

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

nivolumab/ipilimumab

**OPDIVO 10 mg/ml et
YERVOY 5 mg/ml,**

solutions à diluer pour perfusion

Inscription dans le sous-groupe B-RAF muté

Adopté par la Commission de la transparence le 22 novembre 2023

- Mélanome avancé
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement « en 1^{ère} ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF muté, sans métastase cérébrale active. »

Place dans la stratégie thérapeutique	Au regard des données de l'étude CheckMate067 et de l'évolution de la stratégie thérapeutique la Commission considère que l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) est une option thérapeutique en 1 ^{ère} ligne, qui ne peut être proposée que dans le cadre d'une RCP à une population sélectionnée atteinte d'un mélanome au stade avancé : patients ECOG 0 ou 1, quel que soit le statut de mutation B-RAF, sans métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT , au même titre que chez les patients B-RAF non muté, en 1 ^{ère} ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF muté, sans métastase cérébrale active.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte-tenu : <ul style="list-style-type: none"> – du gain en efficacité démontré par rapport à une monothérapie par ipilimumab, qui n'est pas le standard de traitement dans cette situation ; – de l'augmentation de la toxicité (arrêt de traitement pour événement indésirable chez environ un patient sur deux) chez des patients sélectionnés (99,8 % ayant un bon état général ou un état général conservé) ; – de l'évolution de la prise en charge des patients B-RAF muté mise en avant notamment dans les recommandations en vigueur ; la Commission considère que l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans

	la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (cf. population du SMR).
Population cible	La population cible est estimée entre 560 à 815 patients par an.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	La Commission souligne l'importance de sélectionner les patients pouvant bénéficier de cette association (au choix en RCP) selon l'agressivité de la maladie du fait du délai de réponse connu sous les immunothérapies, ainsi que le profil de tolérance de cette association.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.3 Qualité de vie	22
3.4 Profil de tolérance	22
3.5 Données d'utilisation	25
3.6 Programme d'études	25
4. Discussion	26
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	28
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	28
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	28
5.3 Service Médical Rendu	28
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	29
5.5 Population cible	29
5.6 Demande de données	30
5.7 Autres recommandations de la Commission	30

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Novembre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription dans le sous-groupe des patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF muté, sans métastase cérébrale active.
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>nivolumab (L01FF01)</p> <p>OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 057 9 7) – 1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 550 058 0 3) – 1 flacon en verre de 12 ml (CIP : 34009 550 855 2 2) – 1 flacon en verre de 24 ml (CIP : 34009 550 555 7 0) <p>ipilimumab (L01FX04)</p> <p>YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 580 877 0 7) • 1 flacon en verre de 40 ml (CIP : 34009 580 878 7 5)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	BRISTOL-MYERS SQUIBB
Indication concernée par l'évaluation	<ul style="list-style-type: none"> – Indication de l'AMM : « traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique). » – Périmètre de l'indication concernée par la demande d'inscription : la demande d'inscription concerne uniquement un sous-groupe de l'indication AMM : les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF muté, sans métastase cérébrale active.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>→ OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <p>Date initiale (procédure centralisée) : 19/06/2015</p> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 11/05/2016 (EI) : en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique). <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui</p> <p>→ YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <p>Date initiale (procédure centralisée) : 13/07/2011</p> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 31/05/2018 (EI) : en association à nivolumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique). <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</p>
Conditions et statuts	<p>→ OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> – Liste I – 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)

	<p>→ YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> – Liste I – 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)
Posologie dans l'indication évaluée	Cf. RCP
Classe pharmacothérapeutique	<p>→ OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <p>Il s'agit d'un anticorps anti-PD1.</p> <p>→ YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <p>Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-CTLA-4.</p>
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Aux Etats-Unis : l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), dispose d'une AMM identique à celle de l'Europe. – En Europe : l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) est pris en charge au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, en Allemagne, Belgique, Espagne, et Italie.
Autres indications de l'AMM	<p>L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dispose de plusieurs indications notamment dans le carcinome à cellules rénales avancé, le cancer bronchique non à petites cellules, le mésothéliome pleural malin, le cancer colorectal et dans le carcinome épidermoïde de l'œsophage (cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).</p>
Rappel des évaluations précédentes	<p>La CT a déjà évalué l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dans l'indication suivante « traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique). » dans le cadre de l'examen initial (avis du 03/05/2017 pour OPDIVO [nivolumab] et avis du 25/07/2018 pour YERVOY [ipilimumab]) et lui a octroyé un SMR :</p> <ul style="list-style-type: none"> – important uniquement en 1^{ère} ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent et une ASMR V ; – insuffisant dans les autres cas pour une prise en charge par la solidarité nationale.
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 22 novembre 2023. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) MELANOME France et VAINCRE LE MELANOME ET AUTRES CANCERS DE LA PEAU – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le mélanome est une prolifération maligne à fort potentiel métastatique des cellules pigmentaires de la peau, les mélanocytes ¹.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La maladie est principalement diagnostiquée précocement (78% des patients sont diagnostiqués au stade I/II, 10 % au stade III et 5 % au stade IV) ². La gravité de ce cancer relève de son évolution et de son potentiel métastatique ³. Le mélanome cutané est d'autant plus grave que son épaisseur est élevée (indice de Breslow), et qu'il est nodulaire ou ulcéré. Il peut disséminer par voie lymphatique entraînant une atteinte macroscopique ou microscopique ganglionnaire, ou par voie sanguine, entraînant des métastases à distance.

Si les formes diagnostiquées précocement sont de bon pronostic et guérissent généralement par la seule chirurgie, les formes évoluées et notamment les formes métastatiques sont de pronostic sombre.

Épidémiologie

Le mélanome cutané représente la 6^{ème} cause de cancer chez la femme et la 8^{ème} chez l'homme parmi les tumeurs solides. En 2023, 17 922 nouveaux cas ont été diagnostiqués en France et 1 980 décès ont été recensés ⁴. La survie nette standardisée du mélanome à 5 ans est de 93 % ⁵. Elle dépend du stade de la maladie au moment du diagnostic : les survies relatives à 5 ans sont estimées à 88 % et 98 % pour les stades I et II (ou stade local), alors qu'elle est inférieure à 20 % en cas de métastase ⁶.

