



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

17 NOVEMBRE 2021

nivolumab/ipilimumab

OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints de mésothéliome pleural malin non résécable.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à la chimiothérapie à base de pemetrexed et de sels de platine.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Concernant la prise en charge du mésothéliome pleural malin, l'analyse des facteurs pronostiques montre l'influence favorable du stade précoce (particulièrement de l'absence d'atteinte ganglionnaire extra-pleurale), de l'histologie épithélioïde, du sexe féminin, des traitements adjuvants (radiothérapie et chimiothérapie) et du caractère "complet" (chirurgie maximaliste ayant pour objectif d'obtenir une résection macroscopiquement complète) de la résection chirurgicale sur la survie des patients opérés. Il n'existe aucune stratégie thérapeutique standardisée pour les stades pouvant faire l'objet d'une résection chirurgicale. L'exérèse du poumon (pneumonectomie) permet d'envisager l'irradiation de l'hémithorax atteint dans l'optique de réduire la fréquence des rechutes locales. Les techniques en

modulation d'intensité, la tomothérapie ou l'arc-thérapie sont fortement recommandées afin de limiter le risque de complications. En option, une irradiation prophylactique précoce des orifices de procédures transpariétales peut être proposée pour réduire le risque de rechute pariétale bien que les recommandations européennes ne tranchent pas sur son utilité. Enfin, la radiothérapie peut être utilisée dans une optique palliative pour son efficacité antalgique.

Le mésothéliome pleural malin est une tumeur relativement peu chimio-sensible, cependant l'introduction précoce de la chimiothérapie dans les formes non résécables paraît préférable à une mise en route différée à l'apparition des symptômes chez les patients non symptomatiques au moment du diagnostic. L'activité antitumorale de la polychimiothérapie est supérieure à celle de la monothérapie et met en exergue le rôle pivot du cisplatine, qui apparaît clairement comme la drogue la plus active en termes de taux de réponses. L'association cisplatine-pemetrexed est considérée depuis 2003 comme le standard thérapeutique de la chimiothérapie des formes avancées du MPM et doit être proposée en 1^{ère} ligne aux patients d'âge inférieur à 75 ans, dont l'état général est conservé. L'étude clinique MAPS de l'IFCT-GFPC a également montré un gain de survie globale chez ces patients en ajoutant bevacizumab à l'association cisplatine-pemetrexed mais le bevacizumab ne dispose actuellement pas d'AMM dans cette indication.

Place du médicament

L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) est un traitement de première ligne du mésothéliome pleural malin (MPM) non résécable. Elle a démontré sa supériorité en termes de survie globale par rapport à l'association cisplatine-pemetrexed. Cependant, on ne dispose pas de données l'ayant comparé à l'association bevacizumab (hors AMM) + cisplatine-pemetrexed qui a démontré un gain en survie globale versus l'association cisplatine-pemetrexed dans le MPM en 1^{ère} ligne de traitement.

Compte tenu du risque de décès et de progression initialement augmenté (5 premiers mois pour les décès et 8 premiers mois pour la progression tumorale) chez les patients ayant reçu l'association nivolumab/ipilimumab, par rapport à ceux ayant reçu de la chimiothérapie, la Commission recommande une utilisation prudente de la double immunothérapie chez les patients à haut risque de progression/décès précoce. La Commission considère que la décision thérapeutique concernant ces patients doit être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	OPDIVO en association avec ipilimumab est indiqué dans le traitement de 1 ^{ère} ligne des patients adultes atteints de mésothéliome pleural malin (MPM) non résécable
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité de l'association nivolumab + ipilimumab par rapport à la chimiothérapie seule (pemetrexed + sels de platine), en termes de survie globale avec une estimation ponctuelle du gain absolu de 4 mois, HR= 0,74 [IC_{95,6%} : 0,60-0,91], jugé cliniquement pertinent dans une étude de phase III randomisée en ouvert, Et malgré : - le délai de plus de 5 mois pour l'observation du gain en survie globale (croisement des courbes de survie à 5 mois) ; - la difficulté à distinguer la part attribuable (efficacité et toxicité) à chaque immunothérapie (nivolumab/ipilimumab), et donc l'intérêt propre de la combinaison de ces deux molécules par rapport à une monothérapie (nivolumab ou ipilimumab) liée au schéma de l'étude CHECKMATE 743 ; - le profil de toxicité de nivolumab + ipilimumab, marqué par : - o la survenue d'EI d'origine immunologique (mentionné dans le RCP : la survenue était plus fréquente lorsque le nivolumab était administré en association à l'ipilimumab, comparativement au nivolumab en monothérapie), et de réactions liées à la perfusion ; - o la nécessité d'arrêter définitivement le traitement pour 29,3 % des patients dans le groupe nivolumab + ipilimumab versus 20,4 % dans le groupe chimiothérapie ; la Commission de la Transparence considère que l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie à base de pemetrexed et de sels de platine dans le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints de mésothéliome pleural malin non résécable.
ISP	L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) est un traitement de première ligne du mésothéliome pleural malin (MPM) non résécable. Elle a démontré sa supériorité en termes de survie globale par rapport à l'association cisplatine-pemetrexed. Cependant, on ne dispose pas de données l'ayant comparé à l'association bevacizumab (hors AMM)+ cisplatine-pemetrexed qui a démontré un gain en survie globale versus l'association cisplatine-pemetrexed dans le MPM en 1^{ère} ligne de traitement. Compte tenu du risque de décès et de progression initialement augmenté (5 premiers mois pour les décès et 8 premiers mois pour la progression tumorale) chez les patients ayant reçu l'association nivolumab/ipilimumab, par rapport à ceux ayant reçu de la chimiothérapie, la Commission recommande une utilisation prudente de la double immunothérapie chez les patients à haut risque de progression/décès précoce. La Commission considère que la décision thérapeutique concernant ces patients doit être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.
Population cible	La population cible est estimée à environ 1100 patients

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription d'OPDIVO (nivolumab) et de YERVOY (ipilimumab), en association, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication obtenue le 01/06/2021 « OPDIVO en association avec ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable. »

OPDIVO (nivolumab) et YERVOY (ipilimumab), sont deux immunothérapies (respectivement inhibiteur du PD-L1 et du CTLA-4) utilisées en monothérapie ou en association dans plusieurs cancers, cf. rubrique 02 de l'avis. Il s'agit de leur première indication dans le mésothéliome pleural malin.

L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) était disponible dans le cadre d'une ATU de cohorte octroyée par l'ANSM le 25/01/2021 et bénéficie d'une décision favorable d'accès précoce post-AMM de la HAS en date du 23/09/2021. L'indication concernée par ces deux dispositifs d'accès dérogatoire est superposable à celle de l'AMM actuelle soit en 1^{ère} ligne.

02 INDICATIONS

02.1 OPDIVO (nivolumab)

« Cancer colorectal (CRC) avec déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H)

OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (voir rubrique 5.1).

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 rubriques 4.4 et 5.1).

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 association à l'ipilimumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.

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.

Mésothéliome pleural malin (MPM)

OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable.

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 (voir rubrique 5.1).

OPDIVO est indiqué en association au cabozantinib, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (voir rubrique 5.1).

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.

Carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.

Traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction oeso-gastrique (CO ou CJOG)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction oeso-gastrique et qui présentent une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure (voir rubrique 5.1). »

02.2 YERVOY (ipilimumab)

« Cancer colorectal (CRC) avec déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H)

YERVOY est indiqué en association à nivolumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (voir rubrique 5.1).

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) (voir section 4.4 pour plus d'informations).

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 (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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 (voir rubrique 5.1).

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

YERVOY est indiqué en association à nivolumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.

