



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 décembre 2018

Date d'examen par la Commission : 21 novembre 2018

nivolumab

OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

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)

Boîte de un flacon de 24 ml (CIP : 34009 550 555 7 0)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

Code ATC	L01XC17 (antinéoplasique, anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	Prenant en compte notamment : - la démonstration de la supériorité de nivolumab par rapport à un traitement actif (ipilimumab disposant d'une AMM, en adjuvant, aux Etats Unis) sur la réduction du risque de récurrence (HR= 0,65 ; IC97,56% [0,51 ; 0,83]), - de l'immaturité des données de survie globale pour conclure sur un avantage de nivolumab par rapport à ipilimumab sur ce critère de jugement, - de la moindre survenue d'événements indésirables graves avec nivolumab, dans un contexte où ipilimumab est connu pour un profil de toxicité moins favorable, - du besoin médical important compte tenu du risque de récurrence élevé en cas d'atteinte ganglionnaire même après résection complète et de la faible efficacité du comparateur historique (interféron), la Commission considère qu'OPDIVO apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique incluant uniquement le traitement historique par interféron.
ISP	OPDIVO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	Au vu de la démonstration de la supériorité du nivolumab par rapport à l'ipilimumab (médicament actif disposant d'une AMM en adjuvant aux Etats Unis) en termes de réduction de la récurrence dans le contexte d'un traitement adjuvant du mélanome à haut risque de récurrence et avec un profil de tolérance acceptable, le nivolumab (OPDIVO) est le traitement à privilégier par rapport au traitement historique, l'interféron. En l'absence de donnée de comparaison directe, sa place vis-à-vis des nouvelles alternatives (pembrolizumab, dabrafenib/trametinib en cas de mutation V600 de Braf) n'est pas connue.
Recommandation	La Commission souhaite disposer des résultats de survie globale de l'étude pivot CA209238 dans un délai maximal de 2 ans (4ème trimestre 2020) comme mentionné dans le rapport d'évaluation européen afin de pouvoir confirmer ses conclusions.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	19/06/2015 (procédure centralisée) : 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 : extension d'indication au cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde et extension dans le traitement en monothérapie du carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur. 11/05/2016 : extension d'indication dans le mélanome en association à l'ipilimumab. 21/11/2016 : extension d'indication dans le lymphome de Hodgkin classique. 28/04/2017 : extension d'indication dans le cancer épidermoïde de la tête et du cou en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine 02/06/2017 : extension d'indication dans le carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine 30/07/2018 : l'extension d'indication à évaluer										
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Mesures post autorisation demandées par l'AMM dans cette extension d'indication : explorations complémentaires dans les études cliniques d'efficacité et de tolérance sur la valeur prédictive des biomarqueurs de l'efficacité de nivolumab.										
Classification ATC	2018 <table> <tr> <td>L</td><td>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</td></tr> <tr> <td>L01</td><td>Antinéoplasiques</td></tr> <tr> <td>L01X</td><td>Autres antinéoplasiques</td></tr> <tr> <td>L01XC</td><td>Anticorps monoclonaux</td></tr> <tr> <td>L01XC17</td><td>nivolumab</td></tr> </table>	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	L01	Antinéoplasiques	L01X	Autres antinéoplasiques	L01XC	Anticorps monoclonaux	L01XC17	nivolumab
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs										
L01	Antinéoplasiques										
L01X	Autres antinéoplasiques										
L01XC	Anticorps monoclonaux										
L01XC17	nivolumab										

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité OPDIVO (nivolumab) 10 mg/ml sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une extension d'indication : le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.

A noter que l'ANSM a octroyé en juillet 2018 une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour la spécialité à base de nivolumab (OPDIVO) « en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III ou IV, après résection complète ». Le Collège de la HAS a estimé, le 30 juillet 2018, que la spécialité OPDIVO pouvait faire l'objet d'une prise en charge dérogatoire dans l'indication de cette RTU si le prescripteur estime qu'elle est indispensable pour la prise en charge de ces patients.

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) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir RCP).

Traitement adjuvant du mélanome

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète (voir RCP).

Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC)

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

Carcinome urothélial

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine. »

Cancer épidermoïde de la tête et du cou (SCCHN)

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. »

04 POSOLOGIE

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

Pour un traitement adjuvant, la durée maximale du traitement par OPDIVO est de 12 mois. »

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 maladie est principalement diagnostiquée précocement (84% des patients sont diagnostiqués au stade I, 9% au stade II/III et 4% au stade IV)². La gravité de ce cancer relève de son évolution et de son potentiel métastatique^{3, 4}. Le mélanome cutané est d'autant plus grave (c'est-à-dire plus à risque d'engendrer des métastases) que son épaisseur est élevée (indice de Breslow), et qu'il est nodulaire ou ulcéré. Il peut disséminer par voie lymphatique entraînant une atteinte macroscopique ou microscopique ganglionnaire, ou par voie sanguine, entraînant des métastases à distance.

Le but d'un traitement adjuvant est de traiter la maladie résiduelle non détectable, en complément de la chirurgie. A un stade régional, malgré l'exérèse chirurgicale pouvant être accompagnée d'un traitement adjuvant, le risque de récurrence du mélanome est élevé (taux de récurrence à 5 ans pour les stades IIIA, IIIB et IIIC de 37%, 68% et 89% respectivement)^{5, 6} et les récurrences surviennent le plus souvent à distance (métastases, dans environ 50% des cas)⁷.

Actuellement en France, lorsque les patients ne sont pas inclus dans les essais cliniques, environ 15% reçoivent un traitement systémique adjuvant⁸ dont 10% par interféron alpha (IFN). L'IFN étant le seul traitement approuvé mais présentant une efficacité limitée (HR de la survie sans récurrence versus observation = 0,86 ; IC_{99%} [0,81 ; 0,91] p< 0,00001)⁹ et une tolérance modeste.

Ainsi, afin de prévenir les récurrences et le développement d'une maladie métastatique chez les patients à haut risque de récurrence, il persiste un besoin médical pour un traitement efficace et bien toléré dans le mélanome en complément de la chirurgie.

¹ Avis YERVOY du 19/11/2014

² National Cancer Institute. (2017). "Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin." From <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>.

³ Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Disponible en ligne : <http://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Le-cancer-en-France-metropolitaine-projections-d-incidence-et-de-mortalite-par-cancer-en-2017>

⁴ <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoc/Detection-precoc-des-cancers-de-la-peau/Epidemiologie>

⁵ Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. J Clin Oncol 2009;27(36):6199-206.

⁶ Roman, E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG and Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. J Clin Oncol 2010;28(18): 3042-47.

⁷ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma Version 2.2018. Janvier 2018. Disponible en ligne : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf

⁸ Réseau RIC-MEL. Requête sur la file active du 3 juillet 2018

⁹ Ives et al. Adjuvant interferon-α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. European J Cancer 2017;82: 171-83

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Nom (DCI) Laboratoire	CPT identique	Indication concernée	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Immunothérapie						
INTRONA (interféron alpha-2b) MSD	Oui	Traitement adjuvant chez des patients dont la rémission a été obtenue par chirurgie, mais considérés comme à haut risque de rechute systémique, par exemple les patients ayant une atteinte primaire ou secondaire (clinique ou pathologique) des ganglions lymphatiques.	14/12/2016 (RI)	Important	NA	Oui
TAFINLAR/MEKINIST Novartis Pharma	Non	Le dabrafenib en association avec le trametinib est indiqué dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète.	Non évalué à ce jour	-	-	-

*classe pharmaco-thérapeutique

NA : non applicable car inscription datant avant le décret de 1999 qui régit l'évaluation du SMR et l'ASMR.

A noter que :

- Le pembrolizumab (KEYTRUDA) dispose d'une RTU dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III après résection, et a obtenu récemment un avis positif du CHMP dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un mélanome avec des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète, Il s'agit donc d'un comparateur cliniquement pertinent.
- L'ipilimumab (YERVOY) dispose aux Etats Unis d'une indication dans le traitement adjuvant du mélanome (Traitement adjuvant des patients présentant un mélanome cutané avec atteinte pathologique des ganglions lymphatiques régionaux de plus de 1 mm ayant subi une résection complète, y compris une lymphadénectomie totale)¹⁰.