Le mélanome pose aujourd'hui un problème de santé publique en raison de son incidence en forte augmentation ⁵. Les études épidémiologiques montrent que le mélanome est la tumeur qui a le taux de croissance en termes d'incidence parmi les plus élevés en France. Ainsi, entre 1990 et 2018, l'incidence du mélanome a augmenté chaque année en moyenne de 4 % chez l'homme et de 2,7 % chez la femme.

Sur cette même période, le taux de mortalité a légèrement augmenté chez l'homme (+0,9 % en moyenne chaque année) alors qu'il est stable chez la femme ⁵.

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence OPDIVO (2021).

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

³ InCA. Épidémiologie des cancers cutanés. Mise à jour : 05/07/2023. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Epidemiologie>

⁴ InCA. Panorama des cancers en France. Edition 2023. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Incidence-et-mortalite-des-cancers/Incidence-nationale-des-cancers-en-2023>

⁵ Guizard AV, Woronoff AS, Plouvier S, Hammas K, Lecoffre C et al. Mélanome cutané. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer, mars 2021, 12 p. Disponible à partir des URL : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine/> et <https://www.santepubliquefrance.f>

⁶ MAZEAU-WOYNAR, V. et CERF, N. Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux. Paris: Institut national du cancer, 2010

2.2 Prise en charge actuelle

Au stade IV du mélanome qui correspond à un stade métastatique, les dernières recommandations européennes ⁷ et françaises ⁸ préconisent l'utilisation des immunothérapies, inhibiteurs de check point immunitaires, indépendamment du statut BRAF soit en monothérapie avec pembrolizumab ou nivolumab soit une bithérapie par nivolumab et ipilimumab. Les thérapies ciblées (association anti-BRAF et anti-MEK) sont recommandées comme alternative à l'immunothérapie dans des situations particulières pour les patients atteints de mélanome de stade IV et présentant une mutation BRAF-V600. Ces situations particulières sont : état de performance médiocre, LDH élevé, charge tumorale importante, évolution agressive de la maladie, métastases cérébrales symptomatiques, et préférence du patient.

Les recommandations américaines du NCCN de 2023 ⁹ préconisent chez les patients atteints d'un mélanome avancé, non résecable ou métastatique, un traitement systémique de nivolumab ou pembrolizumab de préférence ou un traitement par l'association inhibiteur de checkpoint (nivolumab/ipilimumab ou nivolumab/relatlimab). Les thérapies ciblées (association anti-BRAF et anti-MEK) sont également recommandées en cas de mutation BRAF V600 : dabrafenib et tramatinib, vemurafenib et cobimetinib, encorafenib et binimetinib.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont les médicaments pouvant être utilisés dans le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un mélanome avancé dont la tumeur est BRAF muté (périmètre de la demande d'inscription).

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Inhibiteurs de BRAF et de MEK				
ZELBORAF (vemurafenib) Roche	Le vemurafenib est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600.	23/09/2020 (réévaluation en monothérapie)	Important	ASMR V dans la stratégie de prise en charge du mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.
		03/10/2012 (inscription en monothérapie)	Important	ASMR III dans la stratégie de traitement du mélanome non résecable ou métastatique et porteur d'une mutation BRAF V600.
TAFINLAR (dabrafenib) Novartis Pharma	TAFINLAR est indiqué en monothérapie ou en association à MEKINIST dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600.	17/04/2019 (renouvellement d'inscription)	Important En association au MEKINIST. Important	NA

⁷ Garbe C et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. Eur J Cancer. 2022 Jul; 170:256-284.

⁸ GCC – Algorithmes de prise en charge du mélanome <https://www.cancer-et-peau.com/espace-medecins/algorithmes-prise-charge-melanomes> (Aout 2023)

⁹ NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology : Melanoma : Cutaneous – Version 2.2023.10 mars 2023.

			En monothérapie uniquement en cas de contre-indication aux inhibiteurs de MEK.	
		30/11/2016 (extension d'indication en association au tramétinib)	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du mélanome non résecable ou métastatique ayant une mutation BRAF V600.
		07/05/2014 (inscription en monothérapie)	Important	ASMR V dans la prise en charge actuelle du mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.
MEKINIST (tramétinib) Novartis Pharma	MEKINIST est indiqué [...] en association à TAFINLAR dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600.	20/01/2016 (inscription en association au dabrafenib)	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du mélanome non résecable ou métastatique ayant une mutation BRAF V600.
COTELLIC (cobimétinib) Roche	COTELLIC est indiqué en association à ZELBORAF dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600.	16/03/2016 (inscription)	Important	Au même titre que MEKINIST en association au dabrafenib - ASMR III dans la stratégie thérapeutique du mélanome non résecable ou métastatique muté BRAF V600.
BRAFTOVI (encorafenib) Pierre Fabre	BRAFTOVI est indiqué en association à MEKTOVI dans le traitement de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600.	12/06/2019 (inscription)	Modéré	ASMR V dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents.
MEKTOVI (binimétinib) Pierre Fabre	MEKTOVI en association à BRAFTOVI est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600.			

Immunothérapie

OPDIVO (nivolumab) Bristol-Myers Squibb	OPDIVO est indiqué en monothérapie [...] dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).	13/01/2016 (inscription en monothérapie)	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).
KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD France	KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).	03/05/2017 (réévaluation)	Sans objet	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).
		16/03/2016 (inscription)	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des

A noter que les spécialités DETICENE (dacarbazine), MUPHORAN (fotémustine), BICNU (carmustine), BELUSTINE (lomustine) ont une AMM dans l'indication « mélanomes malins » mais ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents en 1^{ère} ligne de traitement.

YERVOY (ipilimumab) a l'AMM dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique), mais n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement compte tenu du SMR insuffisant octroyé chez les patients naïfs de traitement (SMR insuffisant [avis du 07/05/2017]).

A noter qu'une AMM a été octroyée le 31 mai 2023 à la spécialité OPDIVO (nivolumab) dans l'indication : « en monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes et **adolescents âgés de 12 ans et plus** atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) ».

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles dans le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un mélanome avancé dont la tumeur est BRAF muté.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique) avait principalement reposé sur une étude de phase III (CheckMate 067) comparative, randomisée en 3 bras parallèles : nivolumab en monothérapie *versus* (vs.) ipilimumab en monothérapie et association nivolumab/ipilimumab vs. ipilimumab en monothérapie. Les principaux résultats de cette étude sont rappelés ci-après (paragraphe 3.2.1.1).

