



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
10 juillet 2019

Date d'examen par la Commission : 10 juillet 2019

nivolumab / ipilimumab

OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

B/1 de flacon de 4 ml (CIP : 34009 550 057 9 7)

B/1 de flacon de 10 ml (CIP : 34009 550 058 0 3)

B/1 de flacon de 24 ml (CIP : 34009 550 555 7 0)

YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Flacon de 10 ml B/1 (CIP : 34009 580 877 0 7)

Flacon de 40 ml B/1 (CIP : 34009 580 878 7 5)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

Code ATC	Anticorps monoclonaux : - OPDIVO (nivolumab) : L01XC17 - YERVOY (ipilimumab) : L01XC11
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	L'association OPDIVO / YERVOY est indiquée, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable.

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

SMR	Important uniquement dans le traitement de 1 ^{ère} ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable.
ASMR	Compte tenu : - de la démonstration de supériorité de l'association nivolumab / ipilimumab par rapport au sunitinib, considéré comme un comparateur acceptable, en termes de survie globale (HR = 0,63, IC99,8% = [0,44 ; 0,89] ; p<0,0024) dans la seule population des patients ayant un carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, - du surcroît de toxicité de cette association par rapport au sunitinib avec notamment une fréquence plus élevée d'événements indésirables graves (55,8% vs 39,8%) ou entraînant l'arrêt du traitement (30,7% vs 21,3%), - du besoin médical partiellement couvert dans cette maladie, - et dans l'attente des résultats de l'étude clinique post-autorisation demandée par l'EMA devant déterminer l'apport de l'ipilimumab dans cette association, la Commission considère que l'association OPDIVO / YERVOY apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au sunitinib dans le traitement de 1^{ère} ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable.
ISP	L'association OPDIVO / YERVOY n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	L'association OPDIVO / YERVOY est un traitement de 1^{ère} ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable. Sa supériorité a été établie vis-à-vis d'un comparateur acceptable dans cette situation (sunitinib) en termes de survie globale. La Commission souligne que l'apport de l'ipilimumab, autorisé pour la première fois dans le carcinome rénal, à l'efficacité et à la tolérance de cette bithérapie ne peut être déterminé sur la base des données disponibles. Une étude clinique comparant l'efficacité et la tolérance du nivolumab en association à l'ipilimumab au nivolumab en monothérapie chez des patients adultes atteint d'un carcinome à cellules rénales avancé a été requise par l'EMA (cf. paragraphe 8.5).
Recommandations	La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude d'efficacité post-autorisation demandée par l'EMA (résultats attendus pour Q3 2021 – cf. paragraphe 8.5). Sur la base de ces résultats, elle jugera de l'opportunité de réévaluer cette association.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédures centralisées) : - OPDIVO : 19/06/2015 - YERVOY : 13/07/2011 Date de l'extension d'indication : 11/01/2019
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Médicaments réservé à l'usage hospitalier. - OPDIVO : 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. - YERVOY : Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. <u>Engagements dans le cadre de l'AMM :</u> Une étude post AMM d'efficacité (PAES) a été exigée par l'EMA afin de valider l'intérêt de l'ajout de l'ipilimumab au nivolumab par rapport au nivolumab seul (cf. paragraphe 8.5)
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonal L01XC17 Nivolumab L01XC11 Ipilimumab

02 CONTEXTE

Examen des demandes d'inscription de OPDIVO (nivolumab) et YERVOY (ipilimumab) en association dans l'extension d'indication suivante : « en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable ».

OPDIVO est déjà indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur (avis de la commission de la Transparence du 05/10/2016, SMR important uniquement dans le traitement du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF, ASMR modérée (ASMR III) par rapport à évérolimus).

Il s'agit de la première indication de YERVOY dans le carcinome à cellules rénales.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

03.1 OPDIVO

Mélanome

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

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 rubrique 5.1).

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.

OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable.

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.

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 rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (voir rubrique 5.1).

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.

03.2 YERVOY

Mélanome

YERVOY en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

YERVOY en association à nivolumab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de 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.

Carcinome à Cellules Rénales (CCR)

YERVOY est indiqué en association à nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable.

04 POSOLOGIE (CF. RCP)

« La dose recommandée est de 1 mg/kg d'ipilimumab en association à 3 mg/kg de nivolumab, administrée par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses. Ceci est ensuite suivi par une seconde phase durant laquelle nivolumab en monothérapie est administré par voie intraveineuse soit à 240 mg toutes les 2 semaines soit à 480 mg toutes les 4 semaines, comme présenté dans le Tableau ci-dessous. Pour la phase en monothérapie, la première dose de nivolumab doit être administrée;

- 3 semaines après la dernière dose en association d'ipilimumab et nivolumab, en cas d'administration de la dose à 240 mg toutes les 2 semaines ; ou
- 6 semaines après la dernière dose en association d'ipilimumab et nivolumab, en cas d'administration de la dose à 480 mg toutes les 4 semaines. »

Doses recommandées et temps de perfusion pour l'administration par voie intraveineuse de nivolumab en association à l'ipilimumab

	Phase en association, toutes les 3 semaines pour 4 cycles d'administration	Phase de monothérapie
Nivolumab	3 mg/kg pendant 30 minutes	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes
Ipilimumab	1 mg/kg pendant 30 minutes	-

Paragraphe spécifique au RCP de YERVOY :

« Le traitement par YERVOY, en association à nivolumab, doit être poursuivi pour les quatre doses de traitement en association tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement. Des réponses atypiques (c'est à dire une augmentation initiale transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles petites lésions au cours des premiers mois suivi de réduction de la tumeur) ont été observées. Il est recommandé de continuer le traitement de YERVOY en association à nivolumab chez les patients cliniquement stables présentant des signes initiaux de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée.

Les fonctions hépatique et thyroïdienne doivent être évaluées avant l'instauration d'un traitement par YERVOY et avant chaque administration. De plus, tout signe ou symptôme évocateur d'effets indésirables immunologiques, tels que diarrhée et colite, doit être évalué pendant le traitement par YERVOY (voir tableaux 3A, 3B et la rubrique 4.4 du RCP). »

Paragraphe spécifique au RCP d'OPDIVO :

« 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.

Des réponses atypiques (c'est à dire une augmentation initiale transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles petites lésions au cours des premiers mois suivi de réduction de la tumeur) ont été observées. Il est recommandé de continuer le traitement par nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab chez les patients cliniquement stables présentant des signes initiaux de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée.

Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées. Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la tolérance individuelle et la tolérabilité au traitement. Les recommandations concernant l'arrêt définitif du traitement ou la suspension des doses sont décrites dans le Tableau 4. Des recommandations détaillées de la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique sont décrites à la rubrique 4.4. »

En 2018, l'incidence du cancer du rein en France a été estimée à 15 323 nouveaux cas par an (et il a été responsable de 5 589 décès)¹. L'âge moyen du diagnostic est de 65 ans. La forme la plus fréquente est le cancer à cellules rénales, dont la forme histologique la plus fréquente est le cancer du rein à cellules claires (85 % des cas) ; la deuxième forme est dite « papillaire » (15 % des cas).

La stratégie de prise en charge thérapeutique au stade avancé repose sur un traitement systémique dont l'objectif est d'améliorer la survie globale et la qualité de vie des patients. Le choix du traitement dépend de critères pronostiques. La classification IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) est désormais l'une des plus utilisée en pratique clinique y compris chez les patients naïfs de traitements^{2,3,4}. Celle-ci tient compte du délai entre le diagnostic et l'instauration d'un traitement systémique, du taux d'hémoglobine, de la calcémie corrigée, du score de performance de Karnofsky, du taux de neutrophiles et de plaquettes. Selon ces critères, les patients sont classés en 3 catégories : bon pronostic (0 critère présent), pronostic intermédiaire (1 ou 2 critères) et mauvais pronostic (≥ 3 critères).