Mésothéliome pleural malin (MPM)

YERVOY est indiqué en association à nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable. »

03 POSOLOGIE

« Mésothéliome pleural malin »

La dose recommandée est de 360 mg de nivolumab administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines, en association avec 1 mg/kg d'ipilimumab administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 6 semaines. Le traitement est poursuivi jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie. »

04 BESOIN MEDICAL^{1,2}

Le mésothéliome malin est un cancer primitif développé à partir d'une séreuse, le plus souvent la plèvre, de façon moins fréquente le péritoine et exceptionnellement le péricarde ou la tunique vaginale testiculaire. Le mésothéliome malin de la plèvre est une tumeur rare, touchant environ 800 à 1 000 personnes chaque année en France, d'âge moyen 75 ans au moment du diagnostic avec une prédominance masculine importante (incidence voisine de 16 cas/1 000 000 chez l'homme et de 1,6 cas/1 000 000 chez la femme). En raison de l'augmentation de l'exposition industrielle à l'amiante d'après-guerre, le pic de fréquence est prévu aux alentours de 2020³. A l'exception de quelques rares stades I localisés et même si les métastases sont rarement mises en évidence en raison de la prédominance de l'extension loco-régionale, le mésothéliome pleural demeure une tumeur en règle générale incurable et dont le pronostic figure parmi les plus sombres de tous les cancers. La médiane de survie est de l'ordre de 12 à 15 mois après le début des symptômes et de 8 à 10 mois après le diagnostic³. Les patients ayant un mésothéliome d'histologie épithélioïde ont un meilleur pronostic que ceux ayant un mésothéliome sarcomatoïde ou mixte. Il s'agit d'un diagnostic difficile, effectué par thoracoscopie, voire thoracotomie et qui requiert une confirmation immunohistochimique devant faire appel à des pathologistes expérimentés.

La morphologie des mésothéliomes pleuraux malins est variable avec selon l'OMS 2015⁴ environ :

- 70% de formes épithélioïdes
- 10% de formes biphasiques ou mixtes
- 15% de formes fusiformes ou sarcomatoïdes.

¹ Baas P, Fennell D, Kerr KM, Van Schil PE, Haas RL, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26:31-9

² NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Malignant Pleural Mesothelioma. Version 2.2021

³ INCa - HAS. Mésothéliome pleural malin – Guide du parcours de soin. 2013. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_mesotheliome_pleural_malin_final_web_091013.pdf

⁴ William D. Travis et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. Journal of Thoracic Oncology 2015 ;10:1243-1260

Le mésothéliome est donc une pathologie grave engageant le pronostic vital (la médiane de survie est de l'ordre de 12 à 15 mois après le début des symptômes et de 8 à 10 mois après le diagnostic), rare (800 à 1 000 personnes chaque année en France) et altérant la qualité de vie des patients.

Concernant la prise en charge du mésothéliome pleural malin, l'analyse des facteurs pronostiques montre l'influence favorable du stade précoce (particulièrement de l'absence d'atteinte ganglionnaire extra-pleurale), de l'histologie épithélioïde, du sexe féminin, des traitements adjuvants (radiothérapie et chimiothérapie) et du caractère "complet" (chirurgie maximaliste ayant pour objectif d'obtenir une résection macroscopiquement complète) de la résection chirurgicale sur la survie des patients opérés. Il n'existe aucune stratégie thérapeutique standardisée pour les stades pouvant faire l'objet d'une résection chirurgicale. L'exérèse du poumon (pneumonectomie) permet d'envisager l'irradiation de l'hémithorax atteint dans l'optique de réduire la fréquence des rechutes locales. Les techniques en modulation d'intensité, la tomothérapie ou l'arc-thérapie sont fortement recommandées afin de limiter le risque de complications. En option, une irradiation prophylactique précoce des orifices de procédures transpariétales peut être proposée pour réduire le risque de rechute pariétale bien que les recommandations européennes ne tranchent pas sur son utilité. Enfin, la radiothérapie peut être utilisée dans une optique palliative pour son efficacité antalgique.

Le mésothéliome pleural malin est une tumeur relativement peu chimio-sensible, cependant l'introduction précoce de la chimiothérapie dans les formes non résécables paraît préférable à une mise en route différée à l'apparition des symptômes chez les patients non symptomatiques au moment du diagnostic. L'activité antitumorale de la polychimiothérapie est supérieure à celle de la monothérapie et met en exergue le rôle pivot du cisplatine, qui apparaît clairement comme la drogue la plus active en termes de taux de réponses. L'association cisplatine-pemetrexed est aujourd'hui et depuis 2003 le standard thérapeutique de la chimiothérapie des formes avancées du MPM et doit être proposée en 1^{ère} ligne aux patients d'âge inférieur à 75 ans, dont l'état général est conservé^{5,6}. L'essai MAPS de l'IFCT-GFPC a également montré un gain de survie chez ces patients en ajoutant bevacizumab à l'association cisplatine-pemetrexed mais le bevacizumab ne dispose pas d'AMM dans cette indication.

Le besoin médical pour le traitement de 1^{ère} ligne du mésothéliome pleural malin non résécable est partiellement couvert par les thérapeutiques actuellement disponibles. Le pronostic de cette maladie est sombre, la médiane de survie est de l'ordre de 12 à 15 mois après le début des symptômes et de 8 à 10 mois après le diagnostic

Il persiste donc un besoin médical à disposer de médicaments efficaces, améliorant la survie globale et la qualité de vie des patients.

⁵ Baas P, Fennell D, Kerr KM, Van Schil PE, Haas RL, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26:31-9

⁶ NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Malignant Pleural Mesothelioma. Version 2.2021

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en première ligne dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin (MPM) non résécable. En 1^{ère} ligne, le standard thérapeutique chez les patients d'âge inférieur à 75 ans atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable est l'association cisplatine-pemetrexed.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR <i>Indiquer entre parenthèses lorsqu'il y a eu un ISP</i>	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
ALIMTA 100 et 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (pemetrexed) <i>Lilly France</i>	Non	ALIMTA, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résécable et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure	20/04/2016 (réévaluation du SMR et de l'ASMR)	Important (ALIMTA est susceptible d'avoir un impact faible sur la santé publique)	En 1 ^{ère} intention de traitement et en association au cisplatine chez les patients atteints de MPM non résécable et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure, ALIMTA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au cisplatine seul.	Oui
Génériques d'ALIMTA 100 et 500 mg (pemetrexed) <i>Bioorganics BV Fresenius Kabi France KRKA France Menarini international</i>	Non	PEMETREXED, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résécable et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure	NA	Important	ASMR V par rapport aux spécialités ALIMTA déjà inscrites	Oui

Pfizer Paris Reddy Pharma SAS Sun Pharma France Teva Santé						
Spécialités essentiellement similaires ALIMTA						
ARMISARTE 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (pemetrexed) Teva Santé	Non	Pemetrexed, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résécable et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure	25/05/2016 (inscription)	Important	ASMR V, inexistante) par rapport aux spécialités de référence ALIMTA 100 mg et 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	Oui
PEMETREXED ZENTIVA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (pemetrexed) Zentiva France	Non		12/12/2018 (inscription)	Important	ASMR V par rapport aux spécialités ALIMTA déjà inscrites	Oui
PEMETREXED MYLAN 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (pemetrexed) Mylan Sas	Non		18/12/2018 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à la spécialité ALIMTA 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion, déjà inscrite	Oui
PEMETREXED SANDOZ 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (pemetrexed) Sandoz	Non		20/04/2020 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à la spécialité de référence, ALIMTA, poudre pour solution à diluer pour perfusion.	Oui

PEMETREXED OHRE PHARMA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (pemetrexed) <i>Ohre Pharma</i>	Non		20/04/2020 (inscription)	Important	ASMR V par rapport aux spécialités ALIMTA déjà inscrites	Oui
PEMETREXED EVER PHARMA 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (pemetrexed) <i>Ever Pharma France SAS</i>	Non		06/01/2021 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à la spécialité de référence, ALIMTA, poudre pour solution à diluer pour perfusion	En cours

*classe pharmaco-thérapeutique

Le bevacizumab en association au pemetrexed et sels de platine est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dans la mesure où il est utilisé hors AMM et recommandé par les Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique 2021⁷ dans le traitement des patients atteints de MPM de moins de 75 ans et en l'absence de contre-indication (hémoptysie supérieure à 2,5mL, pathologies cardio-vasculaires, chirurgie lourde dans les 28 jours précédents, tumeur au contact des gros vaisseaux thoraciques).

