ; • n'ayant pas reçu de traitement anticancéreux pour le mélanome non résecable ou métastatique. A noter que l'antécédent de chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante était autorisé si celle-ci avait été terminée au moins 6 semaines avant la randomisation et si les EI liés à ce traitement étaient résolus ; • pour lesquels le statut vis-à-vis de la mutation BRAF^{V600} est connu. <u>Principaux critères de non inclusion</u> : • Patients présentant des métastases cérébrales ou leptoméningées ; • présentant un mélanome oculaire ; • avec des antécédents de cancer actif au cours des 3 années précédant l'inclusion, à l'exception des cancers locaux curables et apparemment guéris ; • présentant une maladie auto-immune active ou une maladie nécessitant un

	traitement systémique par glucocorticoïdes ou par immunosuppresseurs au cours des 14 jours précédant l'initiation ; avec des antécédents de traitement par anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, ou anti-CTLA-4.
Cadre et lieu de l'étude	21 centres dans 2 pays : Etats-Unis (19 centres), France (2 centres).
Traitements étudiés	Les patients pouvaient recevoir : <u>Groupe nivolumab + ipilimumab</u> : un traitement par nivolumab 1 mg/kg associé à l'ipilimumab à la dose de 3 mg/kg, administrés en perfusion IV toutes les 3 semaines. Après avoir reçu 4 doses de traitement, les patients de ce groupe recevaient alors le nivolumab à la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines ; <u>Groupe ipilimumab</u> : un traitement par ipilimumab à la dose de 3 mg/kg + un placebo de nivolumab toutes les 3 semaines. Après avoir reçu 4 doses de traitement les patients de ce groupe recevaient un placebo de nivolumab toutes les 2 semaines. Les patients du groupe ipilimumab monothérapie pouvaient recevoir nivolumab 3 mg/kg IV Q2W après progression et levée de l'aveugle (cross-over prévu au protocole). Aucun ajustement de doses n'était permis dans les groupes de traitement.
Critère de jugement principal	La réponse au traitement était évaluée par l'investigateur par scanner/IRM selon les critères RECIST version 1.1. Le critère de jugement principal de l'étude était le taux de réponse objective (ORR), évalué par l'investigateur, chez les patients BRAF non mutés, défini par la proportion de patients obtenant une réponse complète ou partielle au cours du traitement.
Principaux critères de jugement secondaires	- le taux de réponse objective (ORR), évalué par l'investigateur, chez tous les patients randomisés ; - la survie sans progression (SSP), évaluée par l'investigateur, chez les patients randomisés BRAF non mutés puis chez tous les patients randomisés, définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues) ; - le taux de réponse objective (ORR) et la survie sans progression (SSP), évalués par l'investigateur, chez les patients randomisés BRAF mutés ; - la variation moyenne des scores de santé globale/qualité de vie du questionnaire EORTC QLQ-C30 chez les patients BRAF mutés et non mutés.
Critères de jugement exploratoires	- la survie globale (SG) chez les patients BRAF mutés et non mutés, définie par le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues) ; - l'évolution de la qualité de vie mesurée par le score EQ-5D ; - la tolérance a été évaluée par la fréquence des événements indésirables (EI), des EI graves (EIG), des arrêts de traitement suite à un EI, des interruptions temporaires de traitement suite à un EI, des EI d'intérêt, des décès et des anomalies biologiques.
Taille de l'échantillon	<u>Calcul du nombre de sujets nécessaire :</u> Le nombre de sujets nécessaires a été calculé dans l'objectif de comparer le taux d'ORR entre les groupes de traitement chez les patients BRAF non mutés. Pour le calcul, il a été estimé un taux d'ORR de 40% dans le groupe nivolumab + ipilimumab et de 10% dans le groupe ipilimumab. En considérant, l'inclusion d'environ 100 patients dans l'étude randomisés selon un ratio 2:1, la puissance de l'étude pour montrer une différence significative entre les groupes avec un risque alpha bilatéral de 0,05 était de 87%. Par ailleurs en considérant que 66% des patients sont BRAF non mutés il était nécessaire d'inclure 150 sujets (100 BRAF non mutés et 50 BRAF mutés). A noter que les analyses menées chez les patients BRAF mutés étaient descriptives uniquement aussi ces patients n'ont pas été pris en compte pour le calcul du nombre de sujets nécessaire.
Méthode de randomisation	Les patients qui remplissaient à la fois les critères d'inclusion et de non-inclusion ont été randomisés et assignés à l'un des groupes à l'aide de l'<i>Interactive Voice Response System</i> (IVRS) selon un ratio 2:1. La randomisation a été stratifiée en fonction du statut BRAF (BRAF mutés ou non mutés).
Méthode d'analyse des résultats	Analyse des critères de jugement d'efficacité : <u>Population d'analyse :</u> Les analyses principales des critères de jugement d'efficacité ont été réalisées sur les patients randomisés non mutés BRAF uniquement et sur l'ensemble des patients randomisés (BRAF mutés ou non mutés). Une analyse descriptive a été réalisée sur les patients randomisés BRAF mutés uniquement. <u>Méthode de gestion des données manquantes et des échecs de traitement</u> En cas d'absence de résultats de scanner ou d'IRM pour une évaluation donnée, ou de résultats incomplets, le patient était jugé comme « non évaluable » à cette date. <u>Méthode d'analyse statistique pour le critère primaire :</u> La comparaison entre les groupes nivolumab + ipilimumab versus ipilimumab sur le critère