¹⁰ Cette AMM américaine s'appuie sur une étude comparative versus placebo où ipilimumab a montré un gain en survie sans récidence et survie globale.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

L'abstention thérapeutique

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'OPDIVO sont INTRONA, KEYTRUDA (dans le cadre d'une RTU), YERVOY (hors AMM) et l'abstention thérapeutique.

TAFINLAR/MEKINIST est un comparateur cliniquement pertinent mais uniquement en cas de mutation BRAF.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Aucune prise en charge dans un pays de l'UE n'est mentionnée dans le dossier de la firme.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni :

- les résultats de l'étude pivot CHECKMATE 238 comparative versus ipilimumab analysée ci-après,
- des données de comparaison indirectes résumées dans ce document.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude CHECKMATE 238 (CA209238)

Etude	CHECKMATE ¹¹
Type d'étude	Étude clinique de supériorité multicentrique de phase III, randomisée, en double aveugle, ayant comparé l'efficacité et la tolérance d'un traitement adjuvant par nivolumab versus ipilimumab après une résection complète d'un mélanome de stade IIIB/C ou de stade IV.
Schéma de l'étude	Le schéma de l'étude CHECKMATE 238 illustre le processus de recrutement et de traitement des patients. Il commence par une boîte indiquant que les patients atteints d'un mélanome de stade IIIB/C ou stade IV à haut risque de récurrence, sans maladie détectable après une exérèse complète, sont éligibles. Ces patients sont ensuite randomisés 1:1, stratifiés selon le stade et le statut PD-L1*. Cette randomisation divise les patients en deux groupes de N=453 chacun. Le premier groupe reçoit du nivolumab 3 mg/kg IV Q2W + placebo ipilimumab. Le second groupe reçoit de l'ipilimumab 10 mg/kg Q3W pour 4 doses puis Q12W à partir de la semaine 24 + placebo nivolumab. Les deux groupes poursuivent le traitement jusqu'à récurrence, toxicité jugée inacceptable ou retrait de consentement du patient, avec une durée de traitement maximale d'un an.

¹¹ Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med 2017; 377:1824-35

	Q2W = toutes les 2 semaines ; Q3W = toutes les 3 semaines ; Q12W = toutes les 12 semaines. * Statut PD-L1 (expression <5% ou ≥5%) et stade de la maladie (stade IIIB/c versus IV M1a M1b versus IV M1c).
Date et durée de l'étude	• Durée du recrutement : du 16/03/2015 (1^{ère} visite du 1^{er} patient inclus) au 23/09/2015 (1^{ère} visite du dernier patient inclus). • Date d'extraction de base pour l'analyse du Data Monitoring Committee (DMC) : 12/06/2017. • Date d'extraction de base pour l'analyse de suivi : Décembre 2017 Cette deuxième extraction a été réalisée à la demande de l'EMA afin d'analyser les résultats d'efficacité en prenant en compte une durée de suivi plus longue (24 mois). • Prochaines dates d'extraction de base pour les analyses de suivi : Deux autres extractions de base sont prévues au protocole, une première pour l'analyse intermédiaire de survie globale lorsque tous les patients disposeront d'un minimum de 36 mois de suivi (prévue fin 2018), et une analyse finale de survie globale lorsque tous les patients disposeront d'un minimum de 48 mois de suivi (prévue fin 2019).
Objectifs de l'étude	<u>Objectif principal :</u> Comparer l'efficacité, mesurée par la survie sans récurrence obtenue sous traitement par nivolumab versus ipilimumab chez des patients présentant un mélanome de stade IIIB/C ou IV complètement résecté. <u>Objectif secondaire hiérarchisé :</u> • Comparer la survie globale (SG) obtenue sous traitement par nivolumab versus ipilimumab chez des patients présentant un mélanome de stade IIIB/C et IV complètement résecté (analyse non encore disponible, le suivi minimum requis n'étant pas atteint). <u>Autres objectifs secondaires :</u> • Evaluer la tolérance obtenue sous traitement par nivolumab et par ipilimumab chez des patients présentant un mélanome de stade IIIB/C et IV complètement résecté. • Evaluer si l'expression du PD-L1 est un biomarqueur prédictif de la survie sans récurrence. • Evaluer la variation de la qualité de vie des patients mesurée par le questionnaire EORTC-QLQ-C30.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Principaux critères d'inclusion :</u> • Patients âgés de 15 ans ou plus ; • Mélanome de stade IIIB/C ou de stade IV (selon la classification AJCC 7^{ème} édition) histologiquement confirmé et complètement résecté chirurgicalement, sans maladie détectable. Marges chirurgicales saines confirmées par examen anatomopathologique ; • Résection complète réalisée dans les 12 semaines précédant la randomisation ; • Absence de maladie détectable dans les 4 semaines précédant la randomisation confirmée par un examen physique complet et des examens d'imagerie ; • Score de performance ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) de 0 ou 1 ; • Echantillon de tumeur disponible afin d'estimer le niveau d'expression PD-L1 des patients (≥5%, <5% ou indéterminée) ; • Absence de récurrence confirmée par une IRM pendant ≥ 4 semaines après la fin du traitement (date de chirurgie ou de dernière dose de radiothérapie, le cas échéant) chez les patients ayant des antécédents de métastases cérébrales traitées ; • Paramètres biologiques suivants : Leucocytes ≥2 000 /μl, Neutrophiles ≥1 500 /μl, Plaquettes ≥100x10³ /μl, Hémoglobine ≥9,0 g/dl, ASAT et ALAT ≤3 fois la limite normale supérieure (LNS), bilirubine totale ≤1,5xLNS, créatininémie ≤1,5xLNS ou clairance de la créatinine >40 ml/min. <u>Principaux critères non inclusion :</u> • Mélanomes oculaires ou uvéaux. • Antécédent de cancer autre que le mélanome sauf si une rémission complète a été atteinte au moins 3 ans avant l'inclusion et qu'aucune thérapie additionnelle n'est requise ou attendue au cours de l'étude (à l'exception notamment des cancers de la peau non-mélanome ou des cancers <i>in situ</i> gastrique, de la vessie, du col de l'utérus, du colon ou du sein). • Pathologies nécessitant un traitement systémique avec des corticostéroïdes (>10 mg/j prednisone ou équivalent) ou d'autres thérapies immunosuppressives dans les 14 jours de l'administration du traitement d'étude. • Thérapies précédentes pour le mélanome, à l'exception de la chirurgie pour la(les) lésion(s) du mélanome, des radiothérapies adjuvantes après résection neurochirurgicale des lésions cérébrales et de la thérapie adjuvante par interféron (uniquement si le traitement avait été complété au moins 6 mois avant la randomisation). Les antécédents de traitements non permis incluaient notamment les anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-CTLA-4.
Cadre et lieu de l'étude	130 centres dans 25 pays : Afrique du Sud, Argentine, Australie, Autriche, Belgique, Canada, Corée, Espagne, Etats-Unis, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Japon, Norvège, Pays-Bas, Pologne, République Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Suède, Suisse, Taiwan.