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande d'inscription du sous-groupe B-RAF muté sont :

- les nouvelles données à long terme de l'étude pivot CheckMate 067 (7,5 ans de suivi minimum) ;
- l'étude de séquence DREAMseq conduite aux Etats-Unis par le Nationale Institute of Health dont l'objectif était d'identifier la séquence de traitement la plus efficace chez les patients dont la tumeur était BRAF muté (association nivolumab + ipilimumab suivie par dabrafenib + trametinib, ou association dabrafenib + trametinib suivi par nivolumab + ipilimumab) ;
- l'étude de séquence SECOMBIT conduite en Europe par le Fondazione Melanoma Onlus dont l'objectif était de mesurer le taux de survie globale à 2 ans chez les patients dont la tumeur était BRAF muté dans 3 séquences de traitement différentes (association encorafenib + binimetinib suivi par nivolumab + ipilimumab, ou association nivolumab + ipilimumab suivi par encorafenib

- + binimetinib, ou encorafenib + binimetinib pendant 8 semaines suivi par nivolumab + ipilimumab puis par encorafenib + binimetinib), et ;
- les données de 3 comparaisons indirectes issues d'une recherche bibliographique.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude CheckMate 067

3.2.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 03 mai 2017)

« Les données disponibles sont issues principalement d'une étude pivot (CA209067 [CheckMate 067]) de phase III, randomisée, stratifiée – selon le statut PD-L1, le statut BRAF (mutés ou non mutés BRAF) et le stade métastatique, en double aveugle qui a comparé l'efficacité et la tolérance, en première ligne de traitement, du nivolumab en monothérapie vs. ipilimumab en monothérapie et l'association nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab en monothérapie, chez 945 patients adultes ayant un mélanome non résecable ou métastatique avec [31,5 % ; soit 298 patients] ou sans [68,5 % ; soit 647 patients] mutation B-RAF [316 patients dans le groupe de traitement par nivolumab, 314 dans le groupe nivolumab + ipilimumab et 315 dans le groupe ipilimumab.].

[...]

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

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

L'analyse de la survie globale effectuée après un suivi de 28 mois a montré une médiane de survie globale de 19,9 mois dans le groupe ipilimumab et non atteinte dans aucun des groupes nivolumab. Le nombre de décès recensé a été de 142 (44,9 %) dans le groupe nivolumab, de 128 (40,8 %) dans le groupe association nivolumab/ipilimumab vs. 197 (62,5 %) dans le groupe ipilimumab. Le HR de la comparaison association nivolumab/ipilimumab vs. ipilimumab a été de 0,55 ; IC_{98%} [0,42 ; 0,72].

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

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

[...]

Des analyses de la SSP selon le statut PD-L1 et B-RAF du patient étaient prévus au protocole, néanmoins le risque alpha n'a pas été contrôlé et le nombre de sujets nécessaires non calculé pour obtenir une puissance suffisante. De ce fait, elles ne sont pas de nature à tirer des conclusions.

[...]

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

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

3.2.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de la demande d'inscription du sous-groupe B-RAF muté

A la date de l'extraction de base du 12/11/2021, 36,7 %, 44,1 % et 19,3 % des patients dans les groupes nivolumab, nivolumab + ipilimumab et ipilimumab respectivement étaient toujours suivis. Respectivement 1,6 % et 1,9 % des patients dans les groupes nivolumab et nivolumab + ipilimumab étaient encore en cours de traitement, et aucun patient ne l'était dans le groupe ipilimumab (Tableau 2).

Les principaux motifs d'arrêt de traitement étaient la progression de la maladie (57,5 % dans le groupe nivolumab, 29,1 % dans le groupe nivolumab + ipilimumab et 72 % dans le groupe ipilimumab) et la survenue d'un EI lié au traitement (15,7 % dans le groupe nivolumab, 44,4 % dans le groupe nivolumab + ipilimumab et 16,7 % dans le groupe nivolumab + ipilimumab).

Tableau 2 : Répartition des patients – Etude CA209067 (extraction de base du 12/11/2021)

	Nivolumab	Nivolumab + ipilimumab	Ipilimumab
N randomisés	316	314	315
N traités	313	313	311
Patients en cours de traitement, n (%)	5 (1,6)	6 (1,9)	0
Patients ayant arrêté le traitement, n (%) :	308 (98,4)	307 (98,1)	311 (100)
Progression de la maladie	180 (57,5)	91 (29,1)	224 (72,0)
Événement indésirable lié au traitement	49 (15,7)	139 (44,4)	52 (16,7)
Décès	1 (0,3)	4 (1,3)	1 (0,3)
Événement indésirable non lié au traitement	9 (2,9)	18 (5,8)	6 (1,9)
Décision du patient	42 (13,4)	31 (9,9)	13 (4,2)
Retrait de consentement	2 (0,6)	3 (1,0)	1 (0,3)
Perdu de vue	1 (0,3)	0	0
Bénéfice clinique maximal	20 (6,4)	16 (5,1)	4 (1,3)
Faible/ Non-observance	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)
Ne répondant plus aux critères d'inclusion	0	1 (0,3)	0
Raisons administratives du promoteur	0	0	6 (1,9)
Autre	3 (1,0)	3 (1,0)	3 (1,0)
Patients toujours suivis dans le cadre de l'étude, n (%)	115 (36,7)	138 (44,1)	60 (19,3)

ET : écart-type.

Source : tableau 2.2-1 du rapport d'étude à la date d'extraction de base du 12/11/2021

→ **Co-critères de jugement principal : survie globale - Analyse de suivi à 7,5 ans (extraction de base du 12/11/2021)**

A la date d'extraction de base du 12/11/2021, 579 décès ont été rapportés, dont 182 (57,6 %) dans le groupe nivolumab, 162 (51,6 %) dans le groupe nivolumab + ipilimumab et 235 (74,6 %), dans le groupe ipilimumab (HR nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab = 0,53 ; IC_{95%} [0,44 ; 0,65]). La médiane de survie globale a été de 36,93 mois dans le groupe nivolumab, de 72,08 mois dans le groupe nivolumab + ipilimumab et de 19,94 dans le groupe ipilimumab.

Le taux de SG à 7,5 ans (90 mois) a été de 42 % dans le groupe nivolumab, 48 % dans le groupe nivolumab + ipilimumab et de 22 % dans le groupe ipilimumab.

Des analyses de la SG selon le statut de mutation B-RAF du patient étaient prévus au protocole, mais en absence de test d'interaction significatif (p=0.25), ces analyses ne sont pas de nature à tirer des conclusions.