de jugement principal du taux d'ORR chez les patients BRAF non mutés a été réalisée en utilisant un test exact de Fisher, permettant de calculer un Odd Ratio et son intervalle de confiance à 95%.

Méthode d'analyse statistique hiérarchique séquentielle pour les critères secondaires :

Une méthode hiérarchique séquentielle prévue initialement au protocole a été implémentée afin de garantir un niveau de significativité α de 5%. Les analyses statistiques sur les critères secondaires étaient donc réalisées si la comparaison entre les groupes de traitement sur le critère principal du taux d'ORR chez les patients BRAF non mutés était significative.

Les critères secondaires étaient ensuite testés selon l'ordre hiérarchique suivant, au moment de l'analyse principale :

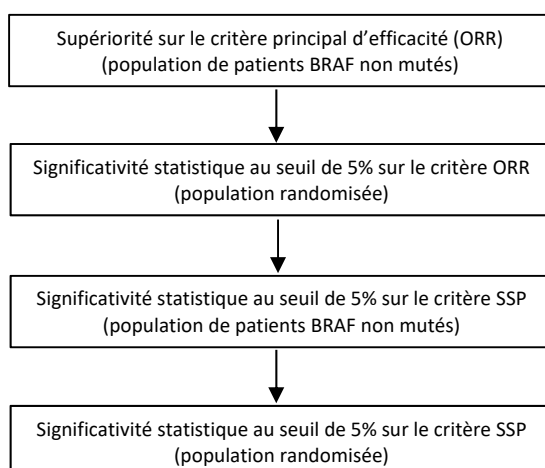
- taux d'ORR chez tous les patients randomisés avec une comparaison entre les groupes en utilisant un test bilatéral de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié selon le statut BRAF,
- SSP chez les patients non mutés BRAF avec une comparaison entre les groupes en utilisant un test log rank bilatéral. Le Hazard Ratio et son intervalle de confiance à 95% était déterminés à l'aide d'un modèle des risques proportionnels de Cox et un modèle de Kaplan Meier était utilisé pour tracer les courbes de SSP. Les critères de censure des patients pour l'analyse de la SSP concernaient les patients toujours en vie et n'ayant pas progressé et :
 - o étant en cours d'étude (en cours de traitement, en cours de suivi),
 - o étant hors étude (perdu de vue, retrait de consentement, jamais traité),
 - o ayant initié un autre traitement anticancéreux.
- SSP chez tous les patients randomisés avec une comparaison entre les groupes en utilisant un test log rank bilatéral stratifié selon le statut BRAF. La méthode statistique d'analyse était la même que celle décrite pour le critère de SSP chez les patients BRAF non mutés.