Traitements étudiés	• Nivolumab 3 mg/kg administré en perfusion IV de 60 minutes toutes les 2 semaines + placebo de l'ipilimumab IV toutes les 3 semaines (4 doses) puis toutes les 12 semaines à partir de la Semaine 24 • Ipilimumab 10 mg/kg administré en perfusion IV de 90 minutes toutes les 3 semaines (4 doses) puis toutes les 12 semaines à partir de la semaine 24 + placebo du nivolumab IV toutes les deux semaines. Les réductions de doses et les suspensions de doses n'étaient pas autorisées. Dans le cas où une dose ne pouvait pas être administrée à la date prévue, celle-ci devait être omise Le traitement était administré pendant une durée maximale d'un an ou jusqu'à récurrence, toxicité jugée inacceptable ou retrait de consentement du patient.
Critère de jugement principal	Survie sans récurrence (SSR), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une récurrence de la maladie (métastase locale, régionale ou distante), de l'apparition d'un nouveau mélanome primaire ou du décès du patient (quelle qu'en soit la cause), selon l'événement arrivant en premier. La survie sans récurrence était évaluée toutes les 12 semaines pendant les premiers 2 ans (dont 1^{ère} année sous traitement), puis tous les 6 mois au-delà et jusqu'à 5 ans.
Critères de jugement secondaires	<u>Critère secondaire hiérarchisé :</u> • Survie globale (SG), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues), calculée après un minimum de suivi de 36 mois. La survie globale était évaluée tous les 3 mois et jusqu'à 5 ans après le début du traitement, ou jusqu'au décès, perte de vue, ou retrait de consentement. <u>Autres objectifs secondaires :</u> • Tolérance évaluée par la fréquence des EI, des EI graves (EIG), des décès et des anomalies biologiques ; • Survie sans récurrence selon le statut PD-L1 (expression <5% ou ≥5%) ; • Variation de la qualité de vie mesurée par le questionnaire EORTC QLQ-C30. L'EORTC QLQ-C30 est un auto-questionnaire spécifique aux cancers comprenant 30 questions. Une augmentation du score sur cette échelle montre une amélioration de la qualité de vie. Les variations de scores mesurées ont été confrontées à la méthodologie développée par Osoba et al.¹² pour l'interprétation de leur signification clinique : une variation de moins de 5 points n'est pas considérée comme cliniquement significative ; entre 5 et 10 points est associée à un changement clinique « faible » ; entre 10 et 20 points est associée à un changement clinique « modéré » ; plus de 20 points est associée à un changement clinique « important ».
Taille de l'échantillon et calcul de puissance	<u>Calcul du nombre de sujets nécessaires :</u> Avec un échantillon d'environ 900 patients, 85% de puissance, une erreur bilatérale de type I de 0,05 et un HR attendu de 0,75, il a été estimé qu'un nombre minimal de 450 événements de survie sans progression était nécessaire (accumulés lorsque tous les patients disposeraient d'un suivi minimum de 36 mois) pour tester la supériorité du nivolumab par rapport à l'ipilimumab. Néanmoins, une analyse intermédiaire de survie sans récurrence était prévue au protocole lorsque tous les patients disposeraient d'un minimum de 18 mois de suivi, avec un nombre d'événements projeté à environ 350, permettant ainsi de détecter un HR critique à 0,78, avec une erreur bilatérale de type I ajusté à 0,0244. L'intervalle de confiance à utiliser lors de l'analyse intermédiaire était déterminé en utilisant une fonction de dépense du risque alpha de Lan-DeMets avec des bornes de type O'Brien-Fleming. En ce qui concerne les analyses de SG, une analyse intermédiaire était prévue au même moment que l'analyse finale de survie sans récurrence (lorsque tous les patients disposeraient d'un suivi minimum de 36 mois). Une analyse finale de SG était prévue au protocole lorsque tous les patients disposeraient d'un suivi minimum de 48 mois.
Méthode de randomisation	Les patients qui remplissaient à la fois les critères d'inclusion et ne présentaient pas de critère 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 (nivolumab) : 1 (ipilimumab). La randomisation a été stratifiée selon le statut PD-L1 (expression <5% ou ≥5%) et le stade de la maladie à l'inclusion (stade IIb/c versus IV M1a-M1b versus IV M1c).
Méthode d'analyse des résultats	Une analyse intermédiaire du critère de jugement principal était prévue au protocole lorsque tous les patients disposaient d'un minimum de 18 mois de suivi. Analyse des critères de jugement d'efficacité : <u>Population d'analyse :</u> Toutes les analyses décrites ci-dessous ont été conduites parmi l'ensemble des patients randomisés. <u>Méthode d'analyse statistique pour le critère de jugement principal :</u> - Test de supériorité d'effet : La méthode de Kaplan-Meier était utilisée pour tracer les courbes de survie sans récurrence. Dans cette analyse les patients étaient censurés à la date de leur dernière évaluation clinique s'ils étaient en cours d'étude (sous traitement ou en suivi, et toujours sans

¹² Osoba D, Rodrigues G, Myles J et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol 1998;6(1) :139-44.

récidive et en vie) ou sortis de l'étude (i.e. perdus de vue, retrait de consentement, ou autre). Si les patients avaient reçu un nouveau traitement anticancéreux ou s'ils avaient développé un deuxième cancer primaire non-mélanome pendant l'étude, ils étaient censurés à la date de leur dernière évaluation clinique, avant le début du nouveau traitement ou de l'apparition du nouveau cancer. Les patients en vie et sans évaluation après la randomisation étaient censurés le jour de la randomisation. La comparaison entre les groupes en termes de survie sans récidive a été réalisée en utilisant un test log-rank bilatéral stratifié sur le statut PD-L1 et le stade de la maladie à l'inclusion.

- Quantification de l'effet : L'évaluation de la SSR était basée sur l'estimation d'un rapport de risques instantanés (*hazard ratio*) entre les traitements d'intérêt dans l'étude, en prenant en compte toute la durée de suivi et les événements survenus pendant cette période. A noter que les médianes de SSR ne sont pas le critère de jugement principal de l'étude, et ne sont rapportées qu'à titre descriptif.

Le *Hazard Ratio* (HR) et son intervalle de confiance (IC) sur ce même critère étaient estimés en utilisant un modèle de Cox stratifié avec le groupe de traitement comme seule co-variable, et en prenant en compte les facteurs de stratification utilisés pour la randomisation. La proportionnalité des risques dans le temps a été évaluée en réalisant un test de Wald sur l'interaction entre le temps et le traitement.

- Analyses complémentaires :

a) Analyses par sous-groupes prévues au protocole : La survie sans récidive a été estimée dans un nombre important de sous-groupes : en fonction de l'âge des patients, du sexe, de l'ethnie, du stade de la maladie, de la présence d'ulcération de la lésion pour les stades III, de l'envahissement ganglionnaire pour les stades III, du statut PD-L1, du sous-type de mélanome, du statut de mutation BRAF et de la région géographique.

b) Analyses de sensibilité prévues au protocole : Afin d'évaluer la robustesse des résultats de survie sans récidive, ceux-ci ont aussi été estimés en faisant varier un certain nombre de paramètres, à savoir : utilisant un modèle de Cox non stratifié, ou stratifié par le statut PD-L1 et le stade de la maladie selon les eCRF (au lieu de l'IVRS) ; en prenant en compte les évaluations pendant/après les traitements subséquents ou pendant/après la survenue d'un second cancer primaire non-mélanome ; en prenant en compte les évaluations manquantes avant la survenue d'un événement de récidive ; en prenant en compte les patients perdus de vue, et encore analyses menées sur la population de patients sans déviation majeure au protocole.

Méthode d'analyse statistique pour le critère secondaire hiérarchisé :

Si la supériorité sur le critère principal de survie sans récidive était démontrée lors de la première analyse intermédiaire (détaillée dans le présent dossier), une méthode hiérarchique séquentielle sur le critère secondaire de survie globale prévue initialement au protocole serait implémentée afin de contrôler le risque alpha.

Les mêmes analyses décrites ci-dessus pour la survie sans récidive seront également utilisées pour étudier et comparer la survie globale. A noter qu'aucune analyse de la survie globale n'a été réalisée au moment de l'analyse intermédiaire de survie sans récidive car le minimum de temps de suivi prévu au protocole n'a pas été atteint.

Méthode d'analyse statistique pour les autres critères secondaires :

- Survie sans récidive selon le statut PD-L1 : Pour évaluer l'expression du PD-L1 en tant que biomarqueur prédictif, un modèle de Cox a été utilisé pour tester l'interaction entre l'expression de PD-L1 (positive versus négative) et le groupe de traitement, sur le critère de la survie sans récidive. En outre, la survie sans récidive a été évaluée dans chaque sous-groupe selon le statut PD-L1 (positif et négatif). Comme décrit pour le critère principal, la méthode de Kaplan-Meier était utilisée pour tracer les courbes de survie sans récidive.
- Qualité de vie mesurée par le questionnaire EORTC-QLQ-C30 : A partir d'une échelle de scores sur un domaine de qualité de vie globale, les variations moyennes de score, depuis l'inclusion dans l'étude ont été calculées. Ces variations ont été estimées de manière brute, mais aussi ajustées, à partir d'une analyse multi-niveaux, prenant en compte le niveau d'expression PD-L1, la classification du stade de la maladie, le traitement et la visite.