Jusqu'en 2018, chez les patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires en situation de pronostic bon ou intermédiaire, les traitements recommandés en 1^{ère} ligne étaient^{5,6,7} : le sunitinib (SUTENT), l'association bevacizumab (AVASTIN)/interféron ou le pazopanib (VOTRIENT). Les cytokines en monothérapie demeurent une option de traitement possible en 1^{ère} ligne dans la prise en charge de l'adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires.

Chez les patients en situation de mauvais pronostic, le traitement préconisé était le temsirolimus (TORISEL), inhibiteur de mTOR. Ces recommandations ont toutefois été actualisées en 2018 suites aux AMM en 1^{ère} ligne du cabozantinib (non recommandé au remboursement en 1^{ère} ligne selon l'avis de la commission du 27 février 2019) et de l'association nivolumab+ipilimumab (association non évaluée par la commission à ce jour, faisant l'objet du présent avis).

En cas de carcinome rénal à cellules non claires, les anti-VEGF ou l'inclusion dans un essai clinique restent à privilégier.

Depuis l'arrivée de ces thérapies dites ciblées, la médiane de survie globale des patients atteints de carcinome rénal avancé a été améliorée. Celle-ci reste toutefois estimée à environ 16,6 mois chez les patients de pronostic intermédiaire et à 5,4 mois chez les patients de mauvais pronostic⁵. Par conséquent, le besoin médical n'est que partiellement couvert.

¹ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019.

² Heng DY *et al.* Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 5794-9.

³ Heng DY *et al.* External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 141-8

⁴ Bensalah K *et al.* Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU — Actualisation 2018—2020 : prise en charge du cancer du rein. *Progrès en urologie* 2018 ; 28 : S3-S31

⁵ Escudier B *et al.* Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016; 27(suppl 5): v58-v68.

⁶ Powles T *et al.* Updated European Association of Urology Guidelines: Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear, Cell Renal Cancer. *Eur Urol* 2018; 73: 311-5

⁷ NCCN guidelines. Kidney cancer. V2.2019

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs de l'association OPDIVO/YERVOY sont les traitements recommandés en 1ère ligne chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé de pronostic intermédiaire ou défavorable (risque intermédiaire ou élevé).

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
VOTRIENT (Pazopanib) <i>GlaxoSmithKline</i>	Non	Traitement de 1ère ligne des cancers du rein avancés	23 septembre 2015 (réévaluation SMR)	Important	VOTRIENT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V , inexistante) dans la prise en charge du cancer du rein au stade avancé en première ligne (avis du 26 juin 2013).	Oui (SS/Coll)
PROLEUKIN (Aldesleukine) <i>Novartis Pharma</i>	Non	Traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique. Il existe des facteurs de risque associés à une diminution du taux de réponse et de la médiane de survie [...]	29 octobre 2014 (réévaluation ASMR)	Faible	Compte tenu : - des données disponibles limitées (études anciennes, non comparatives), - de l'absence de données spécifiques dans la population de l'AMM actuelle et aux posologies validées, mais considérant que PROLEUKIN peut avoir une place, marginale, dans la stratégie thérapeutique, la Commission estime que ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V , inexistante) dans la prise en charge actuelle des patients ayant un adénocarcinome rénal métastatique.	Oui (Coll)
ROFERON-A (Interféron alfa-2a) <i>Roche</i>	Non	Traitement du cancer du rein à un stade avancé	18 juillet 2012 (renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui (SS/Coll)
AVASTIN (Bevacizumab) <i>Roche</i>	Non	Traitement de première ligne, en association à l'interféron alfa-2a, chez les patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique	02 mars 2016 (réévaluation SMR/ASMR)	Important	Prenant en compte : - l'absence de donnée comparative versus les comparateurs cliniquement pertinents et notamment le sunitinib, - et les seules données disponibles comparatives versus interféron en monothérapie, qui n'est plus une stratégie de référence,	Oui (Coll)

					la Commission considère qu'AVASTIN (bevacizumab), associé à l'interféron, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1 ^{ère} ligne du cancer du rein avancé et/ou métastatique.	
SUTENT (sunitinib) <i>Pfizer</i>	Non	Traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatique.	23 mai 2007	Important	SUTENT apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) par rapport à l'interféron en termes d'efficacité, dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques.	Oui (SS/Coll)
TORISEL (temsirolimus) <i>Pfizer</i>	Non	Traitement de première intention du carcinome rénal avancé chez les patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique.	6 février 2008	Important	Compte tenu de la démonstration dans une population de pronostic défavorable et de la quantité d'effet observée, la Commission de la transparence considère que TORISEL apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) par rapport à l'interféron alpha (ROFERON-A) chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé et présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique.	Oui (Coll)

*classe pharmaco-thérapeutique

Par ailleurs, deux autres médicaments ont une AMM en 1^{ère} ligne dans le carcinome rénal avancé :

- FOTIVDA (tivozanib) dans le « traitement de première ligne chez des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé et chez des patients adultes n'ayant jamais reçu d'inhibiteur des voies VEGFR et mTOR suite à une progression de la maladie après un traitement antérieur par cytokine pour leur CCR avancé ».
- et CABOMETYX (cabozantinib) dans le « traitement du carcinome rénal avancé chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement ».

Dans ses avis du 7 novembre 2018 (FOTIVDA) et du 27 février 2019 (CABOMETYX), la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de ces spécialités était insuffisant pour justifier de leur prise en charge par la solidarité nationale. Par conséquent, FOTIVDA et CABOMETYX ne sont pas retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Evaluation en cours	/
Belgique		
Autriche		
Danemark		
Espagne		
Italie		
Luxembourg		
Norvège		
Pays-Bas		
Portugal		
Suède		
Suisse		
Allemagne	Remboursé automatiquement depuis l'AMM – évaluation en cours	/

Par ailleurs, cette association dispose d'une AMM aux Etats-Unis pour le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire ou défavorable non précédemment traités.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé les données d'une étude clinique randomisée, de phase III, comparative en ouvert versus sunitinib (étude CHECKMATE 214) détaillée ci-dessous.

Etude CHEKMATE 2014	Motzer et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018;378:1277-90 ⁸
Type de l'étude	Etude de supériorité de phase III, randomisée, en ouvert, ayant comparé le nivolumab (3 mg/kg) en association à l'ipilimumab (1 mg/kg) au sunitinib en monothérapie.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} visite du 1 ^{er} patient inclus) : 16/10/2014 Date d'extraction de la base pour l'analyse principale : 07/08/2017
Objectifs principaux de l'étude	Démontrer la supériorité de l'association nivolumab / ipilimumab en termes de survie globale, survie sans progression et taux de réponse chez des patients adultes atteints d'un carcinome rénal à cellules claires (ccCCR) avancé ou métastatique à risque intermédiaire ou élevé selon la classification IMDC
METHODE	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : - âge >18 ans ; - carcinome à cellule rénale confirmé histologiquement et comportant un contingent de cellules claires ;