Si l'une des comparaisons entre les groupes n'était pas significative à 5% alors les analyses n'étaient pas réalisées pour tous les critères inférieurs dans l'ordre hiérarchique.

Des analyses descriptives ont été réalisées pour les critères d'ORR et de SSP chez les patients randomisés BRAF mutés.

Concernant les critères de jugement exploratoires, le critère de la survie globale (SG) a été analysé de façon descriptive en utilisant une méthode de Kaplan-Meier. Pour cette analyse les seuls patients censurés étaient les patients en vie au moment de l'analyse.

Des analyses en sous-groupes, pré-spécifiées au protocole, ont été réalisées chez les patients BRAF non mutés sur les critères d'ORR et de SSP en fonction de l'âge, du sexe, de la race, de la zone géographique, du score ECOG à l'initiation, du stade métastatique, des antécédents de métastases cérébrales, du tabagisme, du taux de LDH à l'initiation et du stade AJCC. L'intervalle de confiance correspondant à cette analyse est de 95%.



Résultats :

Au total, 142 patients ont été randomisés (95 patients dans le groupe nivolumab + ipilimumab et 47 dans le groupe ipilimumab seul).

Les caractéristiques démographiques des patients randomisés étaient globalement similaires entre les groupes de traitement pour les patients BRAF non mutés et pour l'ensemble des patients randomisés. Les patients étaient principalement des hommes (66,9%), avec un âge moyen de 63,7 ans (12% était âgés de plus de 75 ans) et leur score ECOG était le plus souvent de 0 (81,7%). Les patients étaient à un stade métastatique M1C (45,8%) ou M1B (27,5%) dans la

majorité des cas et étaient principalement BRAF non mutés (76,8%). Parmi les 118 patients pour lesquels un test PD-L1 était disponible, 29,7% étaient PD-L1 positifs.

Taux de réponse globale chez les BRAF non mutés (critère de jugement principal) :

L'analyse principale (réalisée le 24/07/2014 avec un suivi de 6 mois) correspond à l'évaluation par l'investigateur sur la population des patients randomisés BRAF non mutés (n=109 ; 76,8%) du taux de réponse objective. Dans ce sous-groupe qui représente les trois quarts des patients de l'étude, ce taux a été plus élevé dans le groupe nivolumab + ipilimumab (59,7%) que dans le groupe ipilimumab seul (10,8%), $p<0,0001$).

Selon la procédure hiérarchisée des tests statistiques, la supériorité sur le critère principal taux de réponse globale chez les patients randomisés BRAF non mutés ayant été démontrée, la supériorité sur le critère secondaire taux de réponse globale chez tous les patients randomisés a été testée.

Dans la population globale, le taux de réponse objective a été plus élevé dans le groupe nivolumab + ipilimumab (55,8%) par rapport au groupe ipilimumab seul (8,5%), $p<0,0001$.

A cette date d'analyse, la durée médiane de traitement a été de 2,15 mois dans groupe nivolumab + ipilimumab et de 2,71 mois dans le groupe ipilimumab seul.

La durée médiane de réponse n'a été atteinte dans aucun des groupes. Le délai médian d'obtention de la réponse a été comparable entre les groupes (12 semaines).

A noter que chez les patients ayant arrêté le traitement pour toxicité (n=50), le taux de réponse objective est resté élevé dans le groupe nivolumab + ipilimumab (67,4% chez tous les patients randomisés) dont 16,8% de patients ayant obtenu une réponse complète, suggérant ainsi une durabilité de la réponse même après l'arrêt du traitement (tableau 4).