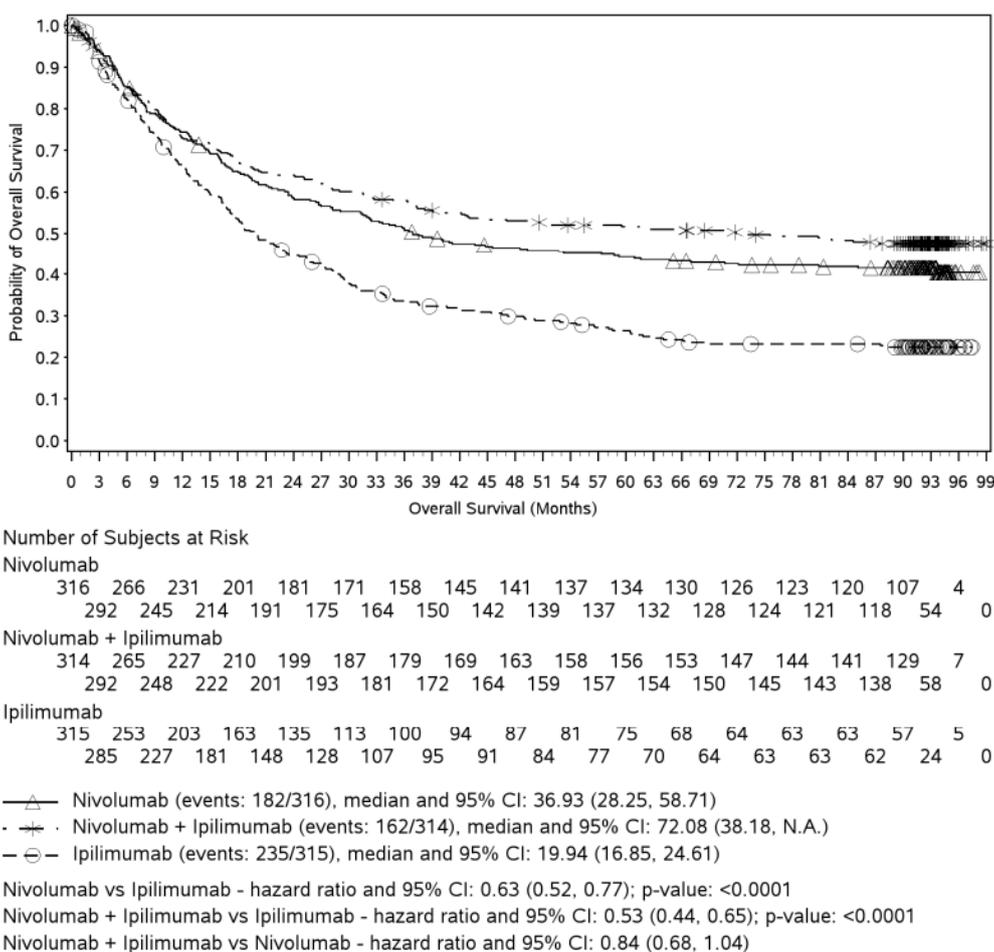


Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier sur le co-critère principal de survie globale à l'extraction de base du 12/11/2021 – Etude CheckMate 067

→ **Co-critères de jugement principal : survie sans progression - Analyse de suivi à 7,5 ans (extraction de base du 12/11/2021)**

Lors de l'extraction de base du 12/11/2021, 658 événements de progression ont été rapportés, dont 208 (65,8 %) dans le groupe nivolumab, 189 (60,2 %) dans le groupe nivolumab + ipilimumab, et 261 (82,9 %) dans le groupe ipilimumab (HR nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab = 0,42 ; IC_{95%} [0,35 ; 0,51]). La médiane de survie sans progression (SSP) était de 6,93 mois dans le groupe nivolumab, de 11,5 mois dans le groupe nivolumab + ipilimumab et de 2,86 dans le groupe ipilimumab.

Le taux de SSP à 7,5 ans (90 mois) était de 27 % dans le groupe nivolumab, 33 % dans le groupe nivolumab + ipilimumab et de 7 % dans le groupe ipilimumab.

Des analyses de la SSP selon le statut de mutation B-RAF du patient étaient prévues au protocole, mais en absence de test d'interaction significatif (p=0.77), ces analyses ne sont pas de nature à tirer des conclusions.

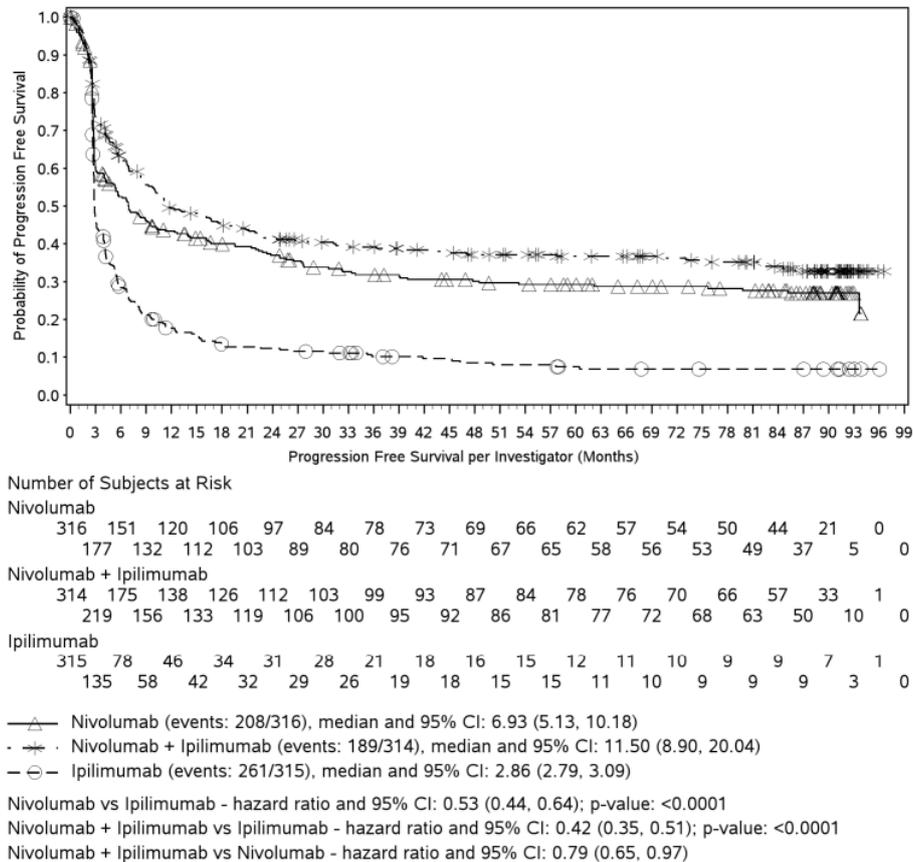


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier sur le co-critère principal de survie sans progression à l'extraction de base du 12/11/2021 – Etude CheckMate 067

3.2.2 Etude de séquence DREAMseq

L'étude DREAMseq est une étude conduite par le *Nationale Institute of Health*.