⁸ Motzer RJ, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018;378:1277-90

	- maladie localement avancée (non éligible à une chirurgie curative ou à la radiothérapie) ou métastatique ; - maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 - absence de traitement systémique antérieur du ccCCR. Etaient toutefois autorisés les traitements adjuvants ou néo-adjuvants antérieurs pour un CCR complètement résécable à condition que le traitement n'ait pas inclus un médicament ciblant le VEGF ou le récepteur au VEGF et si la récurrence du cancer avait eu lieu au moins 6 mois après la dernière dose du traitement adjuvant ou néo-adjuvant ; - Score de Karnofsky $\geq 70\%$; - Patients présentant un risque favorable, intermédiaire ou défavorable pouvaient être inclus. Les patients devaient être catégorisés en « favorable » ou « intermédiaire / défavorable ». Pour appartenir à cette dernière catégorie, au moins 1 des facteurs pronostics IMDC suivant devait être observé : - o Score de Karnofsky = 70% ; - o Moins d'un an entre le diagnostic et la randomisation ; - o Niveau d'hémoglobine inférieur à la limite normale inférieure (LLN) ; - o Niveau de calcémie corrigée supérieur à 10 mg/dl ; - o Nombre absolu de neutrophiles supérieur à la limite normale supérieure (ULN) ; - o Nombre de plaquettes supérieur à l'ULN. Si aucun de ces facteurs de risque n'était présent alors les patients pouvaient uniquement être inclus dans la cohorte de risque favorable. Principaux critères de non inclusion : - Présence de métastases cérébrales ; - Antécédent de traitement systémique par des médicaments ciblant le VEGF ou le récepteur au VEGF, par un anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-CTLA-4 ou tout autre anticorps ou médicament ciblant spécifiquement la co-stimulation des cellules T ou la voie du point de contrôle, - Maladie auto-immune active ou récente, confirmée ou suspectée (sauf exceptions mentionnées dans le protocole) ; - Affection nécessitant un traitement systémique par corticoïdes (>10 mg/j de prednisone) ou un autre traitement immunosuppresseur au cours des 14 jours précédant l'administration du traitement (sauf exceptions mentionnées dans le protocole) ; - Insuffisance surrénale non contrôlée ; - Dysrythmie cardiaque symptomatique, fibrillation auriculaire non contrôlée ou prolongation de l'intervalle de Friderica corrigé ; - Hypertension mal contrôlée ; - Antécédents d'affections cardiovasculaires et d'accident vasculaire cérébral (AVC) dans les 12 mois précédant l'inclusion ; de thrombose veineuse profonde ; d'embolie pulmonaire, de fistule abdominale, de perforation gastro-intestinale ou d'abcès intra-abdominal dans les 6 mois précédant l'inclusion ; - Créatininémie $> 1.5 \times$ supérieur à la valeur normale ou clairance de la créatinine < 40 mL/min (mesurée ou calculée par la formule de Cockcroft-Gault).
Cadre et lieu de l'étude	Cette étude a été réalisée dans 174 centres situés en Allemagne, Argentine, Australie, Autriche, Belgique, Brésil, Canada, Chili, Colombie, Corée du Sud, Danemark, Espagne, Etats-Unis, Finlande, France (9 centres ; 81 patients), Hongrie, Irlande, Israël, Italie, Japon, Mexique, Pays-Bas, Pologne, République Tchèque, Royaume-Uni, Suède, Taiwan et Turquie..
Traitements étudiés et randomisation	Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 : 1 pour recevoir les traitements suivants : - Groupe nivolumab plus ipilimumab : nivolumab 3 mg/kg, en perfusion IV de 60 minutes suivi par ipilimumab 1 mg/kg, en perfusion IV de 30 minutes. Les deux perfusions devaient être espacées d'au moins 30 minutes. Ces traitements étaient administrés toutes les 3 semaines pour 4 doses. Ensuite le nivolumab 3 mg/kg était administré seul toutes les 2 semaines. - Groupe sunitinib : sunitinib 50 mg par jour pendant 4 semaines sur des cycles de 6 semaines. Des réductions de doses pour toxicités étaient possibles uniquement dans le groupe sunitinib conformément au RCP de cette spécialité. Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression radiologique, intolérance ou retrait du consentement. Cependant, les patients du groupe nivolumab + ipilimumab étaient autorisés à continuer le traitement après progression rapportée par l'investigateur si les 2 critères suivants, établis dans le protocole, étaient respectés : bénéfice clinique selon l'investigateur et tolérance du traitement. La randomisation a été stratifiée sur : - la région géographique (Etats-Unis versus Canada/Europe de l'ouest ou du nord versus autres régions (oui/non) - la catégorie IMDC (risque favorable versus risque intermédiaire versus risque élevé).

Co-critères de jugement principaux	Cette étude prévoyait trois co-critères de jugement principaux tous évalués dans la cohorte des patients avec un risque intermédiaire/élevé : - Survie globale (SG), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date du décès du patient (toutes causes confondues). - Survie sans progression (SSP), évaluée par un comité indépendant, définie comme 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). - Pourcentage de réponse objective (PRO), évaluée par un comité indépendant, définie comme le pourcentage de patient obtenant comme meilleure réponse, une réponse complète (RC) ou partielle (RP). La progression tumorale (SSP et PRO) a été évaluée selon les critères RECIST V1.1
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires hiérarchisés : - SG et SSP chez l'ensemble des patients randomisés (risque favorable, intermédiaire ou élevé). Autres critères de jugement : - qualité de vie (questionnaire spécifique FACT-G et FKSI-19 et questionnaire générique EQ-5D)⁹.
Taille de l'échantillon	Le nombre de sujet nécessaire a été calculé de façon à comparer les deux groupes sur les trois co-critères de jugement principaux (chez les patients à risque intermédiaire ou élevé). Un total de 1355 patients devait être inclus dans cette étude, dont au moins 820 patients à risque intermédiaire ou élevé, tenant compte des hypothèses suivantes : - un taux d'inclusion par mois de 53 patients, - SG : l'analyse principale a été prévue pour mettre en évidence un Hazard Ratio (HR) de 0,766 (correspondant à une médiane de SG de 26,1 mois dans le groupe nivolumab / ipilimumab et de 20 mois dans le groupe sunitinib) avec une puissance de 90% et un risque α bilatéral à 0,04, - SSP : l'analyse principale a été prévue pour mettre en évidence un HR de 0,726 (correspondant à une médiane de SSP de 12,4 mois dans le groupe nivolumab / ipilimumab et de 9 mois dans le groupe sunitinib) avec une puissance de 80% et un risque α bilatéral à 0,009, - PRO : aucune analyse statistique n'était prévue au protocole pour ce co-critère de jugement principal. Toutefois, un risque α bilatéral administratif à 0,001 a été alloué pour ce critère de jugement.
Méthode d'analyse des résultats	Populations d'analyse : - population d'analyse principale pour l'efficacité : les analyses sur les 3 co-critères de jugement principaux ont été conduites chez les patients à risque intermédiaire/élevé ; - population d'analyse principale pour la tolérance : tout patient randomisé et ayant reçu au moins une dose de traitement (ITT modifiée). Allocation du risque alpha dans l'étude : L'alpha total de 0,05 pour l'étude a été réparti sur ces 3 co-critères de jugement principaux de la façon suivante : 0,001 pour le taux de réponse objective (absence de comparaison prévue au protocole, allocation administrative), 0,009 pour la SSP (sans analyse intermédiaire) et 0,04 pour la SG (avec deux 2 analyses intermédiaires et 1 analyse finale). Une procédure de type O'Brien-Fleming a été utilisée pour ajuster le risque alpha et estimer les intervalles de confiance à utiliser lors des analyses intermédiaires de la SG. Ainsi, le risque alpha prévu pour les analyses intermédiaires de la SG était de 0,0024, 0,0137 et 0,0354 pour l'analyse finale. Enfin, le protocole prévoyait une procédure hiérarchique pour analyser la SG, la SSP et le PRO sur l'ensemble de la population randomisée (population ITT) afin de préserver un niveau de risque alpha global à 5%. Méthodes d'analyse des co-critères de jugement principaux : - SG et SSP : la comparaison entre les deux groupes a été réalisée avec un test du

⁹ FKSI-19 est un auto-questionnaire validé pour évaluer les symptômes liés aux cancers du rein et à ses traitements. Il est composé de 19 questions, chaque item allant de 0 (pas du tout) à 4 (beaucoup). Une augmentation du score total montre une amélioration de la qualité de vie. Une variation d'au moins 3 points doit être observée pour être considérée comme importante et cliniquement significative.

FACT-G est un auto-questionnaire validé de 27 questions conçu pour évaluer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer et recevant un traitement anti-cancéreux. Une augmentation du score total montre une amélioration de la qualité de vie. Une variation d'au moins 7 points doit être observée pour être considérée comme importante et cliniquement significative.