Tableau 4 : Résultats sur le critère de taux de réponse objective chez les patients ayant arrêté le traitement pour toxicité - étude CA209069

	Patients ayant arrêté le traitement pour toxicité			
	patients BRAF non mutés N=43		quel que soit le statut BRAF N=50	
	Nivolumab + Ipilimumab N=37	Ipilimumab N=6	Nivolumab + Ipilimumab N=43	Ipilimumab N=7
Meilleure réponse obtenue, n (%)				
Réponse complète	7 (18,9)	0	16 (16,8)	0
Réponse partielle	19 (51,4)	0	37 (38,9)	0
Maladie stable	6 (16,2)	2 (33,3)	15 (15,8)	3 (42,9)
Progression de la maladie	2 (5,4)	2 (33,3)	15 (15,8)	2 (28,6)
Indéterminé	3 (8,1)	2 (33,3)	12 (12,6)	2 (28,6)
ORR (%)	70,3	-	67,4	-
[IC ₉₅]	[53,0 ; 84,1]	[0,0 ; 45,9]	[51,5 ; 80,9]	[0,0 ; 41,0]

Survie sans progression (SSP) :

Dans le sous-groupe BRAF non mutés, la médiane de survie sans progression a été de 8,87 mois dans le groupe nivolumab + ipilimumab versus 4,73 mois dans le groupe ipilimumab seul (HR= 0,40 ; IC_{95%} [0,22 ; 0,71]) soit un gain de 4,4 mois en faveur de l'association.

Dans la population globale, la SSP a été de 8,57 mois dans le groupe nivolumab + ipilimumab versus 3,73 mois dans le groupe ipilimumab seul (HR=0,38 ; IC_{95%} [0,23 ; 0,63]) soit un gain de 4,8 mois en faveur de l'association.

Analyse de suivi à 2 ans

Pour cette analyse de suivi, seules les données survie globale sont présentées (les résultats de survie sans progression n'étant pas différents de ceux de l'analyse principale à 6 mois).

Du fait du cross-over autorisé pour les patients ayant progressé sous ipilimumab vers le groupe nivolumab (55% des patients concernés), la différence entre les groupes n'est pas interprétable.

Néanmoins ces données sont résumées dans le tableau ci-après et sont notées uniquement à titre informatif.

Tableau 5 : Résultats de survie globale – étude CA209069

	Nivolumab + Ipilimumab N=95	Ipilimumab N=47
Nombre de décès, n (%)	35 (36,8)	22 (46,8)
Taux de survie globale à 1 an (%) [IC ₉₅]	73,4 [63,2 ; 81,2]	64,8 [49,1 ; 76,8]
Taux de survie globale à 2 ans mois (%) [IC ₉₅]	63,8 [53,3 ; 72,6]	53,6 [38,1 ; 66,8]
Médiane de survie globale (mois) [IC ₉₅]	Non atteinte	Non atteinte [11,9 ; non atteinte]

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Etude pivot CA209067

La fréquence des événements indésirables (EI) ayant entraîné l'arrêt du traitement a été plus élevée dans le groupe nivolumab + ipilimumab (43,1%) que dans les groupes nivolumab (13,7%) et ipilimumab (22,5%). La plupart ont été de grades 3-4 et considérés comme liés au traitement (29,4% dans le groupe nivolumab + ipilimumab versus 5,1% dans le groupe nivolumab et 13,2% dans le groupe ipilimumab). Ces EI ont été essentiellement des troubles gastro-intestinaux, principalement des diarrhées et colites (13,1% dans le groupe nivolumab + ipilimumab versus 1,9% dans le groupe nivolumab et 10,6% dans le groupe ipilimumab) et des anomalies biologiques hépatiques, principalement des augmentations des ASAT et des ALAT (8,9% dans le groupe nivolumab + ipilimumab versus 1,3% dans le groupe nivolumab et 1,0% dans le groupe ipilimumab).