Référence	DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing) a Phase III Trial
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02224781
Objectif principal de l'étude	Comparer la survie globale à 2 ans entre un traitement par nivolumab + ipilimumab suivi par dabrafenib + tramétinib vs. un traitement par dabrafenib + tramétinib suivi par nivolumab + ipilimumab chez des patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique de stade III ou IV et présentant une mutation du gène BRAF .
Type de l'étude	Etude multicentrique de phase III, randomisée, en ouvert avec crossover. La randomisation a été stratifiée en fonction du statut de performance ECOG (0 ou 1) et du taux sérique de LDH (normal ou élevé ¹⁰).

¹⁰ Défini comme une valeur au-dessus de la limite supérieure de la normale

<p>Date et durée de l'étude</p>	<p>Dates de recrutement (1er patient inclus) : 13/07/2015 Date de l'extraction de base pour l'analyse intermédiaire : 16/07/2021 Étude conduite dans 42 centres aux Etats-Unis.</p>
<p>Principaux critères d'inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Age ≥ 18 ans ; – Statut ECOG de 0 ou 1 ; – Mélanome non résecable ou métastatique de stade III ou IV et présentant une mutation V600 du gène B-RAF ; – Naïf de traitement systémique antérieur pour le stade avancé. Les patients pouvaient avoir reçu un traitement systémique antérieur en situation adjuvante ne comprenant pas d'anti-CTLA4, anti-PD1 ou inhibiteurs BRAF/MEK ; – Les traitements systémiques reçus en situation adjuvante devaient avoir été arrêtés au moins 4 semaines avant l'inclusion (6 semaines pour la mitomycine et les nitrosourées). Par ailleurs, la dernière radiothérapie devait dater d'au moins 1 semaine et la dernière chirurgie d'au moins 2 semaines. – Les métastases cérébrales préexistantes devaient avoir été traitées par chirurgie ou radiochirurgie stéréotaxique (SRS) et les patients ne devaient plus prendre de stéroïdes depuis au moins 10 jours avant la randomisation et n'avoir aucun signe de progression de la maladie lors d'une nouvelle IRM cérébrale obtenue 4 semaines après la radiothérapie. – Amendement 13 (2019) : les métastases potentielles du SNC qui étaient trop petites pour la SRS ou la chirurgie ont été autorisées et une nouvelle IRM cérébrale après la SRS ou la chirurgie n'était pas nécessaire tant que l'IRM originale avait été réalisée dans les 4 semaines précédant l'inscription à l'étude.
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Intervention chirurgicale majeure ou une radiothérapie dans les 14 jours (ramenés à 7 jours pour la radiothérapie en 2019) précédant le début du traitement de l'étude ; – Maladie auto-immune susceptible de récidiver et d'affecter la fonction d'un organe vital ou de nécessiter un traitement immunosuppresseur, une maladie cardiovasculaire, des antécédents d'occlusion de la veine rétinienne ou l'utilisation de médicaments qui sont des inhibiteurs ou des inducteurs puissants du CYP3A ou CYP2C8.
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Study Schema</p> <p>STRAT FACTORS ECOG PS • 0 • 1 Serum LDH • Normal² • Elevated²</p> <p>Step 1: Arm A Initial Treatment Immunotherapy: Investigator can choose between two induction regimens (1 or 2) Regimen 1 - Nivolumab 1mg/kg IV infusion Day 1 and Day 22 of cycles 1 and 2 Ipilimumab 3 mg/kg IV infusion Day 1 and Day 22 of cycles 1 and 2 Regimen 2 - Nivolumab 3mg/kg IV infusion Day 1 and Day 22 of cycles 1 and 2 Ipilimumab 1 mg/kg IV infusion Day 1 and Day 22 of cycles 1 and 2 Immunotherapy Maintenance: • Nivolumab 3 mg/kg IV infusion Day 1, 15 and 29 of cycles 3-14 (max until 84 weeks or 72 weeks of maintenance).</p> <p>Arm B • Dabrafenib 150mg PO BID days 1-42 of each 6 week cycle • Trametinib 2mg PO QD days 1-42 of each 6 week cycle</p> <p>Step 2:³ Arm C • Dabrafenib 150mg PO BID days 1-42 of each 6 week cycle • Trametinib 2mg PO QD days 1-42 of each 6 week cycle</p> <p>Arm D Initial Treatment Immunotherapy: Investigator can choose between two induction regimens (1 or 2) Regimen 1 - Nivolumab 1mg/kg IV infusion Day 1 and Day 22 of cycles 1 and 2 Ipilimumab 3 mg/kg IV infusion Day 1 and Day 22 of cycles 1 and 2 Regimen 2 - Nivolumab 3mg/kg IV infusion Day 1 and Day 22 of cycles 1 and 2 Ipilimumab 1 mg/kg IV infusion Day 1 and Day 22 of cycles 1 and 2 Immunotherapy Maintenance: • Nivolumab 3 mg/kg IV infusion Day 1, 15 and 29 of cycles 3-14 (max until 84 weeks or 72 weeks of maintenance).</p> <p>Cycle = 42 days Accrual Goal = 300</p> <p>1. Progressive disease will be determined by RECIST criteria for all arms, found in Section 6. Crossover should proceed no sooner than 2 weeks following RECIST defined PD on either arm. 2. Elevated Serum LDH is defined as above ULN for institution. 3. Must meet eligibility criteria found in Section 3.2.</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (selon un ratio 1 :1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Groupe A : traitement initial par immunothérapie : nivolumab 1 mg/kg et ipilimumab 3 mg/kg en perfusion IV aux jours 1 et 22 des cycles 1 et 2. Puis

Figure 3 : Schéma de l'étude DREAMseq

traitement d'entretien par nivolumab 3 mg/kg (ou nivolumab 240 mg) en perfusion IV aux jours 1, 15 et 29 des cycles 3 à 14 (au maximum jusqu'à 84 semaines de traitement ou 72 semaines d'entretien).