Les variations des scores (amélioration ou détérioration) ont été confrontées à la méthodologie développée par Osoba et al.¹² pour l'interprétation de leur signification clinique. Une variation <5 points n'était pas considérée comme cliniquement significative ; entre 5 et 10 points était associée à un changement clinique « faible » ; entre 10 et 20 points était associée à un changement clinique « modéré » ; et >20 points était associée à un changement clinique « important ».

Méthode d'analyse statistique pour les critères exploratoires :

- Survie sans métastase à distance : Les mêmes analyses décrites ci-dessus pour la survie sans récidive ont également été utilisées pour étudier et comparer la survie sans métastase à distance. Ces analyses ont aussi été conduites chez les patients présentant une mutation BRAF.

- Variation de la qualité de vie mesurée par l'échelle visuelle analogique de l'EQ-5D : Les mêmes analyses décrites ci-dessus pour l'EORTC-QLQ-C30 ont également été utilisées pour étudier les variations d'EQ-5D.

Analyse des critères de jugement de tolérance :

Population d'analyse :

Les critères de jugement de tolérance ont été évalués sur l'ensemble des patients ayant reçu au moins une fois le traitement.

Méthode d'analyse statistique :

Description du nombre et du pourcentage de patients ayant présenté des EI et des EIG (codage MedDRA version 20.0), des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ou à l'interruption temporaire du traitement, et des anomalies biologiques, ainsi que le nombre et pourcentage de patients décédés.

Résultats :

Au total, 906 patients ont été randomisés : 453 dans le groupe nivolumab et 453 dans le groupe ipilimumab.

► Caractéristiques des patients et de la maladie

Les caractéristiques de la maladie étaient globalement similaires entre les groupes. A l'inclusion, les patients présentaient majoritairement des mélanomes cutanés (84,5%) de stade IIIB (34,3%), IIIC (46,6%) et IV (18,7%), avec une ulcération pour 31,8% des patients. Il s'agissait d'un mélanome primaire dans 50,3% des cas et d'une récurrence dans 48,9%. L'expression de PD-L1 était négative (<5%) pour la majorité des patients (61,9%) et le mélanome était BRAF muté dans 42,1% des cas (en cohérence avec la fréquence de mutation BRAF connue).

Conformément au protocole, tous les patients avaient été traités chirurgicalement, le délai médian entre la résection chirurgicale et la randomisation étant de 9,3 semaines. De plus, 2,4% et 3,3% des patients avaient respectivement reçu une radiothérapie et un traitement systémique pour leur mélanome.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients randomisés à l'inclusion - étude CA209238

	Nivolumab (n=453)	Ipilimumab (n=453)	Total (n=906)
Age (ans)			
Moyenne (ET)	54,4 (13,3)	53,6 (13,5)	54,0 (13,4)
Médiane (Min ; Max)	56,0 (19 ; 83)	54,0 (18 ; 86)	55,0 (18 ; 86)
<65 ans ; n (%)	333 (73,5)	339 (74,8)	672 (74,2)
≥65 - <75 ans ; n (%)	103 (22,7)	101 (22,3)	204 (22,5)
≥75 ans ; n (%)	17 (3,8)	13 (2,9)	30 (3,3)
≥65 ans ; n (%)	120 (26,5)	114 (25,2)	234 (25,8)
Sexe, n (% patients)			
Hommes	258 (57,0)	269 (59,4)	527 (58,2)
Femmes	195 (43,0)	184 (40,6)	379 (41,8)
Type, n (% patients)			
Caucasien	425 (93,8)	434 (95,8)	859 (94,8)
Africain ou afro-américain	0	0	0
Asiatique	25 (5,5)	18 (4,0)	43 (4,7)
Autres	3 (0,6)	1 (0,2)	4 (0,4)
Score ECOG, n (% patients)			
0	413 (91,2)	405 (89,4)	818 (90,3)
1	40 (8,8)	48 (10,6)	88 (9,7)
Délai entre la résection chirurgicale et la randomisation (semaines)			
Moyenne (ET)	8,8 (2,6)	9,1 (3,2)	9,0 (2,9)
Médiane (Min ; Max)	9,0 (0 ; 15)	9,7 (0 ; 35)	9,3 (0 ; 35)
<3 ; n (%)	5 (1,1)	17 (3,8)	22 (2,4)
3 - < 6 ; n (%)	60 (13,2)	49 (10,8)	109 (12,0)
6 - < 9 ; n (%)	156 (34,4)	126 (27,8)	282 (31,1)
9 - < 12 ; n (%)	180 (39,7)	180 (39,7)	360 (39,7)
12 - < 15 ; n (%)	50 (11,0)	76 (16,8)	126 (13,9)
15 - < 18 ; n (%)	2 (0,4)	3 (0,7)	5 (0,6)
≥ 18 ; n (%)	0	2 (0,4)	2 (0,2)
Sous-type de mélanome au diagnostic, n (% patients)			
Cutané	388 (85,7)	378 (83,4)	766 (84,5)
Muqueux	16 (3,5)	13 (2,9)	29 (3,2)

Acral	16 (3,5)	17 (3,8)	33 (3,6)
Autre	33 (7,3)	45 (9,9)	78 (8,6)
Origine de la tumeur, n (% patients)			
Primaire	241 (53,2)	215 (47,5)	456 (50,3)
Récidive	208 (45,9)	235 (51,9)	443 (48,9)
Non rapporté	4 (0,9)	3 (0,7)	7 (0,8)
Stade de la maladie à l'inclusion, n (% patients)			
Stade IIIB	163 (36,0)	148 (32,7)	311 (34,3)
Stade IIIC	204 (45,0)	218 (48,1)	422 (46,6)
Stade IV	82 (18,1)	87 (19,2)	169 (18,7)
Autre	2 (0,4)	0	2 (0,2)
Non rapporté	2 (0,4)	0	2 (0,2)
Présence d'ulcération pour les mélanomes de stade III, n (% patients)			
Oui	153 (33,8)	135 (29,8)	288 (31,8)
Non	201 (44,4)	216 (47,7)	417 (46,0)
Non rapporté	15 (3,3)	15 (3,3)	30 (3,3)
Envahissement ganglionnaire pour les mélanomes de stade III, n (% patients)			
Microscopique	125 (27,6)	134 (29,6)	259 (28,6)
Macroscopique	219 (48,3)	214 (47,2)	433 (47,8)
Non rapporté	25 (5,5)	18 (4,0)	43 (4,7)
Type de métastases pour les mélanomes de stade III, n (% patients)			
En transit/satellite sans atteinte du ganglion	85 (18,8)	75 (16,6)	160 (17,7)
Conglomérat d'adénopathies	63 (13,9)	67 (14,8)	130 (14,3)
En transit/satellite avec atteinte du ganglion	8 (18,1)	86 (19,0)	168 (18,5)
Non rapporté	139 (30,7)	138 (30,5)	277 (30,6)
Catégorie du mélanome de stade IV, n (% patients)			
M1A	50 (11,0)	51 (11,3)	101 (11,1)
M1B	12 (2,6)	15 (3,3)	27 (3,0)
M1C sans métastase cérébrale	14 (3,1)	15 (3,3)	29 (3,2)
M1C avec métastase cérébrale	6 (1,3)	6 (1,3)	12 (1,3)
Taux de lactate déshydrogénase (LDH), n (% patients)			
LDH ≤ LNS	413 (91,2)	411 (90,7)	824 (90,9)
LDH > LNS	32 (7,1)	37 (8,2)	69 (7,6)
Non rapporté	8 (1,8)	5 (1,1)	13 (1,4)
Statut PD-L1, n (% patients)			
PD-L1 < 5%	275 (60,7)	286 (63,1)	561 (61,9)
PD-L1 ≥ 5%	152 (33,6)	154 (34,0)	306 (33,8)
Non déterminé*	25 (5,5)	13 (2,9)	38 (4,2)
Non évaluable/non rapporté*	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Statut B-RAF, n (% patients)			
Mutation	187 (41,3)	194 (42,8)	381 (42,1)
Sauvage	197 (43,5)	214 (47,2)	411 (45,4)
Non rapporté	69 (15,2)	45 (9,9)	114 (12,6)
Antécédents de traitements, n (% patients)			
Chirurgie	453 (100)	453 (100)	906 (100)
Radiothérapie	11 (2,4)	11 (2,4)	22 (2,4)
Traitement systémique lié au cancer	13 (2,9)	17 (3,8)	30 (3,3)

ET = Ecart-type de la moyenne

* Non déterminé = Recherché mais l'expression n'a pas pu être déterminé ; Non évaluable/non rapporté : aucune information sur l'expression PD-L1 n'est disponible.