La proportion de patients ayant présenté un EI sévère (grades 3-4) a été plus importante dans le groupe nivolumab + ipilimumab (68,7%) que dans les groupes nivolumab (43,5%) et ipilimumab (55,6%).

La proportion de patients ayant présenté un EI de grades 3-4 considéré lié au traitement a été plus élevée dans le groupe nivolumab + ipilimumab (55,0%) que dans les groupes nivolumab (16,3%) et ipilimumab (27,3%). Ces EI ont été principalement une diarrhée et des anomalies biologiques hépatiques (augmentation des ASAT et des ALAT) dans le groupe nivolumab + ipilimumab.

8.2.2 Etude CA209069

La fréquence des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement a été plus élevée dans le groupe nivolumab + ipilimumab (55,3%) que dans le groupe ipilimumab (21,7%). La plupart ont été de grades 3-4 et ont été considérés liés au traitement (38,3% dans le groupe nivolumab + ipilimumab) versus 13,0% dans le groupe ipilimumab).

La proportion de patients ayant présenté un EI de grades 3-4 considéré lié au traitement a été plus élevée dans le groupe nivolumab + ipilimumab que dans le groupe ipilimumab (54,3% versus 23,9%).

8.2.3 Autre information

La réévaluation du PRAC (EMA) achevée en janvier 2017 a porté sur la monothérapie par nivolumab sans réexamen du profil de tolérance de l'association nivolumab plus ipilimumab.

08.3 Résumé & discussion

L'évaluation actuelle porte sur l'intérêt et la place de l'association du nivolumab (OPDIVO) dans le cadre de son association à l'ipilimumab en comparaison à une monothérapie par ipilimumab en première ligne de traitement au stade avancé.

Les données disponibles sont issues principalement d'une étude pivot (CA209067) de phase III, randomisée, en double aveugle qui a comparé l'efficacité et la tolérance, en première ligne de traitement, du nivolumab en monothérapie versus ipilimumab en monothérapie et l'association nivolumab + ipilimumab versus ipilimumab en monothérapie, chez des patients adultes ayant un mélanome non résecable ou métastatique avec ou sans mutation B-RAF.

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

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

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

Les patients du groupe ipilimumab étaient traités par ipilimumab à la dose de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines.

Lors d'une analyse finale de la SSP réalisée alors que le suivi médian était compris entre 12,2 et 12,5 mois selon les groupes de traitement, la médiane de survie sans progression (co-critère de jugement principal) a été plus longue dans le groupe association nivolumab/ipilimumab (11,5 mois) que le groupe monothérapie par ipilimumab (2,9 mois) soit un gain de 8,6 mois. La pertinence clinique de ce gain versus ipilimumab est à nuancer dans la mesure où la comparaison d'intérêt, au regard de la stratégie thérapeutique, serait celle versus nivolumab en monothérapie (médiane de survie sans progression de 6,9 mois).

Les données de survie globale (co-critère de jugement principal) n'étaient pas finales à cette date d'analyse.

L'analyse de la survie globale effectuée après un suivi de 28 mois a montré une médiane de survie globale de 19,9 mois dans le groupe ipilimumab et non atteinte dans aucun des groupes nivolumab. Le nombre de décès recensé a été de 142 (44,9%) dans le groupe nivolumab, de 128 (40,8%) dans le groupe association nivolumab/ipilimumab versus 197 (62,5%) dans le groupe ipilimumab. Le HR de la comparaison association nivolumab/ipilimumab versus ipilimumab a été de 0,55 ; IC98% [0,42 ; 0,72].