⁷ Mésothéliome Pleural Malin, 16^{ème} édition, Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique 2021

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Aucun

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dans l'indication de l'AMM évaluée sont les médicaments cités ci-dessus, l'association cisplatine-pemetrexed et le bevacizumab.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable à celui de l'AMM européenne à savoir : « first-line treatment for adult patients with unresectable malignant pleural mesothelioma »

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	En cours	-
Belgique	En cours	-
Espagne	En cours	-
Italie	En cours	-

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier de demande d'inscription de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dans son extension d'indication en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin (MPM) non résécable repose sur une étude de phase 3 (CHECKMATE 743⁸) et sur les données d'efficacité de l'étude MAPS-2. Les résultats de l'étude MAPS-2 ne seront pas présentés car la population incluse est en 2^{ème} ligne de traitement ou plus, ce qui ne correspond pas à la ligne de traitement de l'AMM actuelle d'OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab).

L'étude CHECKMATE 743 est une étude de phase 3, de supériorité, en ouvert, en 2 groupes parallèles, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association nivolumab/ipilimumab versus l'association pemetrexed + sels de platine. Elle a été réalisée chez des patients ayant un mésothéliome pleural malin non résécable n'ayant pas reçu de traitement systémique auparavant (1^{ère} ligne de traitement).

⁸ Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jan 30;397(10272):375-386.

07.1 Efficacité

Référence	First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02899299
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'association nivolumab/ipilimumab, par rapport à l'association pemetrexed + sels de platine en termes de survie globale en 1 ^{ère} ligne de traitement des patients adultes ayant un MPM non résécable.
Type de l'étude	Etude de phase 3, de supériorité, multicentrique, randomisée (randomisation stratifiée selon l'histologie du MPM et le sexe des patients), en ouvert, en groupes parallèles, comparant l'efficacité et la tolérance de l'association nivolumab + ipilimumab versus pemetrexed + sels de platine
Date et durée de l'étude	Date du 1 ^{er} patient inclus : 29/11/2016 Date du dernier patient inclus : 28/04/2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire : 03/04/2020
Principaux critères d'inclusion	- Age $\geq$ 18 ans - MPM, histologiquement confirmé, avec détermination de l'histologie épithélioïde ou non-épithélioïde. Une thoracoscopie est fortement recommandée - MPM au stade avancé non résécable qui n'est pas éligible à un traitement potentiellement curatif (chirurgie avec ou sans chimiothérapie). Les patients ayant refusé une chirurgie potentiellement curative ne pouvaient pas être inclus dans l'étude. - Les antécédents de radiothérapie palliative étaient autorisés, toutefois celle-ci devait avoir été complétée au moins 14 jours avant l'initiation du traitement à l'étude, et toutes les toxicités de la radiothérapie devaient être résolues. Une radiothérapie prophylactique au niveau d'un site de drainage avec pleurodèse ou biopsie était autorisée - Maladie mesurable selon les critères suivants : - o épaisseur du mésothéliome, perpendiculairement à la paroi thoracique ou au médiastin, pouvant être mesurée jusqu'à 2 positions et 3 niveaux différents sur les coupes transverses d'un CT scan, pour un total allant jusqu'à 6 mesures (m-RECIST). Chacune de ces mesures devait être d'au moins 100 mm, - o les métastases cibles non pleurales devaient être mesurées selon une dimension, à l'aide des critères RECIST v1.1, - o les patients sans lésion pleurale mesurable, mais avec des métastases cibles non pleurales mesurables selon les critères RECIST v1.1 pouvaient être inclus dans l'étude après accord de l'investigateur. - ECOG 0 ou 1
Principaux critères de non-inclusion	- Mésothéliome primaire du péritoine, du péricarde, des testicules ou de la tunique vaginale. - Toute métastase cérébrale active. Les patients pouvaient toutefois être inclus si la métastase cérébrale avait été réséquée chirurgicalement ou traitée par radiothérapie stéréotaxique, sans évolution au cours des 3 mois précédant l'inclusion. - Mésothéliome d'histologie (épithélioïde/non-épithélioïde) indéterminée - Maladie auto-immune active, confirmée ou suspectée (sauf exceptions mentionnées dans le protocole) ; ou affection nécessitant un traitement systémique par corticoïdes (>10 mg/j de prednisone) ou un autre traitement immunosuppresseur au cours des 14 jours précédant la randomisation (sauf exceptions mentionnées dans le protocole) ; - Antécédent de tumeur maligne active au cours des 3 dernières années (sauf exceptions mentionnées dans le protocole) ; - Maladie pulmonaire interstitielle symptomatique ou pouvant interférer avec l'évaluation des événements indésirables pulmonaires au cours du traitement ; - Antécédent de traitement pour le MPM (incluant les chimiothérapie adjuvante/néo-adjuvante, la pleuropneumectomie radicale avec ou sans radiothérapie et la radiothérapie non palliative) ; - Antécédent de chimiothérapie péri-opératoire ou intra-cavitaire pour le MPM

Schéma de l'étude	Patients atteints de MPM non résecable, naïfs de traitement ECOG 0-1 Randomisation 1:1 Stratifiée selon l'histologie, et le sexe N=303 N=302 Nivolumab 3 mg/kg Q2W + Ipilimumab 1 mg/kg Q6W Maintien du traitement jusqu'à progression ou toxicité inacceptable et au maximum jusqu'à 24 mois Pemetrexed 500 mg/m² + Cisplatine 75 mg/m² ou carboplatine 5 AUC, en cycles de 21 jours pendant 6 cycles Q2W = Toutes les 2 semaines, Q6W = Toutes les 6 semaines, AUC = Aire sous la courbe
Traitements étudiés	<u>Groupe nivolumab + ipilimumab :</u> Nivolumab 3 mg/kg administré en perfusion IV de 30 minutes suivi par ipilimumab 1 mg/kg en perfusion IV de 30 minutes. Le Nivolumab était administré toutes les 2 semaines et l'ipilimumab toutes les 6 semaines. Ce traitement était poursuivi jusqu'à progression ou toxicité inacceptable, et au maximum jusqu'à 24 mois. A noter que la posologie utilisée dans l'étude est différente de celle indiquée dans le RCP : 360 mg de nivolumab administré par voie intraveineuse toutes les 3 semaines**, en association avec 1 mg/kg d'ipilimumab administrée par voie intraveineuse toutes les 6 semaines. Le traitement est poursuivi jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie. <u>Groupe pemetrexed + sels de platine :</u> Pemetrexed 500 mg/m² administré en perfusion IV de 10 minutes et cisplatine 75 mg/m² (ou carboplatine 5 AUC) en perfusion IV (durée selon le RCP). Ces traitements étaient administrés au jour 1 de chaque cycle de 21 jours pendant 6 cycles. Une modification de la dose était autorisée pour la chimiothérapie pemetrexed + sels de platine. En revanche, aucune modification de la dose n'était autorisée pour nivolumab et ipilimumab. Une administration différée des doses pouvait être autorisée pour tous les traitements. Les patients du groupe traités par nivolumab + ipilimumab étaient autorisés à continuer le traitement après progression rapportée par l'investigateur si les critères du protocole étaient respectés : - bénéfice clinique selon l'investigateur - tolérance du traitement, - score ECOG stable, - le traitement après progression ne repousse pas une intervention imminente nécessaire pour prévenir des complications graves liées à la progression de la maladie - consentement du patient.
Critère de jugement principal	Survie globale (SG) définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues) dans la population ITT. La survie était évaluée en continu tant que le patient recevait le traitement à l'étude, puis tous les 3 mois après l'arrêt du traitement.
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés – Population ITT</u> - Survie sans progression (SSP), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation par le comité de revue indépendant en aveugle (BICR) d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues). - Taux de réponse objective, évaluée par le BICR*, défini par la proportion de patients obtenant une réponse complète ou partielle au cours du traitement.