EQ-5D VAS est un questionnaire validé non spécifique qui permet une auto-évaluation par le patient sur une échelle de 0 à 100 (0 reflétant le pire état de santé général et 100 le meilleur). Une différence minimum du score EQ-5D VAS de 7 points devait être observée pour être qualifiée d'importante et cliniquement significative.

	logrank ajusté sur les facteurs de stratification de la randomisation. Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer le HR et un modèle de Kaplan Meier a été utilisé pour estimer les médianes. - <i>PRO évalué par un comité indépendant</i> : les PRO ont été estimés avec leur intervalle de confiance à 95% par la méthode de Clopper-Pearson pour chaque groupe de traitement. Ce critère a été ajouté suite à un amendement du protocole. Aucune analyse statistique n'était prévue au protocole pour comparer les deux groupes sur ce critère de jugement. Critères de jugement secondaires hiérarchisés : Si la supériorité sur les critères de jugement principaux (chez les patients intermédiaires/défavorables) était démontrée, l'analyse de ces mêmes critères de jugement sur l'ensemble des patients randomisés était prévue selon une méthode hiérarchique séquentielle afin de contrôler le risque alpha. Toutefois, l'AMM ayant été restreinte aux patients à risque intermédiaire/élevé (population d'analyse principale) les résultats des critères de jugement secondaires ne seront pas détaillés dans ce document.
--	---

RESULTATS

► Caractéristiques des patients

Un total de 1 096 patients a été randomisé dans cette étude : 550 dans le groupe nivolumab / ipilimumab et 546 dans le groupe sunitinib (population ITT). Parmi ces patients, 847 étaient à risque intermédiaire/élevé (population d'analyse principale, retenue pour l'AMM). Huit patients n'ont pas reçu le traitement, principalement en raison d'un retrait de consentement (n=3). Les caractéristiques des patients de l'étude sont détaillées dans le tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1 : caractéristiques des patients

	Nivolumab + ipilimumab (N=425)	Sunitinib (N=422)	Total (N=847)
Age (années)			
Moyenne (ET)	60,9 (9,8)	60,1 (10,5)	60,5 (10,2)
≥ 75 ans, n (%)	35 (8,2)	30 (7,1)	65 (7,7)
Sexe, n (%)			
Hommes	314 (73,9)	301 (71,3)	615 (72,6)
Femmes	111 (26,1)	121 (28,7)	232 (27,4)
Zone géographique, n (%)			
Etats-Unis	112 (26,4)	111 (26,3)	223 (26,3)
Canada/Europe ouest et noi	148 (34,8)	146 (34,6)	294 (34,7)
Autre	165 (38,8)	165 (39,1)	330 (39,0)
Ancienneté de la maladie, n (%)			
<1 an	294 (69,2)	296 (70,1)	590 (69,7)
≥ 1 an	131 (30,8)	126 (29,9)	257 (30,3)
Score de performance de Karnofsky, n (%)			
100	166 (39,1)	152 (36,0)	318 (37,5)
90	129 (30,4)	134 (31,8)	263 (31,1)
80	76 (17,9)	85 (20,1)	161 (19,0)
70	53 (12,5)	50 (11,8)	103 (12,2)
<70	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,2)
Score pronostic IMDC à l'initiation selon les CRF, n (%)			
0	9 (2,1)	8 (1,9)	17 (2,0)
1-2	314 (73,9)	317 (75,1)	631 (74,5)
3-6	102 (24,0)	97 (23,0)	199 (23,5)
Non rapporté	0	0	0
Nombre de sites avec au moins 1 lésion ou métastase, n (%)			
1	90 (21,2)	84 (19,9)	174 (20,5)
2	135 (31,8)	141 (33,4)	276 (32,6)
3	108 (25,4)	106 (25,1)	214 (25,3)
4	65 (15,3)	55 (13,0)	120 (14,2)
≥ 5	27 (6,4)	35 (8,3)	62 (7,3)
Sites des lésions et métastases les plus fréquentes (>10%), n (%)			
Poumon	294 (69,2)	296 (70,1)	590 (69,7)

Ganglion lymphatique	190 (44,7)	216 (51,2)	406 (47,9)
Rein	115 (27,1)	109 (25,8)	224 (26,4)
Foie	88 (20,7)	89 (21,1)	177 (20,9)
Glande surrénale	51 (12,0)	38 (9,0)	89 (10,5)
Os, avec tissu mou	47 (11,3)	49 (11,6)	96 (11,3)
Os, sans tissu mou	48 (11,3)	48 (11,4)	96 (11,3)
Statut PD-L1, n (%)			
0 - <1%	284 (66,8)	278 (65,9)	562 (66,4)
1 - <5%	37 (8,7)	34 (8,1)	71 (8,4)
5 - <10%	8 (1,9)	10 (2,4)	18 (2,1)
≥10%	55 (12,9)	70 (16,6)	125 (14,8)
Non rapporté	41 (9,6)	30 (7,1)	71 (8,4)
Antécédents de traitements non pharmacologiques, n (%)			
Néphrectomie	341 (80,2)	319 (75,6)	660 (77,9)
Radiothérapie	52 (12,2)	52 (12,3)	104 (12,3)
Toute chirurgie pour le cancer	384 (90,4)	378 (89,6)	762 (90,0)
Traitements systémiques précédents, n (%)			
Adjuvant	2 (0,5)	2 (0,5)	4 (0,5)
Néo-adjuvant	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Métastatique	0	0	0

► Critères de jugement principaux :

- survie globale

La première analyse intermédiaire prévue au protocole de ce critère a été réalisée en date du 07/08/2017 après un suivi médian de 25,1 mois. A cette date, plus de patients du groupe sunitinib que de patients du groupe nivolumab / ipilimumab étaient décédés : 44,5% (188/422) versus 32,9% (140/425). La médiane de SG n'a pas été atteinte dans le groupe nivolumab / ipilimumab (IC95% [28,16 ; NA]) et a été de 26,0 mois dans le groupe sunitinib (IC95% [22,08 ; NA]), HR = 0,63, IC99,8% =[0,44 ; 0,89] ; p< au seuil prédéfini de 0,0024.

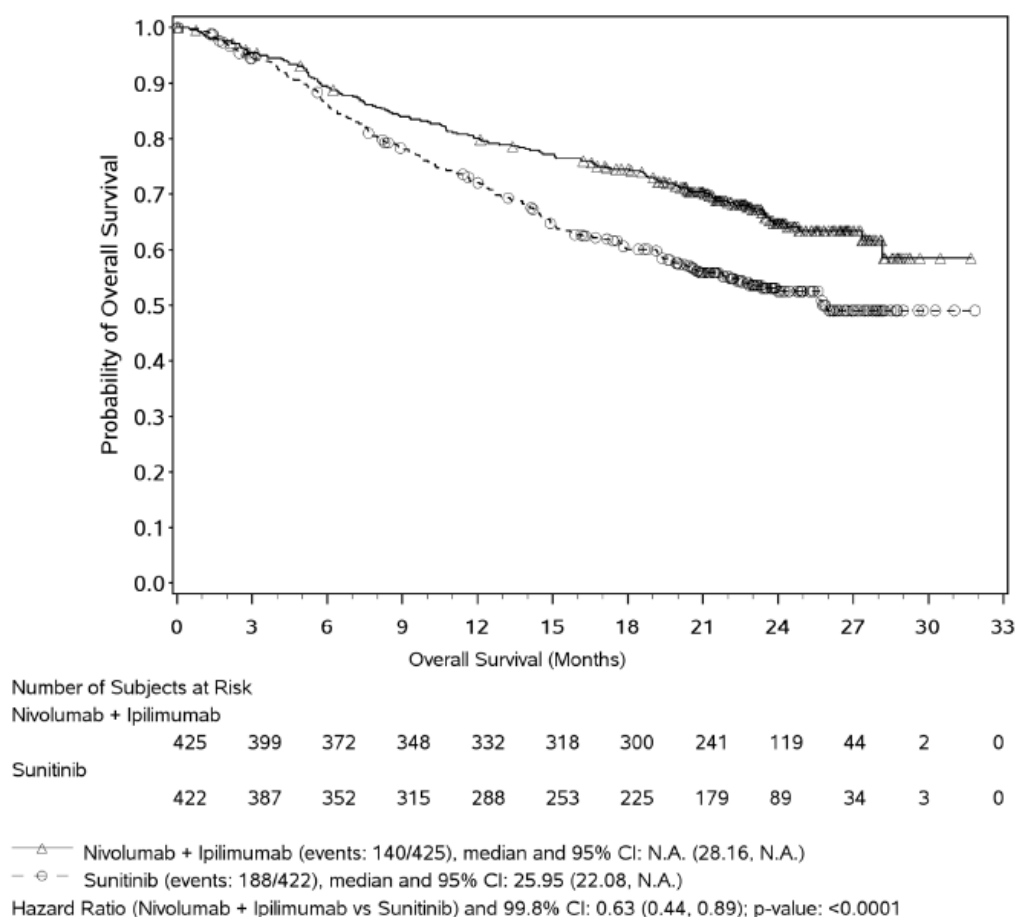
Cette analyse intermédiaire étant significative, elle est considérée comme l'analyse principale de la survie globale conformément au protocole de l'étude.