Les résultats disponibles sont ceux d'une analyse intermédiaire considérée comme l'analyse principale de cette étude (analyse de tous les patients avec un minimum de suivi de 18 mois).

► Critère de jugement principal : survie sans récurrence (SSR)

La supériorité de nivolumab par rapport à l'ipilimumab en survie sans récurrence a été démontrée avec un HR= 0,65 ; IC_{97,56%} [0,51 ; 0,83], p<0,0001.

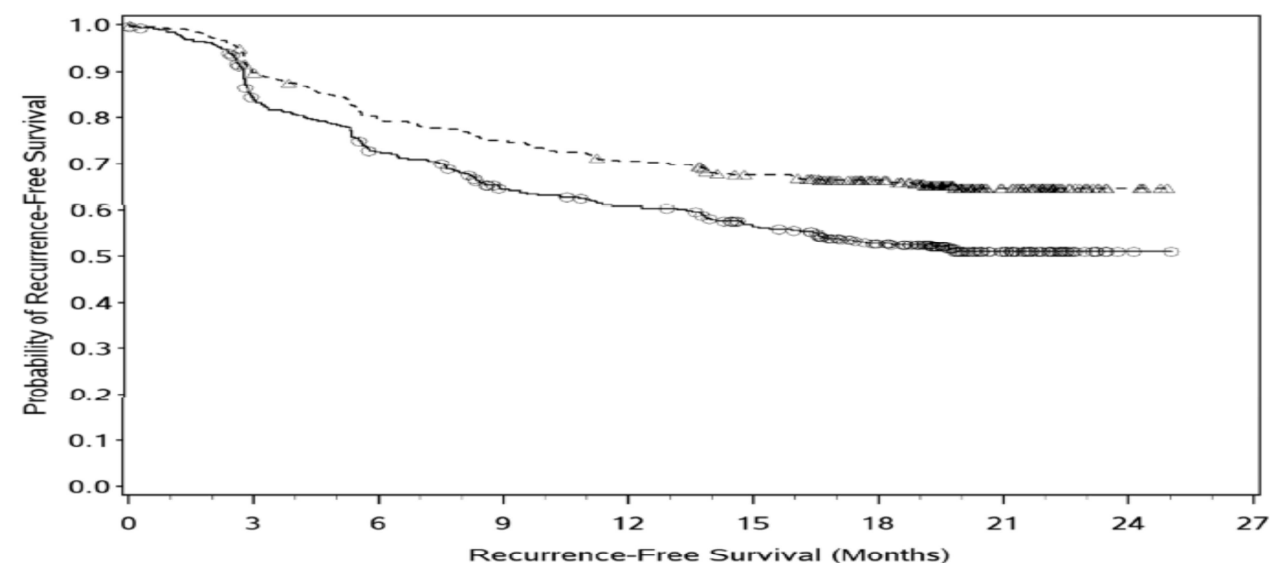
Un total de 360 événements de récurrences a été observé dont 154 (34,0%) dans le groupe nivolumab et 206 (45,5%) dans le groupe ipilimumab, soit une différence absolue d'environ 10% en faveur du nivolumab.

La médiane de SSR n'a été atteinte dans aucun des groupes.

Au vu de ces résultats, l'étude a été attestée comme positive par le DMC, et cette analyse intermédiaire a été considérée comme l'analyse principale selon le plan d'analyse statistique.

Une analyse de suivi avec recul supplémentaire de 6 mois soit un total de 24 mois de suivi a suggéré une médiane de SSR de 30,75 mois dans le groupe nivolumab versus 24,08 mois dans le groupe ipilimumab HR = 0,66 [IC de 95%: 0,54, 0,81]. Il convient de noter que la médiane fournie est instable en raison du faible nombre de patients et de la censure avec 24 mois de suivi.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans récurrence à 18 mois



Number of Subjects at Risk

Nivolumab 3 mg/kg									
453	399	353	332	311	291	249	71	5	0
Ipilimumab 10 mg/kg									
453	364	314	269	252	225	184	56	2	0

--△-- Nivolumab 3 mg/kg (events: 154/453), median and 95% CI: N.A.

—○— Ipilimumab 10 mg/kg (events: 206/453), median and 95% CI: N.A. (16.56, N.A.)

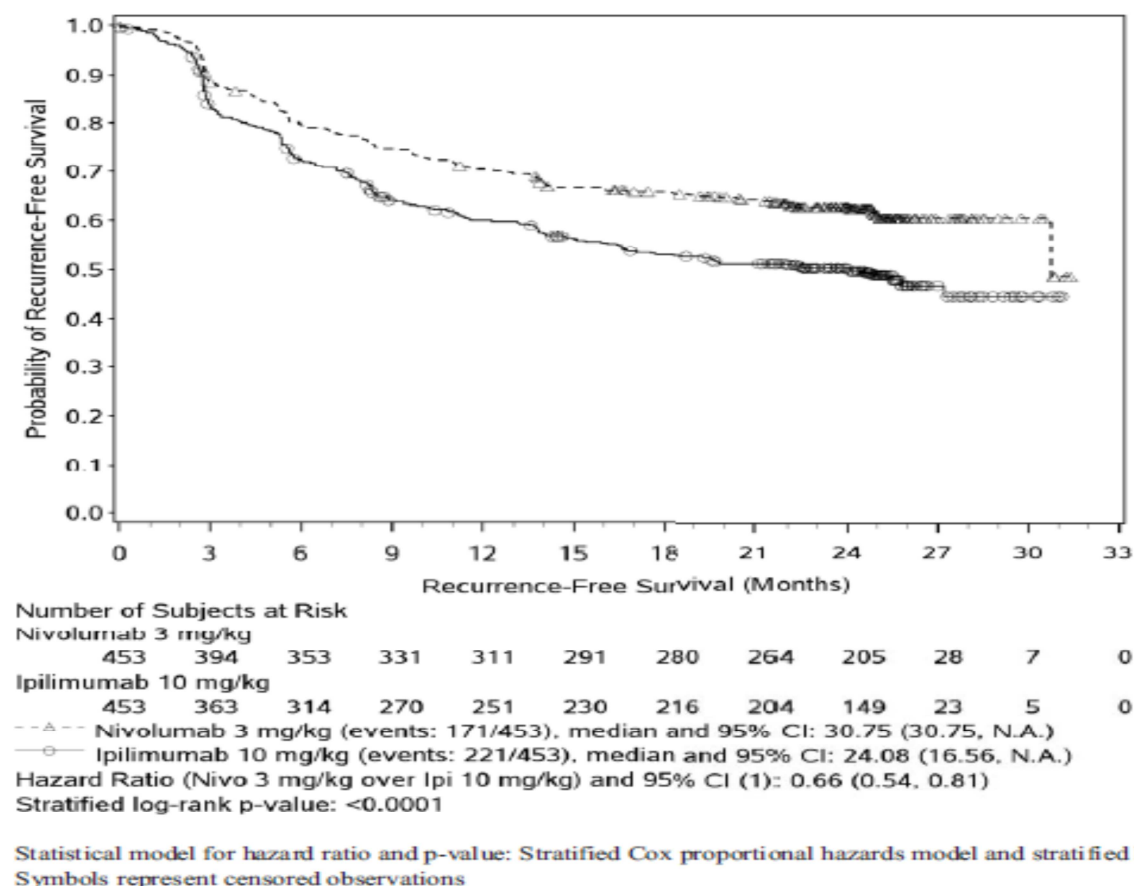
Hazard Ratio (Nivo 3 mg/kg over Ipi 10 mg/kg) and 97.56% CI (1): 0.65 (0.51, 0.83)

Stratified log-rank p-value: <0.0001

Statistical model for hazard ratio and p-value: Stratified Cox proportional hazards model and stratified log-rank test.