	- Durée de réponse, définie comme le délai entre la date d'obtention de la 1^{ère} réponse confirmée et la date d'observation par le BICR d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues) ; - Délai avant l'obtention d'une réponse objective défini par le délai entre la date de randomisation et la date de première réponse confirmée par le BICR, - Taux de contrôle de la maladie, évalué par le BICR, défini par la proportion de patient obtenant une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable au cours du traitement, - Evaluation des critères de SG, SSP et réponse objective selon le niveau d'expression de PD-L1
Critères de jugement exploratoires	<u>Critères de jugement exploratoires :</u> - Tolérance du traitement évaluée par la fréquence des EI, des EI graves (EIG), des arrêts de traitement suite à un EI, des interruptions temporaires de traitement suite à un EI, des EI d'intérêt, des décès et des anomalies biologiques. - Evolution des symptômes liés à la maladie mesurée par le <i>Lung Cancer Symptom Score</i> adapté au mésothéliome (LCSS-Meso) au cours du suivi ; - Qualité de vie mesurée par le score EQ-5D-3L et par son échelle visuelle analogique (VAS) au cours du suivi.
Taille de l'échantillon	Le nombre de sujets nécessaire a été calculé afin d'avoir une puissance suffisante pour mettre en évidence une différence entre les 2 groupes sur le critère de jugement principal de SG, avec un risque alpha bilatéral de 0,05. Il a été fait l'hypothèse d'une distribution exponentielle pour la SG dans le groupe chimiothérapie (médiane de SG de 16 mois) et d'une distribution exponentielle par pièce pour les 6 premiers mois puis une distribution exponentielle pour les mois 6 à 34 et enfin un plateau de survie à long terme pour nivolumab + ipilimumab. Sur la base de ces hypothèses, il était prévu d'inclure 606 patients. La démonstration de la supériorité de nivolumab + ipilimumab par rapport au groupe chimiothérapie nécessitait l'observation de 473 décès, l'étude disposant alors d'une puissance de 90% pour détecter un HR moyen de 0,73 avec un risque alpha bilatéral de 0,05. Une analyse intermédiaire sur la SG était prévue lorsque 403 décès (85% des décès prévus) avaient été observés. Une procédure de dépense de l'alpha d'O'Brien et Fleming a été utilisée pour déterminer les bornes de significativité pour cette analyse intermédiaire ($\alpha=0,03$) et pour l'analyse finale de SG ($\alpha=0,041$). A noter que si l'analyse intermédiaire de la survie globale était positive, alors celle-ci était considérée comme l'analyse principale.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse des critères de jugement :</u> Méthode d'analyse statistique pour le critère de jugement principal (Population ITT) <i>Test de supériorité de l'effet :</i> la comparaison entre les groupes en termes de SG a été réalisée en utilisant un test log-rank bilatéral stratifié. Une fonction de dépense du risque alpha de Lan-DeMets avec des bornes de type O'Brien-Fleming a été utilisée pour calculer le niveau de significativité en fonction du nombre de décès observé ($p<0,0345$ sur la base du nombre réel de décès lors de l'analyse : 419). La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour tracer les courbes de SG. Les patients étaient censurés s'ils étaient toujours traités, en phase de suivi, ou sortis de l'étude (perdus de vue, retrait de consentement, traitement non reçu). <i>Quantification de l'effet :</i> le Hazard Ratio (HR) et son intervalle de confiance (IC) à 96,6% étaient estimés en utilisant un modèle de Cox stratifié avec le groupe de traitement comme seule co-variable. Méthode d'analyse statistique pour les critères secondaires (non hiérarchisés - Population ITT) • La SSP était estimée à l'aide d'une méthode de Kaplan-Meier et analysée en utilisant les mêmes tests que la SG ; • Le taux de réponse objective et le taux de contrôle de la maladie ont été estimés avec leurs intervalles de confiance (IC) à 95% par une méthode de Clopper et Pearson ; • La durée de la réponse a été estimée par une méthode des produits limites de Kaplan Meier.

Populations d'analyse :

Population en intention de traiter : correspond à l'ensemble des patients randomisés, analysés selon leur groupe de randomisation. Cette population a été utilisée pour les critères d'efficacité.

Population de tolérance : correspond à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude, analysés selon le traitement effectivement reçu. Cette population a été utilisée pour l'analyse de la tolérance.

Principaux amendements au protocole réalisés pour cette étude :

- 13/10/2017 (protocole révisé 01), principale modification : précision sur la durée maximale du traitement par nivolumab + ipilimumab qui a été fixée à 2 ans.
- 25/04/2019 (protocole révisé 02) : **La SSP qui était un critère de jugement principal est devenue un critère de jugement secondaire et l'analyse hiérarchisée des critères de jugement secondaires a été supprimée. Cet amendement a été effectué suite à la parution en décembre 2018 des recommandations de la FDA concernant les critères d'évaluation pour les traitements en oncologie. Le mésothéliome étant une tumeur mal délimitée, les critères reposant sur une évaluation radiographique (SSP et taux de réponse objective) ont été considérés par la FDA comme imprécis pour cette tumeur.**

* La réponse au traitement était évaluée par le BICR selon les critères RECIST-m (pour la lésion principale du mésothéliome) et RECIST version 1.1 (pour les métastases cibles non pleurales).

** dose fixe de nivolumab déterminée par simulation sur la base d'un modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD)

Résultats :

► Effectifs

Au total, 605 patients ont été randomisés dans l'étude : 303 dans le groupe nivolumab + ipilimumab et 302 dans le groupe chimiothérapie (pemetrexed + sels de platine).

Parmi eux, 31 patients (5,1%) n'ont pas reçu de traitement à l'étude : 21 patients ne remplissaient plus les critères d'inclusion, 1 patient a eu un événement indésirable, 1 patient a retiré son consentement et 2 motifs étaient classés « autre ».

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian était de 69 ans et la proportion de patients avec un âge ≥ 75 ans était de 26%. Les patients étaient majoritairement des hommes (77,2%) et étaient de stade ECOG 0 (37,6%) ou 1 (62,4%). Ils avaient principalement une maladie au stade 3 et 4 (34,5 % et 51,1 % respectivement). Presque la totalité des patients (97%) avait une ancienneté de la maladie inférieure à 1 an. L'expression de PD-L1 était $>1\%$ pour 74,5% des patients et l'histologie de type épithélioïde pour 75,4% des patients. Ces caractéristiques étaient similaires entre les deux groupes de randomisation.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude CHECKMATE 743

	Nivolumab + Ipilimumab N=303	Chimiothérapie N=302	Total N=605
Age			
Médian (Min-Max), années	69,0 (32-85)	69,0 (25-89)	69,0 (25-89)
< 65 ans, n (%)	71 (23,4)	96 (31,8)	167 (27,6)
≥ 65 ans - < 75 ans, n (%)	154 (50,8)	127 (42,1)	281 (46,4)
≥ 75 ans, n (%)	78 (25,8)	79 (26,2)	157 (26,0)
Sexe, n (%)			
Hommes	234 (77,2)	233 (77,2)	467 (77,2)
Femmes	69 (22,8)	69 (22,8)	138 (22,8)
Ancienneté de la maladie			
Médiane (Min-Max), années	0,15 (0,0-4,8)	0,15 (0,0-7,5)	0,15 (0,0-7,5)
<1 an, n (%)	296 (97,7)	291 (96,4)	587 (97,0)
≥ 1 an, n (%)	7 (2,3)	11 (3,6)	18 (3,0)