Tableau 2 : Résultats sur la survie globale au 07/08/2017 (population d'analyse principale) - Étude CHECKMATE 214

	Nivolumab + ipilimumab N=425	Sunitinib N=422
Nombre de décès, n (%)	140 (32,9)	188 (44,5)
HR [IC _{99,8}]	0,63 [0,44 ; 0,89]	
p	<0,0001 (significatif, inférieur au seuil prédéfini de 0,0024)	
Médiane de survie globale (mois) [IC ₉₅]	NA [28,16 ; NA]	25,95 [22,08 ; NA]
Taux de survie globale estimé à 1 an (%) [IC ₉₅]	80,1 [75,9 ; 83,6]	72,1 [67,4 ; 76,2]

Nombre de patients censurés, n (%)	285 (67,1)	234 (55,5)
Toujours sous traitement, dont :	103 (24,2)	57 (13,5)
sans progression	77 (18,1)	43 (10,2)
avec progression	26 (6,1)	14 (3,3)
En cours de suivi	166 (39,1)	148 (35,1)
Sortis d'étude, dont :	16 (3,8)	29 (6,9)
perdu de vue	3 (0,7)	9 (2,1)
retrait de consentement	10 (2,4)	17 (4,0)
autre	3 (0,7)	3 (0,7)

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale (population d'analyse principale) - Étude CHECKMATE 214



Des analyses en sous-groupes ont été réalisées et sont cohérentes avec les résultats de l'analyse principale. Ces données sont rapportées en annexe de ce document.

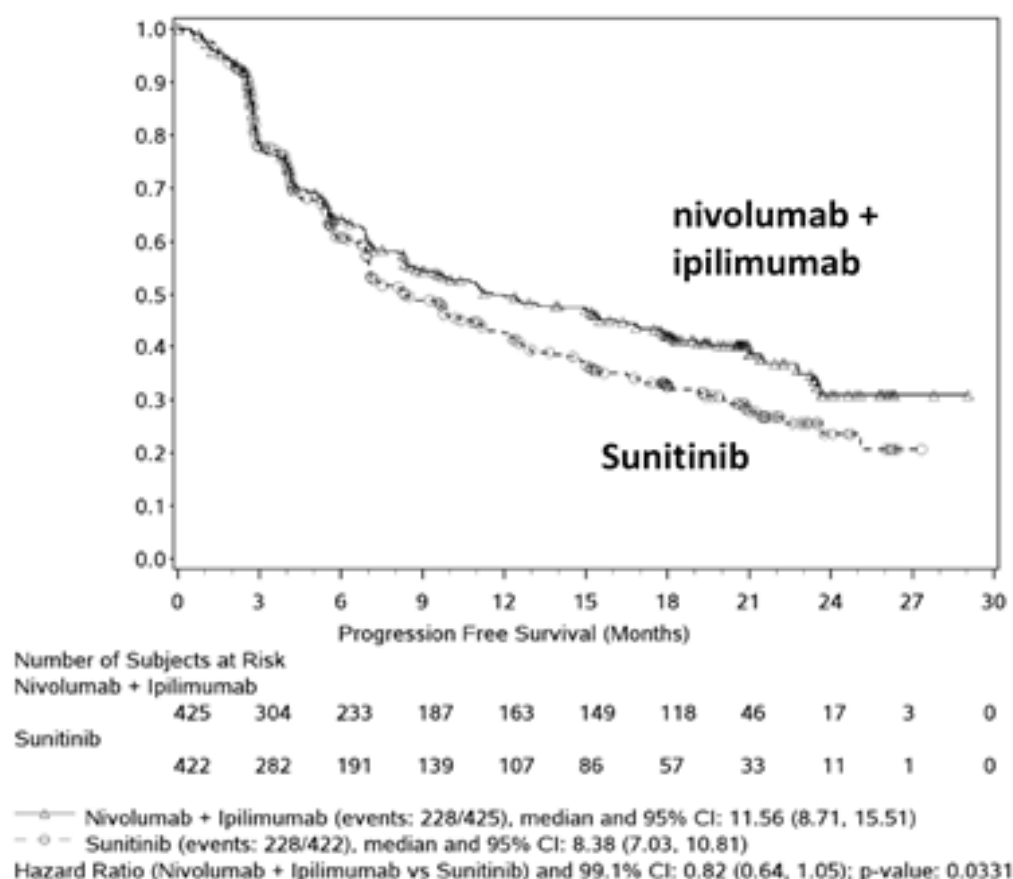
Par ailleurs, le laboratoire a également déposé les résultats issus d'une analyse de suivi à visée descriptive réalisée après une extraction de la base au 1^{er} avril 2019. Au moment de l'extraction de base, le suivi minimum était de 37 mois, 87,1% des patients du groupe nivolumab / ipilimumab versus 95,3% des patients du groupe sunitinib avaient arrêté le traitement.

A cette date, 46,8% des patients (199/425) du groupe nivolumab / ipilimumab étaient décédés versus 58,8% des patients (248/422) du groupe sunitinib. Cette analyse a suggéré un maintien de la supériorité de l'association nivolumab / ipilimumab par rapport au sunitinib, HR = 0,66 [0,54 ; 0,79]. La médiane de SG dans le groupe nivolumab / ipilimumab n'a toujours pas été atteinte ([35,55 ; NA]) et était de 26,64 mois ([22,08 ; 33,38]) dans le groupe sunitinib.

- **survie sans progression (SSP)**

Lors de l'analyse principale de ce critère de jugement, un total de 456 a été observé : 228 dans chaque groupe correspondant à 54% des patients. Aucune différence statistique n'a été mise en évidence sur ce critère au seuil alpha prédéfini : la médiane de SSP a été de 11,6 mois dans le groupe nivolumab + ipilimumab et de 8,4 mois dans le groupe sunitinib : HR = 0,82, IC99, 1% = [0,64 ; 1,05] ; p>0,009, NS.

Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression (population d'analyse principale) - Étude CHECKMATE 214



Les résultats issus des analyses de sensibilité sur la SSP évaluée par l'investigateur sont cohérents avec ceux issus de l'analyse principale (non détaillés dans ce document).

- **pourcentage de réponse globale (PRO)**

Le PRO a été de 41,6% dans le groupe nivolumab / ipilimumab et de 26,5% dans le groupe sunitinib, aucune analyse statistique n'était prévue au protocole pour l'analyse de ce critère de jugement. La majorité de ces réponses étaient partielles avec seulement 40/425 réponses complètes (9,4%) dans le groupe nivolumab / ipilimumab versus 5/422 (1,2%) dans le groupe sunitinib.