Les résultats sur les critères de jugement secondaires ont montré les points suivants :

- un pourcentage de réponse objective (réponse complète + réponse partielle) de 57,6% dans le groupe nivolumab + ipilimumab (11,5% de réponse complète) versus 19% dans le groupe ipilimumab (2% de réponse complète) et versus 43,7% dans le groupe nivolumab (8,9% de réponse complète).
- une durée médiane de réponse non atteinte dans aucun des trois groupes et un délai médian d'obtention de la réponse comparable entre les trois groupes (2,8 mois).

Dans une étude de phase II ayant comparé le nivolumab associé à l'ipilimumab versus l'ipilimumab seul chez 142 patients naïfs de traitement quel que soit le statut BRAF, le taux de réponse objective dans le sous-groupe de patients BRAF non muté (critère de jugement principal) a été plus élevé dans le groupe association versus la monothérapie par ipilimumab : 59,7% versus 10,8%, $p < 0,0001$. Du fait d'une permutation de plus de la moitié de l'effectif du groupe ipilimumab (55%) vers le groupe association nivolumab / ipilimumab, les données de survie globales ne sont pas interprétables.

A noter que chez les patients ayant arrêté le traitement pour toxicité (n=50), le taux de réponse objective est resté élevé dans le groupe nivolumab + ipilimumab (67,4% chez tous les patients

randomisés) dont 16,8% de patients ayant obtenu une réponse complète, suggérant ainsi une durabilité de la réponse même après l'arrêt du traitement.

Par ailleurs, le schéma posologique actuel de l'AMM est fondé sur les protocoles des études du nivolumab qui préconisaient une poursuite de son administration jusqu'à progression ou intolérance, ce constat du maintien de la réponse chez les patients en rémission après arrêt du traitement par nivolumab pose la question de la légitimité d'un traitement continu qui n'apporterait donc pas un avantage en efficacité mais exposerait probablement les patients à des effets indésirables.

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

Cette quantité d'effet sur la survie sans progression et sur la survie globale est à mettre en perspective au surcroît d'événements indésirables (EI), en particulier la fréquence majorée d'arrêts de traitement. En effet, environ un patient sur deux traités par l'association nivolumab + ipilimumab ont arrêté le traitement pour événements indésirables (43,1% dans l'étude pivot et 55,3% dans l'étude CA209069) alors que ce taux ne concerne que 13% du groupe monothérapie par nivolumab ou 22% des patients du groupe ipilimumab. Les principales toxicités de cette association ont été digestives (principalement colites et diarrhée) et hépatiques (augmentations des ASAT et des ALAT).

Du fait du développement concomitant, les données comparatives versus les associations BRAF + anti-MEK, traitement de référence en première ligne en cas de tumeur BRAF muté, ne sont pas disponibles.

Au total, les données de l'essai pivot concernant l'association du nivolumab (OPDIVO) à l'ipilimumab réalisé en double aveugle chez des patients non prétraités a montré une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale versus une monothérapie par ipilimumab qui n'est pas le standard de traitement dans cette situation avec toutefois, une augmentation de la toxicité (arrêt de traitement pour EI chez environ un patient sur deux) chez des patients sélectionnés (99,8% ayant un bon état général ou un état général conservé), il n'est donc pas attendu de cette spécialité d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie.

La transposabilité des résultats de l'essai à la pratique clinique n'est pas assurée.

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins. Il est ainsi difficile de présumer que l'association OPDIVO plus ipilimumab puisse être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

08.4 Programme d'études

Les études sur le nivolumab en association à l'ipilimumab en cours de réalisation ou à venir à la demande de l'Agence Européenne du médicament sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 6 : études en cours