Stade de la maladie, n (%)			
Stade I	12 (4,0)	20 (6,6)	32 (5,3)
Stade II	23 (7,6)	22 (7,3)	45 (7,4)
Stade III	103 (34,0)	106 (35,1)	209 (34,5)
Stade IV	160 (52,8)	149 (49,3)	309 (51,1)
Non rapporté	5 (1,7)	5 (1,7)	10 (1,7)
Score de performance ECOG, n (%)			
0	114 (37,6)	128 (42,4)	242 (40,0)
1	189 (62,4)	173 (57,3)	362 (59,8)
2	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Statut tabagique, n (%)			
Jamais fumé	127 (41,9)	122 (40,4)	249 (41,2)
Ancien fumeur	155 (51,2)	163 (54,0)	318 (52,6)
Fumeur	18 (5,9)	8 (2,6)	26 (4,3)
Inconnu	3 (1,0)	9 (3,0)	12 (2,0)
Histologie de la tumeur, n (%)			
Epithélioïde	229 (75,6)	227 (75,2)	456 (75,4)
Non épithélioïde	74 (24,4)	75 (24,8)	149 (24,6)
Statut PD-L1, n (%)			
≥1%	232 (76,6)	219 (72,5)	451 (74,5)
<1%	57 (18,8)	78 (25,8)	135 (22,3)
Non rapporté	3 (1,0)	0	3 (0,5)
Non évaluable	11 (3,6)	5 (1,7)	16 (2,6)
Antécédents de traitements, n (%)			
Toute chirurgie pour le cancer	156 (51,5)	163 (54,0)	319 (52,7)
Radiothérapie	29 (9,6)	28 (9,3)	57 (9,4)
Traitement systémique	1 (0,3)*	0	1 (0,2)*

► Critère de jugement principal : survie globale (population ITT)

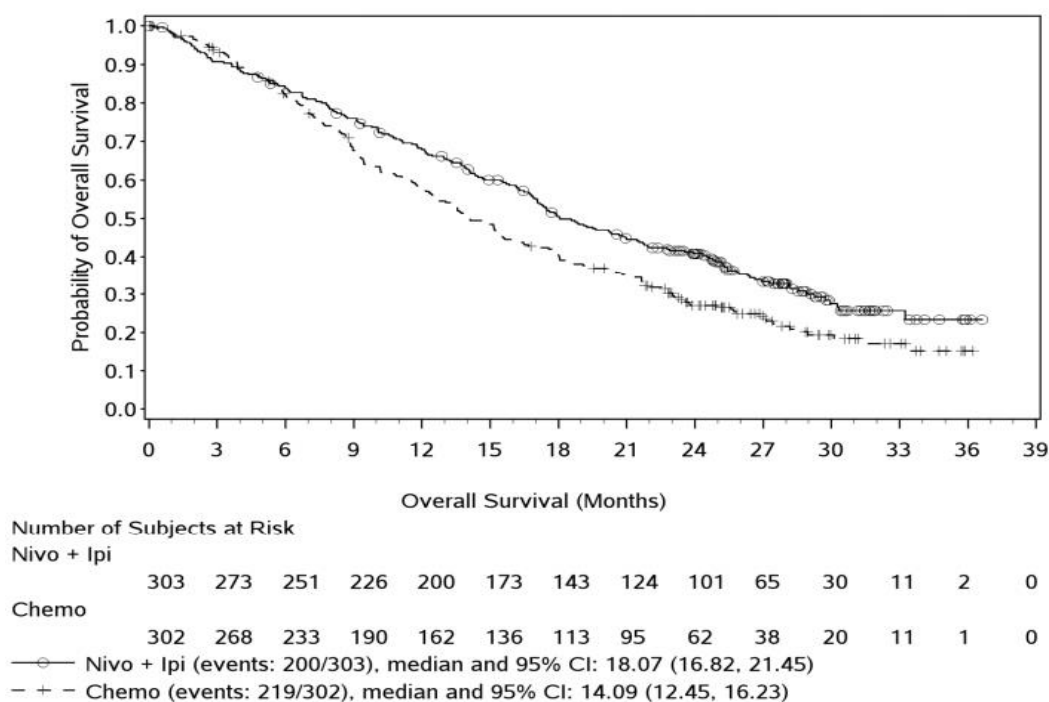
A noter qu'il s'agissait d'une analyse intermédiaire, prévue au protocole, qui a été considérée comme l'analyse finale.

Lors de l'analyse principale (l'extraction de base du 03/04/2020), le suivi médian des patients était de 29,7 mois pour l'évaluation de la SG (suivi minimum de 22,1 mois pour tous les patients). Un total de 419 décès (69%) a été comptabilisé au cours du suivi : 200 (66%) dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et 219 (72,5%) dans le groupe chimiothérapie.

La médiane de survie globale a été de 18,1 mois [IC_{95%} : 16,8-21,5] dans le groupe nivolumab + ipilimumab versus 14,1 mois [IC_{95%} : 12,5-16,2] dans le groupe chimiothérapie, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 4 mois, HR= 0,74 [IC_{96,6%} : 0,60-0,91], p=0,0020.

On note toutefois que ce gain de survie ne commence à apparaître qu'après un délai supérieur à 5 mois (croisement des courbes de survie à 5 mois). Le HR pour l'évaluation de la survie globale a été estimé en utilisant un modèle des risques proportionnels de Cox stratifié. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée par l'ajout d'une covariable dépendante du temps, définie par l'interaction du traitement en fonction du temps, dans le modèle de régression de Cox stratifié. Le test de Wald Chi-deux n'a pas indiqué un potentiel effet de traitement non constant.

Figure 1. Survie globale, au 03/04/2020 dans l'étude CHECKMATE 743, selon la méthode de Kaplan-Meier



► Critère de jugement secondaires (non hiérarchisés)

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères sont considérés comme exploratoires.

Les résultats de survie sans progression et les pourcentages de réponse selon le BICR sont présentés en annexe.

► Traitements ultérieurs reçus

A la date de l'extraction de base du 03/04/2020, 47,9% des patients du groupe nivolumab + ipilimumab et 45,0% de ceux du groupe chimiothérapie avaient débuté au moins 1 traitement anticancéreux subséquent (Tableau 2).

Dans le groupe chimiothérapie, parmi les 123 patients ayant reçu un traitement systémique subséquent, il s'agissait principalement d'une chimiothérapie (95 patients) et d'une immunothérapie (61 patients). Dans le groupe nivolumab + ipilimumab, parmi les 134 ayant reçu un traitement systémique subséquent, il s'agissait principalement d'une chimiothérapie (131 patients).

Tableau 2. Traitements ultérieurs reçus – Étude CheckMate 743

	Nivolumab + Ipilimumab N=303	Chimiothérapie N=302
Patients avec au moins 1 traitement anticancéreux subséquent, n (%)	145 (47,9)	136 (45,0)
Patients avec une radiothérapie subséquente, n (%)	23 (7,6)	28 (9,3)
Patients avec une chirurgie subséquente, n (%)	1 (0,3)	3 (1,0)
Patients avec un traitement systémique subséquent, n (%)	134 (44,2)	123 (40,7)
Immunothérapie	10 (3,3)	61 (20,2)
Nivolumab	7 (2,3)	41 (13,6)
Pembrolizumab	2 (0,7)	17 (5,6)
Atezolizumab	0	1 (0,3)
Avelumab	0	1 (0,3)
Ipilimumab	2 (0,7)	3 (1)
Epacadostat	0	1 (0,3)
Rituximab	1 (0,3)	1 (0,3)

Thérapie ciblée	20 (6,6)	10 (3,3)
Traitements expérimentaux	2 (0,7)	12 (4,0)
Chimiothérapie	131 (43,2)	95 (31,5)
Non assignés	2 (0,7)	1 (0,3)

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients, dans l'étude CHEKMATE 743, a été analysée à l'aide du questionnaire spécifique LCCS-Meso (lung cancer symptom score adapté au mésothéliome) et du questionnaire générique EQ-5D3L.