Après progression, les patients du groupe A pouvaient opérer un crossover vers le groupe C.

- Groupe B : traitement initial par thérapie ciblée : dabrafenib 150 mg per os deux fois par jour pendant les 42 jours de chaque cycle + tramétinib 2 mg per os une fois par jour pendant les 42 jours de chaque cycle.

Après progression, les patients du groupe B pouvaient opérer un crossover vers le groupe D.

Après crossover les patients recevaient :

- Groupe C : le même traitement que reçu initialement par le groupe B (dabrafenib + tramétinib).
- Groupe D : le même traitement que reçu initialement par le groupe A (nivolumab + ipilimumab en induction suivi par nivolumab seul en entretien).

Pour être autorisés à réaliser le crossover, les patients des groupes A et B devaient :

- avoir présenté une progression sous traitement depuis au moins 1 semaine,
- ne plus rapporter d'EI de grade >1 lié au traitement précédent,
- répondre aux critères d'inclusion/non-inclusion ci-dessus.

Ajustement de posologie :

En cas d'événement indésirable, la dose de dabrafenib pouvait être réduite à un minimum de 50 mg deux fois par jour, et celle de tramétinib à un minimum de 1 mg une fois par jour.

Aucun ajustement de posologie n'était permis dans les groupes immunothérapie (groupes A et D).

Les interruptions temporaires de traitement étaient autorisées pour les 2 protocoles de traitement.

Traitement concomitant :

Les traitements suivants étaient interdits durant l'étude :

- autre agent anticancéreux et autres médicaments expérimentaux,
- immunosuppresseurs (pour les groupes A et D),
- thérapie vaccinale non oncologique utilisée pour la prévention des maladies infectieuses (jusqu'à 30 jours avant ou après toute dose de médicament à l'essai),
- inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP3A4 ou du CYP2C8.

Critère de jugement principal

Survie globale (SG) à 2 ans définie par la proportion de patients en vie après 2 ans de suivi dans l'étude.

Critères de jugement secondaires

La réponse au traitement était évaluée par l'investigateur par scanner/IRM selon les critères RECIST version 1.1 (détaillés dans le rapport clinique).

Les principaux critères de jugement secondaires non hiérarchisés étaient :

- impact du choix du traitement initial sur la médiane de SG et le HR,
- la SG définie par le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues) à 3 ans,

	<ul style="list-style-type: none"> – la SSP définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues), – le taux de réponse, défini par la proportion de patients obtenant une réponse complète ou partielle au cours du traitement, – l'évaluation de la qualité de vie à l'aide des questionnaires PRO-CTCAE (<i>Patient Reported Outcomes-Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>), PROMIS® Profile-29 (<i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Profil-29</i>), et EQ-5D-5L (<i>EuroQol-5 dimensions-5 levels</i>), – l'évaluation de la tolérance par les critères CTCAE (version 4.0).
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Le nombre de sujets nécessaire a été calculé afin de démontrer une différence entre les groupes de traitement sur le critère de jugement principal avec un risque alpha bilatéral de 0,05 et en supposant un taux de survie à 2 ans de 70 % dans le groupe A → C et de 50 % dans le groupe B → D.</p> <p>Sur la base de ces hypothèses et en incluant 270 patients au total, l'étude disposait d'une puissance de 90 % pour démontrer la différence entre les groupes de traitement. De plus, il a été prévu d'inclure 10 % (30 patients) de patients additionnels pour couvrir les éventuelles inéligibilités et sorties précoces de l'étude.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>La 1^{ère} analyse intermédiaire était prévue lorsque les 100 premiers patients (c'est-à-dire 33 % des patients inclus prévus) avaient complété les 2 années de suivi pour l'évaluation de la SG. La survenue de cette 1^{ère} analyse était estimée à 30 mois après le début de l'étude. Par la suite, des analyses étaient prévues tous les 6 mois.</p> <p>Afin de maîtriser l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests, le seuil de significativité pour chacune des analyses a été calculé à l'aide d'une version tronquée de la fonction de dépense du risque alpha de Lan-DeMets selon les bornes d'O'Brien et Fleming.</p> <p>A chaque analyse intermédiaire, les résultats sur le critère principal sont comparés entre les groupes A et B à l'aide d'une approche des intervalles de confiance répétés de Jennison-Turnbull. Il était prévu que cette étude puisse être arrêtée prématurément en cas d'absence de bénéfice mesuré par cette méthode.</p> <p>Les analyses des critères de jugement d'efficacité ont été réalisées sur la population ITT (intention de traiter).</p> <p>La comparaison entre les groupes A et B sur le critère de jugement principal (survie à 2 ans) a été réalisée en utilisant un test de Mantel-Haenszel (stratifié en fonction du statut de performance ECOG et du taux sérique de LDH) avec un risque alpha bilatéral de 0,05 ajusté pour les 2 analyses intermédiaires, et un intervalle de confiance à 95 % estimé par la méthode de Jennison-Turnbull.</p>

Résultats :

→ Effectifs

Lors de la 4^{ème} analyse intermédiaire, à la date d'extraction de base du 16/07/2021, 265 patients ont été inclus dans l'étude (133 dans le groupe A nivolumab + ipilimumab et 132 dans le groupe B dabrafenib + tramétinib) et 73 avaient réalisé un crossover (27 vers le groupe C dabrafenib + tramétinib et 46 vers le groupe D nivolumab + ipilimumab). La médiane de suivi des patients était de 27,7 mois.