Description	Date
1. Etude d'efficacité post-autorisation (PAES): Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit soumettre le Rapport d'étude final de l'étude CA209037: Etude randomisée, ouverte de Phase III de nivolumab versus le traitement de choix de l'investigateur chez des patients atteints de mélanome avancé (non Résécable ou Métastatique) progressant après un traitement par Anti-CTLA-4.	Le rapport final de l'étude doit être soumis au plus tard le 31/10/2016
2. Etude d'efficacité post-autorisation (PAES): Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit soumettre le rapport d'étude final de l'étude CA209067: Etude Randomisée, en Double-Aveugle chez des patients traités par nivolumab en monothérapie, ipilimumab	Le rapport final de l'étude doit être soumis au plus tard le 31/03/2017

en monothérapie et nivolumab associé à l'ipilimumab.	
3. La valeur du biomarqueur prédictif de l'efficacité de nivolumab et/ou du traitement en association nivolumab + ipilimumab doit être plus amplement explorée: 1. Continuer l'exploration du seuil optimal pour la positivité de PD-L1 sur base des méthodes de test actuellement utilisés afin de mieux élucider sa valeur en tant que marqueur prédictif de l'efficacité de nivolumab. Ces analyses seront conduites dans l'ensemble de la population de l'étude CA209037 chez les patients atteints d'un mélanome avancé. Ces analyses peuvent être soumises dans le rapport final de l'étude pour l'étude CA209037 comme addendum. 2. Poursuivre les investigations sur la valeur des biomarqueurs autres que le statut d'expression de PD-L1 sur les membranes cellulaires tumorales par IHC (par exemple autres méthodes/essais basés sur la génomique et seuils associés, qui pourraient s'avérer plus sensibles et spécifiques pour prédire la réponse au traitement, basé sur PD-L1, PD-L2, lymphocytes infiltrants la tumeur avec mesure de la densité T CD8 +, signature ARN, expression de composants de complexes de présentation de l'antigène et/ou d'autres récepteurs/ligands d'inhibition de point de contrôle au sein de la tumeur, etc...) comme prédictif de l'activité de nivolumab et/ou du traitement en association nivolumab + ipilimumab. Ceci sera fourni pour toutes les indications approuvées : - Mélanome en monothérapie : études CA209038 et CA209066 - Mélanome en association (à l'ipilimumab) : études CA209038, CA209067 et CA209069 - CBNPC : études CA209017, CA209057 et CA209026 - CCR : études CA209025 et CA209009. De plus, les niveaux de cellules myéloïdes suppressives en circulation seront explorés dans l'étude CA209038. 3. Poursuivre les investigations sur la relation entre l'expression PD-L1 et PD-L2 dans les études de Phase 1 (CA209009, CA209038 et CA209064). 4. Poursuivre les investigations sur les analyses associatives entre l'expression PD-L1 et PD-L2 conduites dans les études CA209066, CA209057 et CA209025. 5. Poursuivre les investigations sur le changement possible du statut PD-L1 de la tumeur en cours de traitement et/ou à la progression tumorale dans les études CA209009, CA209038 et CA209064.	31/10/2016 30/09/2017 31/03/2019 31/03/2018 31/03/2018 31/03/2017 30/06/2018 30/09/2017

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

- En l'absence de mutation BRAF, le nivolumab et le pembrolizumab sont recommandés en 1^{ère} ligne de traitement. En 2^{ème} ligne de traitement, l'ipilimumab représente une option thérapeutique bien qu'il n'existe pas de données sur l'efficacité des anti-CTL4 (ipilimumab) après progression sous anti-PD1.
- En cas de mutation BRAF, le traitement comprend en premier lieu une bithérapie ciblée (inhibiteurs de BRAF + anti-MEK) : dabrafenib + trametinib ou vemurafenib + cobimetinib. La place du nivolumab et du pembrolizumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue ainsi que le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en première ligne.
En 2^{ème} ligne de traitement, le nivolumab ou le pembrolizumab sont recommandés. L'association dabrafenib + trametinib n'est pas recommandée en 2^{ème} ligne de traitement chez les patients en rechute ayant déjà reçu un inhibiteur de BRAF en monothérapie en 1^{ère} ligne de traitement.

Les recommandations Européennes de l'ESMO (European Society for Medical Oncology) en date de 2015 et les recommandations de l'INCa de 2013 n'ont pas été actualisées avec l'arrivée des nouvelles associations de médicaments.