Dans la mesure où l'étude CheckMate 743 a été réalisée en ouvert et que l'évaluation de la qualité de vie était exploratoire, aucune conclusion fiable ne peut donc être retenue sur l'évaluation de ce critère.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude CHECKMATE-743

La tolérance a été évaluée dans la population de patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement, soit 584 patients : 300 dans le groupe nivolumab + ipilimumab et 284 dans le groupe pemetrexed associé aux sels de platine (groupe chimiothérapie). La durée médiane de traitement a été de 5,55 mois dans le groupe nivolumab + ipilimumab et de 3,48 mois dans le groupe chimiothérapie.

Arrêt de traitement :

Les fréquences des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement ont été de 29,3% dans le groupe nivolumab + ipilimumab et de 20,4% dans le groupe chimiothérapie. Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement dans le groupe nivolumab + ipilimumab étaient principalement (>2% des patients) les colites (2,3%) et les diarrhées (2,3%). Dans le groupe chimiothérapie, il s'agissait des anémies (3,9%) et des asthénies (2,1%).

Ensemble des EI :

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 99,7% dans le groupe nivolumab + ipilimumab et de 97,5% dans le groupe chimiothérapie. La proportion de patients ayant eu un EI de grades ≥ 3 a été de 53,0% et de 42,6% respectivement dans les groupes nivolumab + ipilimumab et chimiothérapie.

EI grave :

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de 54,7% dans le groupe nivolumab + ipilimumab et de 25,4% dans le groupe chimiothérapie. La proportion de patients ayant eu un EIG jugés liés au traitement a été de 21,3% et de 7,7% respectivement dans les groupes nivolumab + ipilimumab et chimiothérapie.

EI d'origine immunologique :

Dans le groupe nivolumab + ipilimumab, les principaux EI d'origine immunologique ont été : les rashes (13,0%), hypothyroïdie/thyroidite (11,7%), diarrhée/colite (8,7%), et la pneumonie (6,7%)

EI liés au traitement :

Les proportions de patients ayant rapporté au moins un EI considéré lié au traitement a été de 80,0% dans le groupe nivolumab + ipilimumab et de 82,0 % dans le groupe chimiothérapie. La proportion de patients ayant eu un EI de grades ≥ 3 considéré lié au traitement a été de 30,3% et de 32,0% respectivement dans les groupes nivolumab + ipilimumab et chimiothérapie. Les EI de grades ≥ 3 jugés liés aux traitements les plus fréquents dans le groupe nivolumab + ipilimumab étaient les augmentations de lipases (4,3%) et la diarrhée (3,3%). Les EI de grades ≥ 3 jugés liés aux traitements les plus fréquents dans le groupe chimiothérapie étaient l'anémie (11,3%), la neutropénie (15,1%), l'asthénie (4,2%) et la thrombopénie (3,5%).

Décès :

Un total de 4 décès considérés liés à la toxicité du traitement ont été rapportés :

- 1 cas de myélosuppression avec sepsis à salmonelle dans le groupe chimiothérapie.
- 1 cas de pneumopathie, 1 cas d'insuffisance cardiaque aigüe et 1 cas de développement d'une complication neurologique post-immunothérapie dans le groupe nivolumab + ipilimumab.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

► OPDIVO (nivolumab)

Le résumé des risques du PGR de OPDIVO (nivolumab), version 19.2 du 19/03/2021, est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Pneumopathie d'origine immunologique - Colite d'origine immunologique - Hépatite d'origine immunologique - Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique - Endocrinopathie d'origine immunologique - Événement indésirable cutanée d'origine immunologique - Autre événement indésirable d'origine immunologique - Réaction grave lors de la perfusion
Risques importants potentiels	- Toxicité embryo fœtale - Immunogénicité - Complication d'une greffe allogénique de cellules soucheshématopoïétiques après traitement par nivolumab dans le lymphome de Hodgkin - Risque de GvHD avec le nivolumab après allogreffe
Informations manquantes	- Patient avec insuffisance hépatique et/ou rénale sévère - Patient avec maladie auto-immune - Patient ayant reçu un traitement immunosuppresseur systémique avant d'initier le nivolumab

► YERVOY (ipilimumab)

Le résumé des risques du PGR de YERVOY (ipilimumab), version 31.0 du 24/03/2021, est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Événements gastrointestinaux d'origine immunologique (diarrhées, colites, perforation gastro-intestinale) - Événements hépatiques d'origine immunologique (hépatite) - Événements cutanés d'origine immunologique (prurit, nécrolyse épidermique toxique, DRESS) - Événements neurologiques d'origine immunologique (neuropathie) - Événements endocriniens d'origine immunologique (insuffisance hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne) - Autres événements d'origine immunologique (pneumonie, néphrite, myocardite non infectieuse, pancréatite) - Réactions sévères au site d'injection
Risques importants potentiels	- Immunogénicité
Informations manquantes	- Données pédiatriques à long terme chez l'adolescent > 12 ans - Interaction pharmacodynamique potentielle avec des agents immunosuppresseurs systémiques - Patients ayant une insuffisance hépatique sévère - Patients ayant une insuffisance rénale sévère - Patients ayant une maladie auto-immune

7.3.3 Données issues des PBRER

► OPDIVO (nivolumab)

Le laboratoire a indiqué qu'aucun nouveau PBREER n'était disponible depuis la dernière évaluation d'OPDIVO (nivolumab), dont les éléments sont rappelés ci-dessous⁹ :

« Le laboratoire a fourni les données de tolérance des PBREER couvrant les périodes du 04 janvier 2019 au 03 juillet 2019 (9ème version) et du 04 juillet 2019 au 03 juillet 2020 (10ème version).

Au cours de ces périodes :

- 7 signaux ont été identifiés, analysés et clôturés : myocardite, diabète de type 1 fulminant, tuberculose, lymphohistiocytose hémophagocytaire, anémie hémolytique auto-immune, péricardite et lichen scléreux/autres lichens
- 1 signal a été identifié mais non validé : thrombo-embolisme veineux
- 1 signal est en cours d'évaluation : fasciite à éosinophiles
- Le document de sécurité de référence (Core Data Sheet) a été mis à jour pour :
 - Ajout des modifications de traitement recommandées pour les myocardites de grade 2, et informations renforcées sur le diagnostic et le traitement des myocardites
 - Ajout des lymphohistiocytoses hémophagocytaires et des anémies hémolytiques auto-immunes dans les événements indésirables post-AMM
 - Ajout des péricardites dans les événements indésirables post-AMM

Le laboratoire a également fourni les rapports d'évaluation du PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) couvrant les périodes du 04 juillet 2018 au 03 janvier 2019, et du 04 janvier 2019 au 03 juillet 2019. Les conclusions de ces deux rapports étaient identiques, et considéraient que la balance bénéfices/risques demeurait inchangée, et qu'aucune préoccupation nouvelle concernant la tolérance n'avait été identifiée. »

► YERVOY (ipilimumab)

Le laboratoire a fourni les données de tolérance du PBREER couvrant la période du 25/03/2020 au 24/03/2021 (11ème version).

Au cours de cette période :

- 2 signaux ont été évalués et clôturés : fasciite à éosinophiles et cystique non infectieuse d'origine immunologique
- le PRAC a indiqué que le signal « myélite » serait discuté lors de sa prochaine session (mai 2021)

7.3.4 Données issues du RCP

OPDIVO

« Les effets indésirables d'origine immunologique sont survenus à des fréquences plus élevées lorsque nivolumab était administré en association à l'ipilimumab comparativement à nivolumab en monothérapie. »

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dans son extension d'indication, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable, repose sur les résultats d'une étude de phase 3 comparative (CHECKMATE 743).

Cette étude de supériorité, randomisée (1:1), en ouvert, a comparé l'association nivolumab + ipilimumab à la chimiothérapie (pemetrexed + sels de platine) chez des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable et n'ayant pas reçu de traitement systémique auparavant (1ère ligne de traitement).