Tableau 3 : pourcentage de réponse globale

	Nivolumab + ipilimumab N=425	Sunitinib N=422
Meilleure réponse obtenue, n (%)		
Réponse complète	40 (9,4)	5 (1,2)
Réponse partielle	137 (32,2)	107 (25,4)
Maladie stable	133 (31,3)	188 (44,5)
Progression de la maladie	83 (19,5)	72 (17,1)
Indéterminée	31 (7,3)	50 (11,8)
Non rapporté	1 (0,2)	0

Taux de réponse objective (%) [IC ₉₅]	41,6 [36,9 ; 46,5]	26,5 [22,4 ; 31,0]
Différence entre les groupes (%) [IC ₉₅]	16,0 [9,8 ; 22,2]	
Délais médian d'obtention de la réponse (mois) [IC 95%]	2,79 [0,9 ; 11,3]	3,04 [0,6 ; 15,0]
Durée médiane de la réponse (mois) [IC 95%]	Non atteinte [21,82 ; N.A.]	18,2 [14,82 ; N.A.]

Les résultats issus des analyses de sensibilité réalisés par l'investigateur sont cohérents avec ceux issus de l'analyse principale (non détaillés dans ce document).

► Traitements ultérieurs

Dans l'ensemble de la population randomisée (population ITT), environ 40% des patients du groupe nivolumab / ipilimumab et 54% des patients du groupe sunitinib ont reçu un traitement ultérieur à visée antinéoplasique après progression de la maladie et au moment de l'analyse principale. Dans le groupe nivolumab / ipilimumab, 20% des patients ont reçu du sunitinib et dans le groupe sunitinib 28% ont reçu un traitement par immunothérapie anti PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab).

08.2 Qualité de vie

L'évolution de la qualité de vie liée à la santé a été mesurée dans l'étude CheckMate 214 en utilisant les questionnaires suivants :

- questionnaire FKSI-19 (spécifique aux patients atteints de cancer rénal),
- questionnaire FACT-G (spécifique aux patients recevant un traitement anti-cancéreux),
- questionnaire générique EQ-5D (VAS).

Les résultats n'ont pas de valeur démonstrative dans la mesure où :

- l'étude CheckMate 214 a été réalisée en ouvert,
- aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole,
- aucun objectif n'a été pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées a priori,
- aucune analyse spécifique aux patients avec un pronostic intermédiaire ou défavorable (population de l'AMM) n'a été prévue au protocole,
- et des données ont été manquantes au cours de l'étude (sur les questionnaires spécifiques de la maladie, environ 40% des données étaient manquantes à 6 mois parmi les patients encore dans l'étude, les données chez les patients ayant eu une progression de la maladie n'ont pas été collectées).

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats et ceux-ci ne seront pas détaillés.

08.3 Tolérance/Effets indésirables

8.3.1 Données issues de l'étude CHECKMATE 214

► Données générales

La tolérance a été évaluée sur l'ensemble des patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement, soit 1 082 patients : 547 patients dans le groupe nivolumab / ipilimumab et 535 dans le groupe sunitinib. La presque totalité des patients de cette étude a eu au moins un événement indésirable (EI) : 99,5% dans le groupe nivolumab / ipilimumab versus 99,4% dans le groupe sunitinib. Le nombre d'EI de grade 3 ou 4 a été plus élevé dans le groupe sunitinib que

dans le groupe nivolumab / ipilimumab (65,3% versus 76,1%). En revanche, plus d'EI grave et d'EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été observés dans le groupe nivolumab / ipilimumab (55,8% versus 39,8% et 30,7% versus 21,3%).

Tableau 4 : données de tolérance de l'étude CHECKMATE 214

	Nivolumab + ipilimumab N=547	Sunitinib N=535
Au moins un EI, n (%)	544 (99,5)	532 (99,4)
Au moins un EI de grades 3 ou 4, n (%)	357 (65,3)	407 (76,1)
Au moins un EI grave, n (%)	305 (55,8)	213 (39,8)
El ayant entraîné l'arrêt du traitement, n (%)	168 (30,7)	114 (21,3)

Les données chez les patients à risque intermédiaire/élevé (population de l'AMM) ne sont pas disponibles.

► EI de grade 3-4

Les EI de grade 3-4 lié au traitement et survenus chez plus de 5% des patients étaient les augmentations des lipases (10,2%) et de l'amylase (5,7%) dans le groupe nivolumab / ipilimumab et hypertension (15,9%), fatigue (9,2%), syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (9,2%), diminution du nombre de plaquettes (6,7%), augmentation des lipases (6,5%), neutropénie (6,0%) et diarrhée (5,2%) dans le groupe sunitinib.

► EI de grade 5 (Décès)

Sept décès (1,3%) considérés liés à la toxicité du traitement ont été rapportés dans le groupe nivolumab + ipilimumab et 4 (0,7%) dans le groupe sunitinib.

Parmi les 7 décès considérés liés au traitement du groupe nivolumab + ipilimumab, 1 est survenu dans les 30 jours suivant la dernière dose, 2 entre 30 et 100 jours suivant la dernière dose et 4 plus tard au cours du suivi. Il s'agissait respectivement d'un cas de pneumonie nécrosante, de mort subite, d'insuffisance hépatique, de pneumopathie, de bronchite à médiation immunitaire, d'hémorragie gastro-intestinale basse et de syndrome hémophagocytaire. Dans le groupe sunitinib, tous les décès étaient survenus dans les 100 jours suivant la dernière dose, dont 3 dans les 30 jours. Il s'agissait de 2 cas d'arrêt cardiaque, d'un cas d'insuffisance cardiaque droite et d'un cas de défaillance multiviscérale.

► EI graves

Les EI graves les plus fréquemment rapportés ont été :

- dans le groupe nivolumab / ipilimumab : diarrhées (4,4%), progression tumorale (4,0%), fièvre (3,3%) et pneumonie (3,1%) ;
- dans le groupe sunitinib : progression tumorale (5,8%), dyspnée (1,7%), épanchement pleural (1,7%), fièvre (1,7%), insuffisance rénale aiguë (1,5%), déshydratation (1,5%), hématurie (1,5%) et pneumonie (1,5%).

8.3.2 Données issues du PGR

► OPDIVO (version 12.3)

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
	Autres effets indésirables d'origine immunologique
	Réactions sévères à la perfusion
Risques importants potentiels	Toxicité embryo-fœtale
	Immunogénicité
	Arrythmie 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 léptoméningées, - cancer bronchique : métastases cérébrales actives, - cancer à cellules rénales : métastases cérébrales en cours ou antécédents

YERVOY (version 22.0)

Risques importants identifiés	Événements gastrointestinaux d'origine immunologique (ex : diarrhées, colites, perforation gastrointestinale) Événements hépatiques d'origine immunologique (ex : hépatites) Événement cutanés d'origine immunologique (ex : rash prurit, nécrolyse épidermique toxique, DRESS) Événements neurologiques d'origine immunologique (ex : neuropathie) Événements endocriniens d'origine immunologique (ex : hypopituitarisme, hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne) Autres événements d'origine immunologique (ex : pneumopathie inflammatoire, néphrite, myocardite non infectieuse et pancréatite) Réactions sévères au site d'injection
Risques importants potentiels	Immunogénicité Réactions cutanées d'hypersensibilité suite à la prise concomitante ou séquentielle (quel que soit l'ordre) d'ipilimumab, vémurafénib ou inhibiteur de PD-1/PD-L1.
Informations manquantes	Données sur la reproduction et l'allaitement Données pédiatriques Données en fonction des ethnicités Interaction pharmacodynamique potentielle avec des agents immunosuppresseurs systémiques Patients ayant une insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale sévère ou ayant une maladie auto-immune Données de tolérance à long terme

08.4 Résumé & discussion

L'évaluation de l'association OPDIVO (nivolumab) / YERVOY (ipilimumab) dans cette extension d'indication repose sur une étude de phase III randomisée, en ouvert, comparative versus sunitinib réalisée chez 1 096 patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires non traité au préalable. Parmi ces 1 096 patients, 847 étaient à risque intermédiaire ou élevé, seule population retenue à l'AMM.