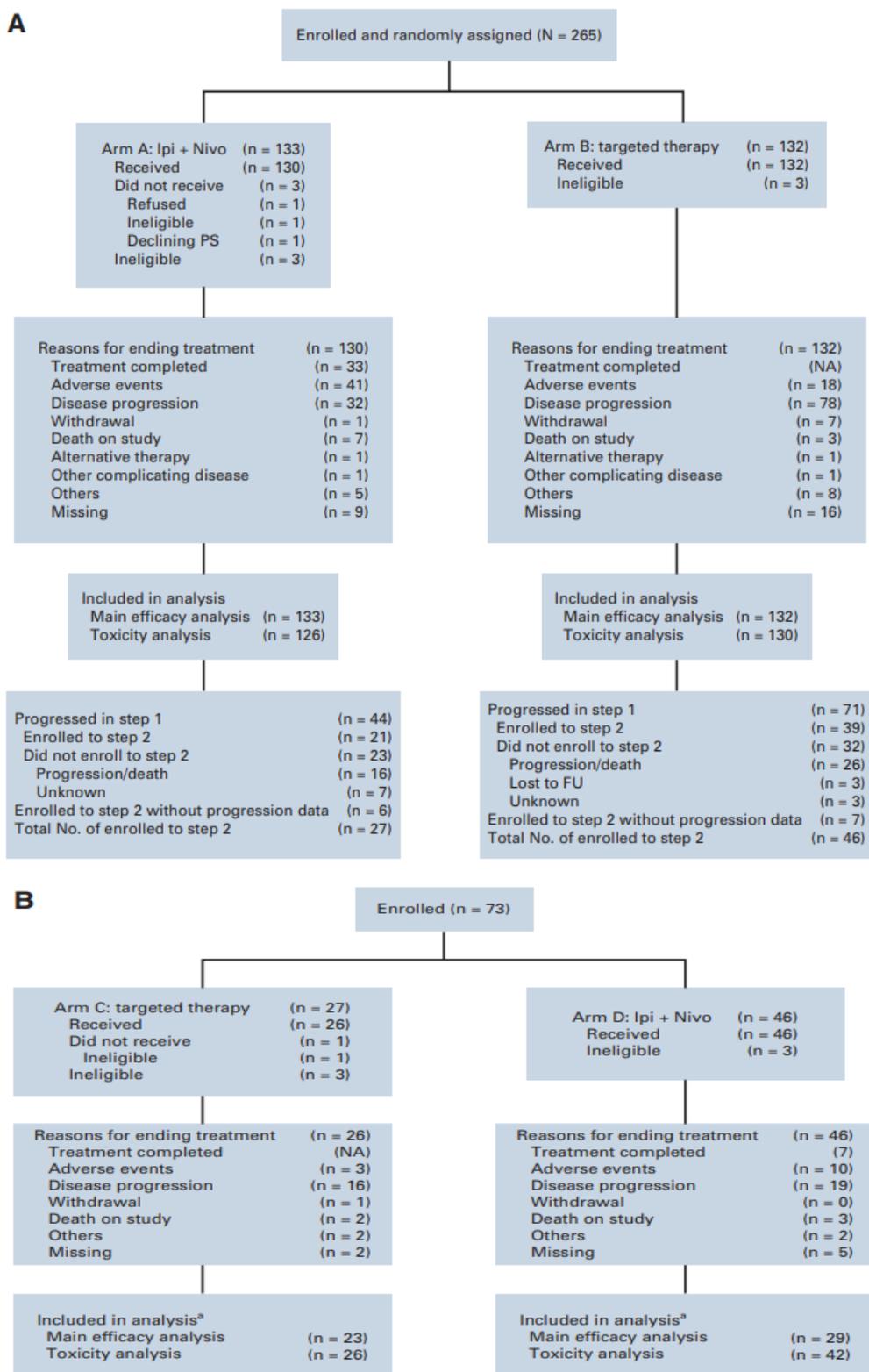


Figure 4 : Flux des patients dans l'étude DREAMseq

Source : Figure 1 de la publication de l'étude DREAMseq

➔ Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion – Etude DREAMseq

	Groupe A Nivolumab + ipilimumab (n=133)	Groupe B Dabrafenib + tramétinib (n=132)
Age, ans		
Médiane (Min-Max)	61 (25-85)	61 (30-84)
Sexe, n (%)		
Hommes	81 (60,9)	86 (65,2)
Femmes	52 (39 ,1)	46 (34,8)
Stade de la maladie à l'inclusion, n (%)		
n disponibles	130	130
III non résécable	9 (6,9)	17 (13,1)
M1A	16 (12,3)	14 (10,7)
M1B	24 (18,5)	23 (17,7)
M1C	81 (62,3)	76 (58,5)
LDH, n (%)		
> LSN	53 (39,9)	53 (40,1)
Antécédents de traitement adjuvant, n (%)		
Oui	16 (12)	21 (17)
Score ECOG, n (%)		
0	90 (67,8)	89 (67,4)
1	43 (32,2)	43 (32,6)

LSN : limite supérieure à la normale ; LDH : lactate déshydrogénase ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group.
Source : tableau 1 du manuscrit de l'étude DREAMseq

→ Critères de jugement principal : survie à 2 ans

A la date de l'extraction de base du 16/07/2021, 100 décès avaient été rapportés, dont 38 (28,6 %) dans le groupe qui recevait nivolumab + ipilimumab en 1^{ère} ligne et 62 (47,0 %) dans le groupe qui recevait dabrafénib + tramétinib en 1^{ère} ligne.

Le nombre de patients avec 2 ans de suivi pour l'évaluation de la SG était de 87 dans le groupe A et 89 dans le groupe B soit 59 % d'information disponible par rapport aux 300 patients qui devaient être inclus dans l'étude. Le taux de survie à 2 ans était de 71,8 % (IC_{95%} [62,5 ; 79,1]) pour les patients du groupe qui recevait nivolumab + ipilimumab en 1^{ère} ligne et de 51,5 % (IC_{95%}[41,7 ; 60,4]) dans le groupe qui recevait dabrafenib + tramétinib en 1^{ère} ligne. Dans cette analyse intermédiaire, cette différence n'a pas atteint le seuil de significativité (p=0,163) selon le test de Mantel et Haensel.

Cependant, le comité de suivi de l'étude (Data Safety Monitoring Committee, DSMC) a considéré cette différence comme cliniquement pertinente et a recommandé le passage des patients du groupe B (dabrafénib + tramétinib) vers le groupe D (nivolumab + ipilimumab) et l'arrêt de l'inclusion dans l'étude (

Tableau 4).

Tableau 4 : Résultats sur le critère principal de survie à 2 ans à l'extraction de base du 16/07/2021 – Etude DREAMseq

	Groupe AàC (Nivolumab + ipilimumab puis dabrafenib + tramétinib) N=133	Groupe BàD (Dabrafenib + tramétinib puis nivolumab + ipilimumab) N=132
Nombre de patients avec 2 ans de suivi	87	89
Nombre de décès, n	38	62
Taux de survie à 2 ans [IC _{95%}]	71,8 [62,5 ; 79,1]	51,5 [41,7 ; 60,4]
Différence entre les groupes (%) [IC _{95%}]	20,3 [2,6 ; 37,9] à 59 % d'information disponible	
p (Mantel-Haensel)	p=0,163	
Taux de survie globale à 3 ans (critère secondaire), % [IC _{95%}]	66,2 [56,0 ; 74,6]	42,8 [32,9 ; 52,4]

IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%.