⁹ OPDIVO – Avis de la CT du 02/06/2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19064_OPDIVO_PIC_REEV_AvisDef_CT19064.pdf (consulté le 27/08/2021)

Au total, 605 patients ont été randomisés dans l'étude : 303 dans le groupe nivolumab + ipilimumab et 302 dans le groupe chimiothérapie (pemetrexed + sels de platine).

L'âge médian était de 69 ans et la proportion de patients avec un âge ≥ 75 ans était de 26%. Les patients étaient majoritairement des hommes (77,2%) et étaient de stade ECOG 0 (37,6%) ou 1 (62,4%). Ils avaient principalement une maladie au stade 3 et 4 (34,5 % et 51,1 % respectivement). Presque la totalité des patients (97%) avait une ancienneté de la maladie inférieure à 1 an. L'expression de PD-L1 était $>1\%$ pour 74,5% des patients et l'histologie de type épithélioïde pour 75,4% des patients. Ces caractéristiques étaient similaires entre les deux groupes de randomisation. Conformément au protocole de l'étude, aucun patient n'avait reçu de traitement systémique antérieur pour la prise en charge du cancer.

■ Efficacité

Le critère de jugement principal était la survie globale. Le suivi médian des patients était de 29,7 mois pour l'évaluation de la SG (suivi minimum de 22,1 mois pour tous les patients). La médiane de survie globale a été de 18,1 mois [IC_{95%} : 16,8-21,5] dans le groupe nivolumab + ipilimumab versus 14,1 mois [IC_{95%} : 12,5-16,2] dans le groupe chimiothérapie, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 4 mois, HR= 0,74 [IC_{96,6%} : 0,60-0,91], p=0,0020. Un croisement des courbes de survie à 5 mois a été observé.

Les critères de jugement secondaires incluant la survie sans progression, sont exploratoires, en l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque α . Etant donné le caractère en ouvert de l'étude, et l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque α , aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie.

■ Tolérance

La tolérance a été évaluée dans la population de patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement, soit 584 patients. La durée médiane de traitement était de 5,55 mois dans le groupe nivolumab + ipilimumab et de 3,48 mois dans le groupe chimiothérapie.

La proportion de patients ayant eu un EI de grade ≥ 3 a été de 53,0% et de 42,6% respectivement dans les groupes nivolumab + ipilimumab et chimiothérapie.

Les proportions de patients ayant rapporté au moins un EI considéré lié au traitement a été de 80,0% dans le groupe nivolumab + ipilimumab et de 82,0 % dans le groupe chimiothérapie. La proportion de patients ayant eu un EI de grade ≥ 3 considéré lié au traitement a été de 30,3% et de 32,0% respectivement dans les groupes nivolumab + ipilimumab et chimiothérapie.

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de 54,7% dans le groupe nivolumab + ipilimumab et de 25,4% dans le groupe chimiothérapie. La proportion de patients ayant eu un EIG jugés liés au traitement a été de 21,3% et de 7,7% respectivement dans les groupes nivolumab + ipilimumab et chimiothérapie.

Les fréquences des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement ont été de 29,3% dans le groupe nivolumab + ipilimumab et de 20,4% dans le groupe chimiothérapie.

■ Discussion

Au total, compte tenu :

- des données disponibles, issues d'une étude randomisée, en ouvert, ayant démontré une supériorité de l'association nivolumab + ipilimumab par rapport à la chimiothérapie seule, en termes de survie globale : médiane de survie globale de 18,1 mois [IC_{95%} : 16,8-21,5] dans le groupe nivolumab + ipilimumab versus 14,1 mois [IC_{95%} : 12,5-16,2] dans le groupe chimiothérapie, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 4 mois, HR= 0,74 [IC_{96,6%} : 0,60-0,91], p=0,0020.

Mais tenant compte des limites suivantes :

- Le gain de survie ne commence à apparaître qu'après un délai supérieur à 5 mois (croisement des courbes de survie à 5 mois).
- l'incertitude associée au schéma de l'étude CHECKMATE 743 ne permettant pas de distinguer la part attribuable (efficacité et toxicité) à chaque immunothérapie (nivolumab/ipilimumab), et donc de l'intérêt propre de la combinaison de ces deux molécules par rapport à une monothérapie (nivolumab ou ipilimumab)
- le profil de toxicité de nivolumab + ipilimumab, marqué par :

- la survenue d'EI d'origine immunologique (mentionné dans le RCP : la survenue était plus fréquente lorsque le nivolumab était administré en association à l'ipilimumab, comparativement au nivolumab en monothérapie), et de réactions liées à la perfusion;
- la nécessité d'arrêter définitivement le traitement pour 29,3 % des patients dans le groupe nivolumab + ipilimumab versus 20,4 % dans le groupe chimiothérapie ;
- le schéma posologique utilisé dans l'étude CheckMate 743 différent de celui validé par le RCP ;
- la transposabilité incertaine des résultats aux patients ayant un score ECOG > 1, car n'ayant pas été inclus dans l'étude ;
- l'absence de comparaison avec le bevacizumab en ajout à l'association cisplatine-pemetrexed qui a démontré un gain en survie globale dans le MPM en 1^{ère} ligne de traitement versus l'association cisplatine-pemetrexed (bevacizumab ne dispose pas d'AMM dans cette indication)¹⁰.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) sur la morbi-mortalité.

En conséquence, l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Concernant la prise en charge du mésothéliome pleural malin, l'analyse des facteurs pronostiques montre l'influence favorable du stade précoce (particulièrement de l'absence d'atteinte ganglionnaire extra-pleurale), de l'histologie épithélioïde, du sexe féminin, des traitements adjuvants (radiothérapie et chimiothérapie) et du caractère "complet" (chirurgie maximaliste ayant pour objectif d'obtenir une résection macroscopiquement complète) de la résection chirurgicale sur la survie des patients opérés. Il n'existe aucune stratégie thérapeutique standardisée pour les stades pouvant faire l'objet d'une résection chirurgicale. L'exérèse du poumon (pneumectomie) permet d'envisager l'irradiation de l'hémithorax atteint dans l'optique de réduire la fréquence des rechutes locales. Les techniques en modulation d'intensité, la tomothérapie ou l'arc-thérapie sont fortement recommandées afin de limiter le risque de complications. En option une irradiation prophylactique précoce des orifices de procédures transpariétales peut être proposée pour réduire le risque de rechute pariétale bien que les recommandations européennes ne tranchent pas sur son utilité. Enfin, la radiothérapie peut être utilisée dans une optique palliative pour son efficacité antalgique.

Le mésothéliome pleural malin est une tumeur relativement peu chimio-sensible, cependant l'introduction précoce de la chimiothérapie dans les formes non résécables paraît préférable à une mise en route différée à l'apparition des symptômes chez les patients non symptomatiques au moment du diagnostic. L'activité antitumorale de la polychimiothérapie est supérieure à celle de la monothérapie et met en exergue le rôle pivot du cisplatine, qui apparaît clairement comme la drogue la plus active en termes de taux de réponses. L'association cisplatine-pemetrexed est considérée depuis 2003 comme le standard thérapeutique de la chimiothérapie des formes avancées du MPM et doit être proposée en 1^{ère} ligne aux patients d'âge inférieur à 75 ans, dont l'état général est conservé^{11,12}. L'essai MAPS de l'IFCT-GFPC a également montré un gain de survie chez ces patients en ajoutant bevacizumab à l'association cisplatine-pemetrexed mais aucune AMM n'est enregistrée pour le bevacizumab dans cette indication.

¹⁰ Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016 ;387 :1405-141

¹¹ Baas P, Fennell D, Kerr KM, Van Schil PE, Haas RL, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26:31-9

¹² NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Malignant Pleural Mesothelioma. Version 2.2021

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

L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) est un traitement de première ligne du mésothéliome pleural malin (MPM) non résécable. Elle a démontré sa supériorité en termes de survie globale par rapport à l'association cisplatine-pemetrexed. Cependant, on ne dispose pas de données l'ayant comparé à l'association bevacizumab (hors AMM) + cisplatine-pemetrexed qui a démontré un gain en survie globale versus l'association cisplatine-pemetrexed dans le MPM en 1ère ligne de traitement.