Efficacité

Cette étude comportait trois co-critères de jugement principaux uniquement analysés chez les patients à risque intermédiaire ou élevée : la survie globale (alpha alloué à ce critère = 0,04), la survie sans progression (alpha alloué à ce critère = 0,009), et le pourcentage de réponse globale (aucune analyse statistique n'était prévue au protocole pour comparer les groupes sur ce critère de jugement toutefois un alpha administratif à 0,0001 a été alloué à ce critère).

L'analyse principale de cette étude s'est faite après un suivi médian de 25,1 mois en date du 07/08/2017. A cette date, la supériorité de l'association nivolumab / ipilimumab par rapport au sunitinib a été démontrée en termes de survie globale chez les patients à risque intermédiaire ou

élevé : HR = 0,63, IC99,8% = [0,44 ; 0,89] ; $p < 0,0024$ pour cette première analyse intermédiaire. La médiane de SG n'a pas été atteinte dans le groupe nivolumab / ipilimumab (IC95% [28,16 ; NA]) et a été de 26,0 mois dans le groupe sunitinib (IC95% [22,08 ; NA]). Des données issues d'une analyse de suivi à visée descriptive réalisée après un suivi minimum de 37 mois suggèrent un maintien de la supériorité de l'association nivolumab / ipilimumab par rapport au sunitinib, HR = 0,66 [0,54 ; 0,79]. La médiane de SG dans le groupe nivolumab / ipilimumab n'a toujours pas été atteinte ([35,55 ; NA]) et était de 26,64 mois ([22,08 ; 33,38]) dans le groupe sunitinib.

En revanche, aucune différence n'a été mise en évidence en termes de survie sans progression : HR = 0,82, IC99,1% = [0,64 ; 1,05] ; $p > 0,009$, NS. La médiane de survie sans progression a été de 11,6 mois dans le groupe nivolumab / ipilimumab et de 8,4 mois dans le groupe sunitinib. Les analyses descriptives concernant le pourcentage de réponse globale sont en faveur de l'association nivolumab / ipilimumab : 41,6% versus 26,5%. Toutefois en l'absence d'analyse statistique prévue au protocole pour ce critère de jugement il n'est pas possible de conclure à la supériorité de l'association nivolumab / ipilimumab par rapport au sunitinib sur le pourcentage de réponse globale. Par ailleurs, la majorité de ces réponses étaient partielles avec seulement 40 réponses complètes (9,4%) dans le groupe nivolumab / ipilimumab versus 5 (1,2%) dans le groupe sunitinib.

Des analyses à visée exploratoires évaluant la qualité de vie ont été réalisées à l'aide de trois questionnaires : FCSI-19, FACT-G et EQ-5D (VAS). Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats en raison du caractère ouvert de l'étude, du nombre élevé de données manquantes et de l'absence de méthode prévue au protocole visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples.

Tolérance

Concernant la tolérance, la presque totalité des patients de cette étude a eu au moins un événement indésirable (EI) : 99,5% dans le groupe nivolumab / ipilimumab versus 99,4% dans le groupe sunitinib. Le nombre d'EI de grade 3 ou 4 a été plus élevé dans le groupe sunitinib que dans le groupe nivolumab / ipilimumab (76,1% versus 65,3%). En revanche, plus d'EI grave et d'EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été observés dans le groupe nivolumab / ipilimumab (55,8% versus 39,8% et 30,7% versus 21,3%). Sept décès considérés liés au traitement sont survenus dans le groupe nivolumab / ipilimumab. Il s'agissait respectivement d'un cas de pneumonie nécrosante, de mort subite, d'insuffisance hépatique, de pneumopathie, de bronchite à médiation immunitaire, d'hémorragie gastro-intestinale basse et de syndrome hémophagocytaire. Dans le groupe sunitinib, quatre décès ont été considérés comme liés au traitement, il s'agissait de 2 cas d'arrêt cardiaque, d'un cas d'insuffisance cardiaque droite et d'un cas de défaillance multiviscérale. L'utilisation du nivolumab et de l'ipilimumab est associée à des risques importants d'ordre immunologique identifiés au PGR de ces spécialités.

Discussion :

La portée des résultats est à analyser au vu des éléments de discussion et réserves suivants :

- Le comparateur (sunitinib) est considéré comme acceptable, bien qu'au moment de l'étude le temsirolimus était l'option privilégiée chez les patients au pronostic défavorable. Aucune données de comparaison visant à documenter l'efficacité de l'association nivolumab / ipilimumab versus temsirolimus n'est disponible.
- Cette étude n'a inclus que des patients atteints d'un carcinome rénal avec un contingent de cellules claires. Aucune donnée n'est disponible dans les autres sous types histologiques.
- Bien que les données de survie globale soient issues d'une première analyse intermédiaire prévue au protocole avec une maturité limitée, le gain sur ce critère de l'association nivolumab / ipilimumab versus sunitinib peut être considéré comme cliniquement pertinent (HR=0,63, taux de survie estimé à 1 an : 80,1% versus 72,1%, médiane non atteinte dans le groupe nivolumab / ipilimumab (IC95% [28,16 ; NA]) versus 26,0 mois dans le groupe sunitinib (IC95% [22,08 ; NA])).
- la comparaison des profils de tolérance du sunitinib et de l'association nivolumab / ipilimumab, est délicate en raison des différences dans les types d'événements indésirables survenus dans

les deux groupes. Les événements indésirables graves et les événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été plus fréquents dans le groupe nivolumab / ipilimumab que dans le groupe sunitinib (55,8% versus 39,8% et 30,7% versus 21,3% respectivement).

- Par ailleurs, l'apport de l'ipilimumab à l'efficacité et à la tolérance de l'association de nivolumab et ipilimumab ne peut être déterminé sur la base des données disponibles (une étude clinique comparant l'efficacité et la tolérance du nivolumab en association à l'ipilimumab à nivolumab en monothérapie chez des patients adultes atteint d'un carcinome à cellules rénales avancé a été requise par l'EMA).

Au total, compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponible démontrant la supériorité de l'association nivolumab / ipilimumab versus sunitinib en termes de survie globale avec un gain cliniquement pertinent bien que non quantifiable en termes de mois, il est attendu un impact supplémentaire d'OPDIVO/YERVOY sur la morbi-mortalité. L'impact sur la qualité de vie n'est en revanche pas démontré compte tenu des réserves méthodologiques sur ce critère de jugement.

En conséquence, OPDIVO/YERVOY apporte une réponse partielle au besoin de santé partiellement couvert identifié.

L'administration de l'association OPDIVO/YERVOY nécessite des hospitalisations fréquentes avec des posologies différentes de celles préconisées dans les autres indications de ces spécialités. Par conséquent, un impact sur l'organisation des soins de cette association par rapport au sunitinib, administré par voie orale, peut-être attendu.