Symbols represent censored observations

Figure 2: Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans récurrence à 24 mois



Point sur les récurrences à l'analyse à 18 mois :

Pour les patients ayant présenté une récurrence de la maladie, il s'agissait en majorité d'une récurrence à distance dans les deux groupes (18,8% dans le groupe nivolumab et 25,8% dans le groupe ipilimumab). A noter que 5 patients étaient décédés dans le groupe ipilimumab.

Tableau 2: Caractéristique de la récurrence pour les patients ayant eu cet événement

	Nivolumab (n=453)	Ipilimumab (n=453)
Récurrence (Population ITT)	154 (34,0)	206 (45,5)
Récurrence locale	30 (6,6)	44 (9,7)
Récurrence régionale	31 (6,8)	34 (7,5)
Métastases à distance	85 (18,8)	117 (25,8)
Nouvelle lésion primaire	7 (1,5)	4 (0,9)

Parmi les patients ayant récidivé, un total de 129 (28,5%) patients du groupe nivolumab et de 171 (37,7%) patients du groupe ipilimumab a reçu un traitement anticancéreux subséquent incluant la chirurgie (15,2% et 14,1% respectivement), la radiothérapie (5,3% versus 5,7% respectivement), un traitement systémique (19,9% versus 30% respectivement), les plus fréquents étant les immunothérapies (11,0% versus 23,0% respectivement) et les inhibiteurs BRAF (9,1% versus 8,8% respectivement).

► Critère de jugement secondaire hiérarchisé : survie globale (SG)

Les analyses de survie globale telles que prévues au protocole ne sont pas disponibles à ce jour, le suivi minimum requis n'étant pas atteint.

Les patients devraient avoir un minimum de suivi de 36 mois en fin d'année 2018 permettant l'analyse intermédiaire de survie globale ; l'analyse finale est prévue à 48 mois de suivi.

Compte tenu de l'absence de supériorité démontrée sur le critère hiérarchisé survie globale (données immatures), les résultats sur les autres critères notamment la SSR selon le statut PD-L1 et la qualité de vie sont donnés uniquement à titre documentaire sans permettre de tirer de conclusion.

► Critère de jugement secondaire : SSR selon le statut PD-L1

L'analyse a suggéré un risque de récurrence globalement plus faible dans le groupe nivolumab par rapport à l'ipilimumab quel que soit le niveau d'expression (HR=0,71 ; IC95% [0,56 ; 0,91] au seuil d'expression < 5% et HR= 0,50 ; IC95% [0,32 ; 0,78] au seuil d'expression ≥ 5%)

08.2 Qualité de vie

Le taux de remplissage du questionnaire EORTC QLQ-C30 pour l'ensemble du suivi a été de 86,4% dans le groupe nivolumab et de 84,0% dans le groupe ipilimumab. L'analyse de la qualité de vie via ce questionnaire n'a donc pas été réalisée en ITT. Elle a suggéré une absence de différence entre les deux groupes (aucun patient n'a atteint une variation minimale pertinente [changement de 5 à 10 points] dans les deux groupes).

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues de l'étude pivot

La fréquence des événements indésirables (EI) ayant entraîné l'arrêt du traitement a été de 9,7% dans le groupe nivolumab et de 42,6% dans le groupe ipilimumab.

La proportion de patients ayant présenté un EI de grades 3-4 a été de 25,4% dans le groupe nivolumab et de 55,2% dans le groupe ipilimumab.

L'incidence des EI graves a été de 17,5% dans le groupe nivolumab et de 40,4 dans le groupe ipilimumab.

- Événements indésirables immuno-médiés

Les EI immuno-médiés (EI-im) sont des événements spécifiques (incluant notamment pneumonie, diarrhée/colite, hépatite, dysfonctionnement rénal, éruption cutanée, trouble endocrinien), considérés comme ayant une potentielle origine immunologique par l'investigateur, survenant dans le 100 jours suivant la dernière dose de traitement, quelle que soit la cause.

La catégorie d'EI-im la plus fréquemment rapportée dans le groupe nivolumab étaient le rash (16,2% et l'hypothyroïdie (13,9%), et dans le groupe ipilimumab la diarrhée/colite (31,8%) et le rash (23,2%). La catégorie d'EI-im de grade 3-4 la plus fréquemment rapportée dans le groupe nivolumab était la diarrhée/colite (2,0%) et dans le groupe ipilimumab, l'hépatite (7,5%).

- Autres événements indésirables d'intérêt particulier

Les événements indésirables d'intérêt particulier à type Guillain-Barré, encéphalite, myosites n'ont pas été observés dans le groupe nivolumab alors qu'ils ont été observés dans le groupe ipilimumab (respectivement 0,2%, 0,2%, et 0,7%). Les événements à type de pancréatite et uvéite ont été observés dans les deux groupes de traitement avec une incidence de moins de 1%.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (version du 09/05/2018)

Tableau 3 : Résumé des points de suivi particulier pour OPDIVO

Risques importants identifiés	Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique
	Colite d'origine immunologique
	Hépatite d'origine immunologique
	Néphrite ou dysfonction rénale d'origine immunologique
	Endocrinopathie d'origine immunologique
	Événements indésirables cutanés d'origine immunologique

Risques importants potentiels	Autres effets indésirables d'origine immunologique
	Réactions sévères à la perfusion
	Toxicité embryo-fœtale
	Immunogénicité
	Arythmie cardiaque (indication mélanome pré-traité uniquement)
	Complications d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) après une exposition antérieure au nivolumab
	Risque de GvHD avec nivolumab après allogreffe
Informations manquantes	Enfants et adolescents de moins de 18 ans
	Personnes âgées de 65 ans ou plus présentant un lymphome de Hodgkin classique
	Personnes âgées de 75 ans ou plus présentant un cancer épidermoïde de la tête et du cou
	Patients avec insuffisance hépatique sévère et/ou insuffisance rénale sévère
	Patients avec maladie auto-immune
	Patients recevant déjà un traitement immunosuppresseur systémique avant le début du traitement par nivolumab
	Utilisation chez les patients ayant reçu une vaccination contre la grippe
	Patients présentant des métastases cérébrales : - mélanome avancé, cancer épidermoïde de la tête et du cou, carcinome urothélial : métastases cérébrales actives ou leptoméningées, - cancer bronchique : métastases cérébrales actives, - cancer à cellules rénales : métastases cérébrales en cours ou antécédents

08.4 Données de comparaison indirectes

8.4.1 Méta-analyse en réseau – Etude CA2099X7

Une méta-analyse en réseau a comparé l'efficacité du nivolumab à celle des traitements adjuvants actuellement utilisés ou en cours de développement chez des patients atteints d'un mélanome de stade III/IV réséqué totalement. Pour cela, une revue systématique de la littérature a été réalisée afin d'identifier les études cliniques évaluant l'efficacité des traitements actuellement utilisés ou en cours de développement (interféron [incluant interféron alpha 2a, 2b et peginterferon], pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab, dabrafénib+tramétinib et observation) chez les patients atteints d'un mélanome de stade III/IV réséqué totalement. Cette revue de la littérature a porté sur les publications des études interventionnelles publiées au 28 septembre 2017.

Le critère de jugement principal retenu était la survie sans récurrence.

Résultats

La méta-analyse en réseau incluant l'ensemble des données disponibles au niveau agrégé suggère une réduction du risque de récurrence pour OPDIVO de 50% comparée à l'observation ou placebo (HR SSR= 0,50 ; IC_{95%} [0,38 ; 0,66]).

Par ailleurs, on note une absence de différence entre nivolumab et l'association dabrafénib + tramétinib, uniquement indiquée chez les patients présentant une mutation BRAF (HR= 1,07 ; IC_{95%} [0,77 ; 1,49]).

Tableau 4 : résultats d'efficacité en termes de rfs/dfs de nivolumab versus comparateurs - étude ca2099x7

Comparaison	Hazard Ratio [IC _{95%}]
Nivolumab versus observation ou placebo	0,50 [0,39 ; 0,65]
Nivolumab versus ipilimumab	0,66 [0,53 ; 0,81]
Nivolumab versus interféron	0,57 [0,43 ; 0,75]
Nivolumab versus dabrafénib+tramétinib	1,07 [0,76 ; 1,48]

8.4.2 Comparaison Indirecte selon la méthode de Bucher

Les données de supériorité du nivolumab en termes de survie sans récurrence SSR par rapport à l'ipilimumab (CheckMate 238) peuvent être rapprochées des données de supériorité d'ipilimumab en survie sans récurrence et survie globale par rapport au placebo (étude de phase III CA184029).