Compte tenu du risque de décès et de progression initialement augmenté (5 premiers mois pour les décès et 8 premiers mois pour la progression tumorale) chez les patients ayant reçu l'association nivolumab/ipilimumab, par rapport à ceux ayant reçu de la chimiothérapie, la Commission recommande une utilisation prudente de la double immunothérapie chez les patients à haut risque de progression/décès précoce. La Commission considère que la décision thérapeutique concernant ces patients doit être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le mésothéliome pleural malin est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▮ L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) est à visée curative.
- ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables est important
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) est un traitement de première ligne du mésothéliome pleural malin non résécable

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
 - du besoin médical partiellement couvert,
 - de la réponse partielle apportée par nivolumab/ipilimumab, au besoin identifié,
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
 - de l'absence de données permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,
- l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'association nivolumab + ipilimumab par rapport à la chimiothérapie seule (pemetrexed + sels de platine), en termes de survie globale avec une estimation ponctuelle du gain absolu de 4 mois, HR= 0,74 [IC_{95%} : 0,60-0,91], jugé cliniquement pertinent dans une étude de phase III randomisée en ouvert,

Et malgré :

- le délai de plus de 5 mois pour l'observation du gain en survie globale (croisement des courbes de survie à 5 mois) ;
- la difficulté à distinguer la part attribuable (efficacité et toxicité) à chaque immunothérapie (nivolumab/ipilimumab), et donc l'intérêt propre de la combinaison de ces deux molécules par rapport à une monothérapie (nivolumab ou ipilimumab), liée au schéma de l'étude CHECKMATE 743 ;
- le profil de toxicité de nivolumab + ipilimumab, marqué par :
 - o la survenue d'EI d'origine immunologique (mentionné dans le RCP : la survenue était plus fréquente lorsque le nivolumab était administré en association à l'ipilimumab, comparativement au nivolumab en monothérapie), et de réactions liées à la perfusion ;
 - o la nécessité d'arrêter définitivement le traitement pour 29,3 % des patients dans le groupe nivolumab + ipilimumab versus 20,4 % dans le groupe chimiothérapie ;

la Commission de la Transparence considère que l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) apporte **une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie à base de pemetrexed et de sels de platine** dans le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints de mésothéliome pleural malin non résécable.

09.3 Population cible

Dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) de 2020, l'article de Gilg Soit Ilg et al a présenté les principaux résultats du programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM)¹³. L'estimation de l'incidence nationale annuelle du mésothéliome sur la période la plus récente (2015-2016) est d'environ 800 cas masculins et 310 cas féminins (le taux de mortalité annuelle étant considéré comme légèrement supérieur à l'incidence annuelle, on peut considérer que la population cible de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) est celle de la population incidente).

La population cible est estimée à environ 1 100 patients par an.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹³ Gilg Soit Ilg A, Ducamp S, Gramond C, Audignon-Durand S, Chamming's S, de Quillacq A et al. Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM). BEH. 17 décembre 2019

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 30/06/2021 Date d'examen et d'adoption : 17/11/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon de 4 ml (CIP : 34009 550 057 9 7) 1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 550 058 0 3) 1 flacon de 24 ml (CIP : 34009 550 555 7 0) <u>YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 580 877 0 7) 1 flacon de 40 ml (CIP : 34009 580 878 7 5)
Demandeur	BRISTOL MYERS SQUIBB
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<u>OPDIVO (nivolumab)</u> 19/06/2015 (procédure centralisée) AMM initiale : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). 20/07/2015 - extension d'indication (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non-à-petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. 04/04/2016 (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur ; en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. 11/05/2016 (EI) : en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). 21/11/2016 (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin. 28/04/2017 (EI) : 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. 02/06/2017 (EI) : 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. 30/07/2018 (EI) : 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.

11/01/2019 (EI) : 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.

05/11/2020 (EI) : en association à l'ipilimumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.

20/11/2020 (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.

13/04/2021 (EI) : en association au cabozantinib, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.

01/06/2021 (EI) : en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable.

24/06/2021 (EI) : en association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée, après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.

AMM associée à un PGR.

YERVOY (ipilimumab)

13/07/2011 (procédure centralisée) AMM initiale : en monothérapie dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement.

13/10/2013 - extension d'indication (EI) : en monothérapie dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les patients adultes naïfs de traitement.

18/01/2018 (EI) : en monothérapie dans le traitement des adolescents de 12 ans et plus atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

31/05/2018 (EI) : en association à nivolumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

11/01/2019 (EI) : 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.

05/11/2020 (EI) : en association à nivolumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.

01/06/2021 (EI) : en association à nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable.

24/06/2021 (EI) : en association à nivolumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité

	microsatellitaire élevée, après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine. AMM associée à un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<u>OPDIVO (nivolumab)</u> Liste I ATU de cohorte : octroi le 21/05/2021 Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) <u>YERVOY (ipilimumab)</u> Liste I ATU de cohorte : octroi le 21/05/2021 Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en oncologie, ou médecins compétents en cancérologie, Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	OPDIVO (nivolumab) : L01XC17 YERVOY (ipilimumab) : L01XC11

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

Survie sans progression et pourcentage de réponse objective selon le BICR à l'extraction de base du 03/04/2020 - Étude CheckMate 743

	Nivolumab + Ipilimumab	Chimiothérapie
N	303	302
Survie sans progression par le BICR		
Nombre d'événements, n (%)	218 (71,9)	209 (69,2)
HR [IC ₉₅]	1,00 [0,82 ; 1,21]	
Taux de survie sans progression à :		
12 mois % [IC ₉₅]	30,2 [24,6 ; 35,9]	23,8 [18,4 ; 29,7]
24 mois % [IC ₉₅]	16,3 [11,7 ; 21,5]	7,2 [4,0 ; 11,7]
Médiane de survie sans progression (mois) [IC ₉₅]	6,77 [5,59 ; 7,36]	7,20 [6,93 ; 8,05]
Nombre de patients censurés, n (%)	85 (28,1)	93 (30,8)
<i>N'ayant pas d'évaluation de la tumeur à l'initiation</i>	12 (4,0)	27 (8,9)
<i>N'ayant pas d'évaluation de la tumeur après l'initiation</i>	0	3 (1,0)
<i>Ayant reçu un autre traitement anticancéreux</i>	39 (12,9)	47 (15,6)
<i>Toujours sous traitement</i>	2 (0,7)	0
<i>En cours de suivi</i>	28 (9,2)	10 (3,3)
<i>arrêts d'étude</i>	4 (1,3)	6 (2,0)
Taux de réponse objective par le BICR		
Taux de réponse objective (%) [IC ₉₅]	39,6 [34,1 ; 45,4]	42,7 [37,1 ; 48,5]
Taux de contrôle de la maladie (%) [IC ₉₅]	76,6 [71,4 ; 81,2]	85,1 [80,6 ; 88,9]
Meilleure réponse obtenue, n (%)		
Réponse complète (CR)	5 (1,7)	0
Réponse partielle	115 (38,0)	129 (42,7)
Maladie stable	112 (37,0)	125 (41,4)
Progression de la maladie	55 (18,2)	14 (4,6)
Non réponse complète/Non progression	0	3 (1,0)
Indéterminée	4 (1,3)	5 (1,7)
Non rapporté	12 (4,0)	26 (8,6)
Délai médian d'obtention de la réponse (mois) (Min-Max)	2,69 (0,8-13,4)	2,53 (0,3-19,4)
Durée médiane de la réponse (mois) [IC ₉₅]	11,01 [8,11 ; 16,49]	6,67 [5,32 ; 7,10]

Survie sans progression, dans l'étude CHECKMATE 743, selon la méthode de Kaplan-Meier

Figure 7.3-1: Kaplan-Meier Plot of Progression Free Survival per BICR, Primary Definition - All Randomized Subjects