Les recommandations américaines du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) en date de novembre 2017⁸ préconisent en première ligne de traitement une monothérapie par nivolumab ou pembrolizumab avec un grade 1 et proposent cette association comme une option thérapeutique possible sans grade attribué.

Au regard des données de l'étude pivot (démonstration d'une supériorité établie versus une monothérapie par ipilimumab et un surcroît de toxicité notamment un arrêt de traitement pour événements indésirable chez environ un patients sur deux), l'association nivolumab plus ipilimumab est considérée comme une option thérapeutique en première ligne, qui 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.

Le choix de prescrire cette association nécessite de prendre en considération la fréquence élevée d'événements indésirables, notamment de grades ≥ 3 lié au traitement (55,0% versus 27,3% sous ipilimumab). Cette information devrait être connue par le patient avant l'instauration du traitement.

⁸ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le mélanome est un cancer cutané à fort potentiel métastatique, qui peut, lorsqu'il est avancé, se compliquer de métastases et engager le pronostic vital à court ou moyen terme.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du mélanome à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de l'association nivolumab + ipilimumab est moyen.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses dans cette indication.
- ▶ L'association nivolumab + ipilimumab est un traitement de première ligne uniquement dans la population des patients avec ECOG 0 ou 1, atteints d'un mélanome au stade avancé B-RAF non muté et ne présentant pas de métastase cérébrale active.

- ▶ Intérêt de santé publique : L'association OPDIVO plus ipilimumab n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique (Cf. chapitre 8.3).

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par l'association OPDIVO plus ipilimumab est :

- **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 équivalente ;
- **insuffisant** dans les autres cas pour une prise en charge par la solidarité nationale.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En prenant en compte à la fois :

- 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),

la Commission considère que l'association OPDIVO plus ipilimumab n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (Cf. population du SMR).

010.3 Population cible

La population cible de OPDIVO (nivolumab) en association à l'ipilimumab correspond aux patients adultes naïfs de traitement atteints d'un mélanome au stade avancé (non résécable (IIIc) ou métastatique à distance (IV)) avec un score ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté et ne présentant pas de métastase cérébrale active

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)⁹. 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

⁹ 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

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 patients¹⁰.

Le ratio entre le stade non résécable 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 résécable), soit 338 patients (2 870 x 11,8%) de stade non résécable (IIIc). Cela porterait donc la population des mélanomes de stade non résécable (IIIc) ou métastatique (IV) à un maximum de 3 208 patients (2 870 + 338).

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

L'incidence des métastases cérébrales dans les séries cliniques varie de 10 à 40%¹¹. De ce fait on retiendra taux moyen de 25% à déduire de la quantification initiale, soit 2 400 patients.

La fréquence de la mutation B-RAF pour le mélanome en France est de 38%¹².

Par ailleurs, les patients avec un score ECOG 0-1 représentent environ trois quart des patients à ce stade de la maladie (avis d'experts). Par conséquent, le nombre de patients éligibles à cette association serait de 1 100 patients.

Au total, la population cible d'OPDIVO (nivolumab) en association à l'ipilimumab serait d'environ 1 100 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'OPDIVO en association à l'ipilimumab sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement :

- **dans la population suivante : en 1ère ligne de traitement du mélanome au stade avancé chez des patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté et qui ne présentent pas de métastase cérébrale active, et**
- **avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente.**

¹⁰ Avis de la commission de la Transparence de YERVOY (ipilimumab) en date du 19 décembre 2014

¹¹ CerebralMelanomaMetastases: A Critical Review on Carlos R. Goulart, Tobias Alecio Mattei, Ricardo Ramina. (2011) Cerebral Melanoma Metastases: A Critical Review on Diagnostic Methods and Therapeutic Options. ISRN Surgery 2011, 1-9

¹² INCa. Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2013. Novembre 2014.