Tableau 5 : rapprochement des 2 études utilisées pour la comparaison indirecte (checkmate 238 et ca184029)

	Etude CheckMate 238		Etude CA184029	
Design	Ph III, randomisée en double aveugle		Ph III, randomisée en double aveugle	
Critères de l'étude	Critère principal : RFS Critère secondaire hiérarchisé : SG		Critère principal : RFS Critère secondaire hiérarchisé : SG	
Traitements	Nivolumab versus Ipilimumab		Ipilimumab versus placebo	
Médiane de survie sans récurrence (mois) [IC _{95%}]	NA [NA ; NA]	NA [16,56 ; NA]	26,1 [19,3 ; 39,3]	17,1 [13,4 ; 21,6]
HR SSR [IC _{95%}] p-valeur	0,65 [0,51 ; 0,83]* p<0,0001		0,76 [0,64 ; 0,89] p<0,001	
HR SG [IC _{95%}] p-valeur	Non encore disponible		0,72 [0,58 ; 0,88] P=0,001	

*IC_{97,56%} dans l'étude CheckMate 238

La comparaison indirecte selon la méthode de Bucher suggère une réduction du risque de récurrence pour nivolumab de 50% versus placebo (HR SSR= 0,50 ; IC_{95%} [0,37 ; 0,67]).

Cette analyse ne met pas en évidence d'impact négatif sur la dimension qualité de vie globale du QLQ-C30 d'un traitement par nivolumab versus placebo (HR= 0,88 ; IC_{95%} [0,67 ; 1,17]), pour des patients initialement en bon état général (90,3% des patients avaient un score ECOG de 0) au regard des caractéristiques à l'inclusion dans l'étude pivot CheckMate 238.

08.5 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance du nivolumab à la posologie de 3 mg/kg, en monothérapie, toutes les deux semaines durant un an dans le traitement adjuvant du mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète, ont été évaluées dans une étude comparative versus ipilimumab (étude CHECKMATE 238 [CA209238]).

Il s'agit d'une étude de phase III randomisée en double aveugle ayant pour critère de jugement principal la survie sans récurrence.

A l'inclusion, les patients présentaient majoritairement des mélanomes cutanés (84,5%) de stade IIIB (34,3%), IIIC (46,6%) et IV (18,7%), avec une ulcération pour 31,8% des patients. Il s'agissait d'un mélanome primaire dans 50,3% des cas et d'une récurrence dans 48,9%. L'expression de PD-L1 était négative (<5%) pour la majorité des patients (61,9%) et le mélanome était BRAF muté dans 42,1% des cas (en cohérence avec la fréquence de mutation BRAF connue).

Les résultats disponibles sont ceux d'une analyse intermédiaire considérée comme l'analyse principale de cette étude (analyse de tous les patients avec un minimum de suivi de 18 mois).

La supériorité de nivolumab par rapport à l'ipilimumab en survie sans récurrence a été démontrée avec un HR= 0,65 ; IC_{97,56%} [0,51 ; 0,83], p<0,0001.

Un total de 360 événements de récurrences ont été notés dont 34% (n=154) dans le groupe nivolumab et 45,5% (n=206) dans le groupe ipilimumab, soit une différence absolue d'environ 10% en faveur du nivolumab.

La médiane de SSR n'a été atteinte dans aucun des groupes.

Une analyse de suivi avec recul supplémentaire de 6 mois soit un total de 24 mois de suivi a suggéré une médiane de SSR de 30,75 mois dans le groupe nivolumab versus 24,08 mois dans le groupe ipilimumab HR = 0,66 [IC de 95%: 0,54, 0,81]. Il convient de noter que la médiane fournie est instable en raison du faible nombre de patients et de la censure avec 24 mois de suivi.

Les analyses de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) telles que prévues au protocole ne sont pas disponibles à ce jour, le suivi minimum requis n'étant pas atteint.

Compte tenu de l'absence de supériorité démontrée sur le critère hiérarchisé survie globale (données immatures), les résultats sur les autres critères notamment la SSR selon le statut PD-L1 et la qualité de vie sont exploratoires et ne permettent pas de tirer de conclusion.

La fréquence des événements indésirables (EI) ayant entraîné l'arrêt du traitement a été de 9,7% dans le groupe nivolumab et de 42,6% dans le groupe ipilimumab.

La proportion de patients ayant présenté un EI de grades 3-4 a été de 25,4% dans le groupe nivolumab et de 55,2% dans le groupe ipilimumab. L'incidence des EI graves a été de 17,5% dans le groupe nivolumab et de 40,4% dans le groupe ipilimumab. La Commission souligne que ces résultats sont concordants avec le profil de toxicité connu de nivolumab et d'ipilimumab.

La Commission considère que le choix du comparateur, ipilimumab, qui dispose d'une AMM uniquement aux Etats Unis est acceptable (cf paragraphe comparateur cliniquement pertinent), tout particulièrement dans un contexte où le comparateur actif historique (interféron) dispose d'une faible efficacité et d'un profil de tolérance peu favorable.

Le nivolumab a démontré sa supériorité par rapport à l'ipilimumab en traitement adjuvant du mélanome stade III ou IV après curage ou chirurgie des métastases sur la réduction du risque de récurrence. Les données ne sont pas matures pour conclure sur un gain en survie globale à l'heure actuelle. A ce jour, il n'est pas établi une corrélation positive entre le critère survie sans récurrence et survie globale dans avec le nivolumab cette maladie¹³. La Commission souligne que, bien qu'immature à la date de cette évaluation, le plan statistique permettra de confirmer ou non l'intérêt de nivolumab par rapport à ipilimumab sur la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé).

Au total, les données de l'étude pivot ont démontré la supériorité de nivolumab par rapport à l'ipilimumab, sur la survie sans récurrence, sans démonstration à l'heure actuelle d'un gain en survie globale.

En conséquence, OPDIVO apporte une réponse au besoin médical mal couvert en termes de réduction de risque de rechute en situation adjuvante, même si le bénéfice en survie globale, devra être confirmé dès que les résultats seront disponibles sur ce critère de jugement.

08.6 Programme d'études

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

Tableau 4 : Études en cours ou à venir

Description	Date
1. Etude d'efficacité post-autorisation (PAES): Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit soumettre l'addendum du rapport d'étude final de l'étude CA209205 rapportant les données de survie globale et les données d'arrêt de traitement dans la cohorte C.	30 juin 2021
2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les données de SG finales pour l'étude CA209238 : étude de phase 3, randomisée, en double aveugle portant sur OPDIVO versus Yervoy chez des patients ayant subi une résection complète d'un mélanome de stade IIb/c ou de stade IV.	T4/2020
3. La valeur du biomarqueur prédictif de l'efficacité de nivolumab et/ou du traitement en association nivolumab + ipilimumab doit être plus amplement explorée :	
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 et seuils associés, qui pourraient s'avérer plus sensibles et spécifiques pour prédire la réponse au	