08.5 Programme d'études

Description	Date
Étude d'efficacité post-autorisation (Post Authorisation Efficacy Study, PAES) : Afin de déterminer la contribution d'ipilimumab à l'efficacité et à la toxicité de l'association de nivolumab et ipilimumab, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit conduire et soumettre les résultats d'une étude comparant l'efficacité et la tolérance du nivolumab en association à l'ipilimumab à nivolumab en monothérapie chez des patients adultes atteint d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable non précédemment traité et présentant un spectre de niveau d'expression de PD-L1 approprié. Cette étude devra être conduite conformément à un protocole convenu.	30 Septembre 2021

Par ailleurs, sur la base des informations déposées par le laboratoire, des études sont en cours dans les pathologies et indications suivantes (concernant différentes lignes de traitement, en monothérapie ou en association) pour le traitement du cancer gastrique, cancer du rein, traitement du glioblastome, du lymphome de Hodgkin, du cancer du poumon non à petite cellule, du cancer du poumon à petites cellules, de l'hépatocarcinome, du cancer œsophagien, du cancer de la vessie, du carcinome épidermoïde de la tête et du cou, du myélome multiple, du mésothéliome et du mélanome.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des cancers du rein métastatiques repose principalement sur l'identification des facteurs pronostiques de la maladie. La classification IMDC a été développée et validée pour les patients naïfs de traitements. Celle-ci tient compte du délai entre le diagnostic et l'instauration d'un traitement systémique, du taux d'hémoglobine, de la calcémie corrigée, du score de performance de Karnofsky, du taux de neutrophiles et de plaquettes. Selon ces critères, les patients sont classés en 3 catégories : bon pronostic (0 critère présent), pronostic intermédiaire (1 ou 2 critères) et mauvais pronostic (≥ 3 critères).

Avant l'AMM du CABOMETYX et de l'association OPDIVO/YERVOY, les traitements recommandés en 1^{ère} ligne étaient les suivants :

- Le sunitinib (SUTENT), l'association bevacizumab (AVASTIN)/interféron ou le pazopanib (VOTRIENT) chez les patients de pronostic bon ou intermédiaire.
- Le temsirolimus (TORISEL) chez les patients en situation de mauvais pronostic.

Les cytokines en monothérapie demeuraient une option de traitement possible en première ligne dans la prise en charge de l'adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires.

En 2018, les recommandations américaines (NCCN) et Européenne (EAU) ont été actualisées suite à l'arrivée de nouveaux traitements. L'association nivolumab (OPDIVO) + ipilimumab (YERVOY) est désormais l'option préférentielle recommandée en 1^{ère} ligne chez les patients à risque intermédiaire ou élevé d'après ces deux sociétés savantes. Le cabozantinib, le sunitinib et le pazopanib sont cités comme alternatives thérapeutiques à cette association.

Le cabozantinib (CABOMETYX) n'est toutefois pas recommandé par la commission de la Transparence en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients à risques intermédiaire ou élevé. En effet, dans son avis du 27 février 2019, la Commission a considéré que le SMR du cabozantinib dans cette indication était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale. En revanche, il conserve une place en deuxième ligne de traitement.

FOTIVDA (tivozanib) a l'AMM depuis 2017 dans « traitement de première ligne chez des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé et chez des patients adultes n'ayant jamais reçu d'inhibiteur des voies VEGFR et mTOR suite à une progression de la maladie après un traitement antérieur par cytokine pour leur CCR avancé ». Toutefois, dans son avis du 7 novembre 2018, la Commission a considéré que le SMR de cette spécialité était insuffisant pour justifier de sa prise en charge par la solidarité nationale. Par ailleurs, il n'est pas recommandé par les sociétés savantes chez les patients naïfs de traitement.

Place de l'association OPDIVO (nivolumab) / YERVOY (ipilimumab) dans la stratégie thérapeutique :

L'association OPDIVO / YERVOY est un traitement de 1^{ère} ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable. Sa supériorité a été établie vis-à-vis d'un comparateur acceptable dans cette situation (sunitinib) en termes de survie globale.

La Commission souligne que l'apport de l'ipilimumab, autorisé pour la première fois dans le carcinome rénal, à l'efficacité et à la tolérance de cette bithérapie ne peut être déterminé sur la base des données disponibles. Une étude clinique comparant l'efficacité et la tolérance du nivolumab en association à l'ipilimumab au nivolumab en monothérapie chez des patients adultes atteint d'un carcinome à cellules rénales avancé a été requise par l'EMA (cf. paragraphe 8.5).

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer du rein à cellules claires est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de l'association OPDIVO / YERVOY est important uniquement dans le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} ligne.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité du cancer du rein à cellules claires avancé à risque intermédiaire ou élevé,
 - son incidence estimée à environ 6 000 patients en France,
 - du besoin médical partiellement couvert,
 - de la réponse partielle à ce besoin médical (impact sur la morbi-mortalité attendu mais pas d'impact démontré sur la qualité de vie),
 - de l'absence d'éléments permettant d'étayer une amélioration importante du parcours de soins et/ou de vie,
 - et de l'impact supplémentaire de l'association nivolumab / ipilimumab sur l'organisation des soins par rapport au sunitinib, administré par voie orale,
- l'association OPDIVO / YERVOY n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par l'association OPDIVO / YERVOY est important uniquement dans le traitement de 1^{ère} ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de supériorité de l'association nivolumab / ipilimumab par rapport au sunitinib, considéré comme un comparateur acceptable, en termes de survie globale (HR = 0,63, IC99,8% = [0,44 ; 0,89] ; p<0,0024) dans la seule population des patients ayant un carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires,
- du surcroît de toxicité de cette association par rapport au sunitinib avec notamment une fréquence plus élevée d'événements indésirables graves (55,8% vs 39,8%) ou entraînant l'arrêt du traitement (30,7% vs 21,3%),
- du besoin médical partiellement couvert dans cette maladie,
- et dans l'attente des résultats de l'étude clinique post-autorisation demandée par l'EMA devant déterminer l'apport de l'ipilimumab dans cette association,

la Commission considère que l'association OPDIVO / YERVOY apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au sunitinib dans le traitement de 1^{ère} ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable.

010.3 Population cible

La population cible de l'association OPDIVO/YERVOY dans cette extension d'indication est celle des patients ayant un cancer du rein de type histologique carcinome à cellules claires au stade avancé (localement avancé et/ou métastatique) à risque intermédiaire ou élevé et naïf de traitement. Cette population cible peut être estimée à partir des données suivantes :

- D'après les projections réalisées par l'InVS et l'INCa, l'incidence du cancer du rein en France serait de 15 323 personnes en 2018¹ ;
- Le carcinome rénal à cellules claires représente 70 à 85% des cancers du rein⁵, soit entre 10 726 et 13 025 patients par an ;
- Selon les publications, la fréquence des patients diagnostiqués d'emblée avec un carcinome rénal localement avancé et/ou métastatique varie entre 30% et 40%^{10,11,12}. La valeur moyenne d'un tiers sera retenue pour le calcul (soit entre 3 572 et 4 337 patients). Environ 30%¹¹ à 40%¹³ des stades localisés vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique (soit entre 1 931 et 3 647 patients). Ainsi le nombre de patients au stade avancé représente entre 5 503 et 7 984 patients par an en première ligne.
- La proportion de patients à risque intermédiaire ou élevé est estimée à 82%¹⁴.

Au total, la population cible de l'association OPDIVO / YERVOY dans cette indication est au maximum de 6 550 patients.

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 le traitement de 1^{ère} ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable et aux posologies de l'AMM.

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude d'efficacité et de tolérance post-autorisation demandée par l'EMA (résultats attendus pour Q3 2021 – cf. paragraphe 8.5). Sur la base de ces résultats, elle jugera de l'opportunité de réévaluer cette association.

¹⁰ Zini L, Capitanio U, Perrotte P, et al. Population-based assessment of survival after cytoreductive nephrectomy versus no surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 2009;73(2):342-6

¹¹ M. Gross-Goupil, B. Escudier Thérapies ciblées : traitements séquentiels et combinés *Bull Cancer* 2010 ; 97 supplément 2

¹² Avis de la commission de la Transparence du 13/01/2010 relatif à AFINITOR

¹³ Thuret R et al. Traitement du carcinome rénal métastatique. *Progrès en Urologie* 2011 ; 21 : 233-44

¹⁴ Heng DY et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 141-8.

Annexe : analyses en sous-groupe de la survie globale – étude Check mate 214