¹³ EPAR OPDIVO 2018, page 58 sur 92

traitement, basé sur PD-L1, PD-L2, lymphocytes infiltrants la tumeur avec mesure de la densité T CD8 +, signature ARN, etc...) comme prédictif de l'efficacité du traitement par nivolumab. Ceci sera fourni pour les indications approuvées :	
- CBNPC : études CA209017, CA209057 et CA209026	30 juin 2018
- CCR : études CA209025 et CA209009	30 juin 2018
- CU : études CA 209275 et CA 209032.	30 juin 2018
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'efficacité du traitement en association nivolumab + ipilimumab dans le contexte des études sur le mélanome CA209038, CA209067, ou CA209069. De plus, les niveaux de cellules myéloïdes suppressives en circulation seront explorés dans l'étude CA209038.	31 mars 2019
3. 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, et seuils associés, qui pourraient s'avérer plus sensibles et spécifiques pour prédire la réponse au traitement, basé sur PD-L1 (sur les cellules tumorales et sur les cellules immunitaires associées à la tumeur), PD-L2, lymphocytes infiltrants la tumeur avec mesure de la densité T CD8+, signature ARN, la charge mutationnelle de la tumeur) comme prédictif de l'efficacité du traitement en association avec le nivolumab. Ces données seront disponibles pour les indications approuvées : - Traitement adjuvant du mélanome (monothérapie) : étude CA209238	31 mars 2019
4. Poursuivre les investigations sur la relation entre l'expression PD-L1 et PD-L2 dans les études de Phase 1 (CA209009, CA209038 et CA209064). - Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit soumettre l'ensemble des méthodes analytiques de l'étude et les rapports de validation pour les essais PD-L1 et PD-L2 utilisés dans les études CA209009, CA209038 et CA209064, notamment les discussions sur les caractéristiques relatives à la performance (limitations et robustesse de l'essai). La comparaison de l'expression de PD-L1 et de PD-L2 dans ces études, ainsi que les données s'y rapportant dans la littérature, doivent également être incluses. - Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit fournir une mise à jour sur les prévisions relatives à l'éventuelle poursuite des investigations relatives à l'expression PD-L2 des cellules immunitaires sur des échantillons d'étude clinique disponibles (pour CA209009, CA209038 et CA209064)	31 décembre 2017 30 juin 2018
5. Poursuivre les investigations sur les analyses associatives entre l'expression PD-L1 et PD-L2 conduites dans les études CA209066, CA209057 et CA209025.	30 juin 2018
6. Poursuivre les investigations, dans l'étude CA209141, de l'association entre l'amélioration des résultats cliniques de	

nivolumab et la présence de :	
- l'expression PD-L2	30 septembre 2018
- phénotype inflammatoire élevé.	30 septembre 2018
7. Poursuivre l'exploration, chez les patients atteints de CU, permettant l'identification précoce de ceux qui répondent ou non au traitement par nivolumab, ainsi que l'évaluation de l'association entre l'amélioration des résultats cliniques avec le nivolumab et la présence de : a. charge mutationnelle et de néoantigène, expression de PD-L1 sur la tumeur et les cellules immunitaires liées à la tumeur, au moyen d'approches validées autant que possible.	30 juin 2018

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans le cadre du traitement adjuvant du mélanome à haut risque de récurrence, les recommandations françaises de la SFD 2016¹⁴ et européennes de l'ESMO¹⁵ préconisaient les points suivants :

- évaluer les patients avec un mélanome de stade III réséqué pour administrer l'interféron en traitement adjuvant.
- les patients avec un envahissement ganglionnaire régional microscopique et/ou une lésion primaire ulcérée constituent ceux qui sont le plus susceptible de bénéficier de ce traitement.
- encourager la participation à des essais cliniques pour les patients avec un mélanome de stade IIIB ou plus.

Selon les recommandations de la société française de dermatologie (SFD), actualisées en novembre 2018¹⁶, les patients atteints de stade III et dont le mélanome exprime une mutation V600 de BRAF sont éligibles à un traitement adjuvant, autant par l'association dabrafenib/trametinib que par une immunothérapie (Grade A). En l'absence d'étude face à face entre ces deux stratégies, il n'y a pas d'argument permettant de recommander un traitement plutôt que l'autre.

En cas de tumeur BRAF sauvage, les patients sont éligibles à une immunothérapie par anti PD-1. Il n'y a pas d'argument permettant de privilégier un anti PD-1 plutôt qu'un autre (nivolumab ou pembrolizumab).

Place dans la stratégie thérapeutique :

Au vu de la démonstration de la supériorité du nivolumab par rapport à l'ipilimumab (médicament actif disposant d'une AMM en adjuvant aux Etats Unis) en termes de réduction de la récurrence dans le contexte d'un traitement adjuvant du mélanome à haut risque de récurrence et avec un profil de tolérance acceptable, le nivolumab (OPDIVO) est le traitement à privilégier par rapport au traitement historique, l'interféron.

En l'absence de donnée de comparaison directe, sa place vis-à-vis des nouvelles alternatives (pembrolizumab, dabrafenib/trametinib en cas de mutation V600 de BRAF) n'est pas connue.

¹⁴ Guillot B, Dalac S, Denis MG et al. Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stades I à III. Sous l'égide de la Société Française de Dermatologie. Ann Dermatol Venerol. 2016 Oct;143(10):629-652.

¹⁵ Dummer R, HAUSHILD A, Lindenblatt N, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol 2015; 26: Suppl 5: iv126-iv132.

¹⁶ Guillot B, Dupuy A, Pracht M, et al. Actualisation des données concernant le mélanome stade III : nouvelles recommandations du groupe de cancérologie cutanée. Sous l'égide de la Société Française de Dermatologie. novembre 2018.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le mélanome est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▮ Il s'agit d'un traitement spécifique du mélanome à haut risque de récurrence à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important en termes de réduction de risque de rechute.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▮ Il s'agit d'un traitement adjuvant du mélanome à haut risque de récurrence (maladie avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète).

▮ Intérêt de santé publique:

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
- son incidence estimée à 15 400 patients en 2013,
- du besoin médical mal couvert,
- d'un gain en survie sans récurrence démontré par nivolumab par rapport à l'ipilimumab qui ne dispose pas d'AMM dans cette indication mais dont l'efficacité a été démontrée dans une étude versus placebo (AMM aux Etats Unis),
- de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale,
- de la réponse apportée par le nivolumab au besoin médical mal couvert en termes de réduction de risque de rechute en situation adjuvante, même si le bénéfice en survie globale devra être confirmé dès que les résultats seront disponibles sur ce critère de jugement,

de l'absence de donnée démontrant une amélioration importante de la qualité de vie et du parcours des patients, OPDIVO 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 OPDIVO est important dans l'extension d'indication : en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte notamment :

- la démonstration de la supériorité de nivolumab par rapport à un traitement actif (ipilimumab disposant d'une AMM, en adjuvant, aux Etats Unis) sur la réduction du risque de récurrence (HR= 0,65 ; IC_{97,56%} [0,51 ; 0,83]),
- de l'immaturité des données de survie globale pour conclure sur un avantage de nivolumab par rapport à ipilimumab sur ce critère de jugement,
- de la moindre survenue d'événements indésirables graves avec nivolumab, dans un contexte où ipilimumab est connu pour un profil de toxicité moins favorable,
- du besoin médical important compte tenu du risque de récurrence élevé en cas d'atteinte ganglionnaire même après résection complète et de la faible efficacité du comparateur historique (interféron),

la Commission considère qu'OPDIVO apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique incluant uniquement le traitement historique par interféron.

010.3 Population cible

La population cible d'OPDIVO est constituée de l'ensemble des patients adultes atteints d'un mélanome avec des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète (stade III et IV)

La population cible d'OPDIVO dans cette extension d'indication est celle des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III ou IV, après résection complète.

En l'absence de donnée récente de prévalence et compte tenu de la durée de traitement limitée à un an dans cette indication, cette estimation sera basée sur des données d'incidence.

Le nombre de nouveaux cas de mélanome en France en 2017 a été estimé à 15 404¹⁷. D'après la base de données RIC-Mel¹⁸, les patients au stade III et au stade IV représentaient respectivement 12,3% et 14,9% des 20 274 patients inclus entre 2012 et 2018. En appliquant cette répartition, correspondant au stade le plus avancé de chaque patient disponible dans la base de données, à l'incidence des mélanomes, il peut être estimé que 1 895 patients au stade III et 2 295 patients au stade IV seraient pris en charge chaque année en France.

Le traitement chirurgical permettrait une résection complète chez 70 à 100% des patients au stade III et chez 10% des patients au stade IV (avis d'expert).

Au total, la population cible d'OPDIVO dans le cadre de cette extension d'indication est estimée à un maximum de 2 200 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète. » et à la posologie de l'AMM.

La Commission souhaite disposer des résultats de survie globale de l'étude pivot CA209238 dans un délai maximal de 2 ans (4ème trimestre 2020) comme mentionné dans le rapport d'évaluation européen afin de pouvoir confirmer ses conclusions.

¹⁷ Jéhannin-Ligier K et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 80 p.

¹⁸ Base de données RIC-Mel. <https://epidemiologie-france.aviesan.fr/epidemiologie-france/fiches/reseau-pour-larecherche-et-l-investigation-clinique-sur-le-melanome-cohorte-nationale-de-patients-atteints-de-melanome/fre-fr>