Source : tableau 2 du manuscrit de l'étude DREAMseq

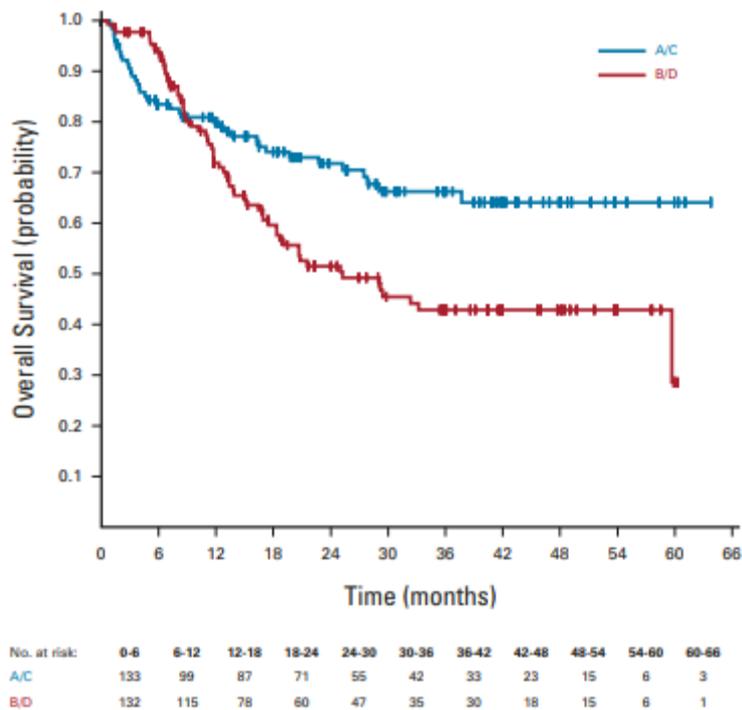


Figure 5 : Courbes de Kaplan-Meier sur le critère principal de SG à l'extraction de base du 16/07/2021 - Etude DREAMseq

Source : figure 2 de la publication de l'étude DREAMseq

→ Critères de jugement secondaires

Les principaux critères secondaires et exploratoires de l'étude sont disponibles dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Résultats sur les critères secondaires à l'extraction de base du 16/07/2021 – Etude DREAMseq

	Groupe AàC (Nivolumab + ipilimumab puis dabrafenib + traméti- nib) N=133	Groupe BàD (Dabrafenib + tramétinib puis nivolumab + ipili- mumab) N=132
Taux de survie sans progression à 2 ans, % [IC _{95%}]	41,9 [31,2 ; 52,3]	19,2 [12,1 ; 27,5]
Médiane de survie sans progression, mois	11,8 (groupe A) 9,9 (groupe C)	8,5 (groupe B) 2,9 (groupe D)
Taux de réponse (%) [IC _{95%}]	46,0 [36,6 ; 55,6] (groupe A) 47,8 [26,8 ; 69,4] (groupe C)	43,0 [33,8, 52,6] (groupe B) 29,6 [12,7 ; 47,2] (groupe D)
Durée médiane de réponse (mois) [IC _{95%}]	Non atteinte [29,3 ; NA]	12,7 [8,2 ; NA]

IC_{95%} : intervalle de confiance à 95% ; HR : hazard ratio.
Source : tableau 2 du manuscrit de l'étude DREAMseq

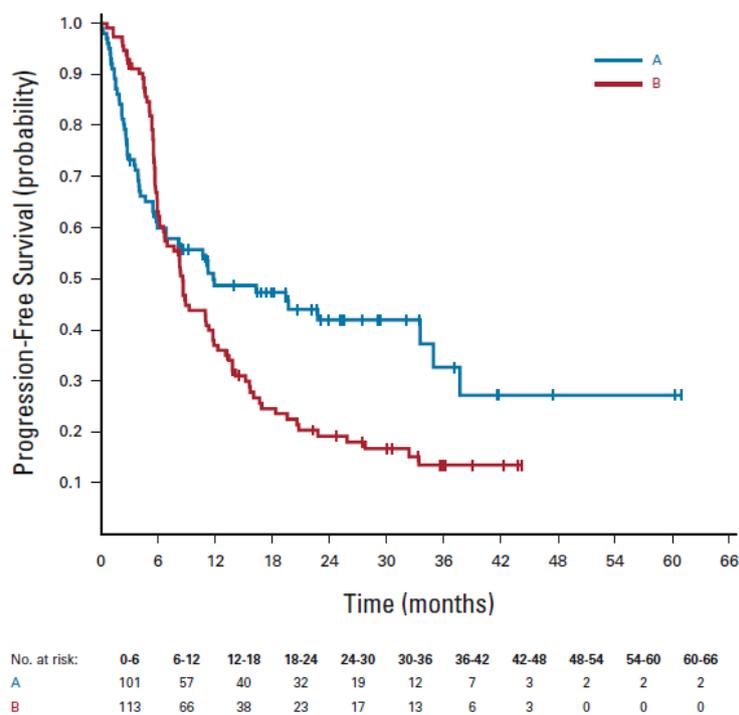


Figure 6 : Courbes de Kaplan-Meier sur le critère secondaire de SSP à l'extraction de base du 16/07/2021 - Etude DREAMseq

3.2.3 Etude de séquence SECOMBIT

L'étude SECOMBIT - conduite par le *Fondazione Melanoma Onlus* - multicentrique, de phase II, randomisée (1.1.1), en ouvert dont l'objectif est de mesurer chez 209 patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique de stade III ou IV et présentant une mutation du gène B-RAF, la survie globale (SG) à 2 ans pour 3 séquences de traitements différentes :

- Groupe A (Combo T), n=69 : encorafenib + binimetinib suivi par nivolumab + ipilimumab en cas de progression
- Groupe B (Combo I), n=71 : nivolumab + ipilimumab suivi par encorafenib + binimetinib en cas de progression

- Groupe C (Sandwich), n=69 : encorafenib + binimetinib pendant 8 semaines suivi par nivolumab + ipilimumab jusqu'à progression et suivi par encorafenib + binimetinib en cas de progression

Le critère de jugement principal était la survie globale à 2 ans et les critères de jugement secondaires étaient la survie sans progression, la survie globale à 3 ans, la meilleure réponse obtenue, ainsi que la durée de réponse. Le critère principal était considéré comme atteint si la médiane de SG était > 15 mois (c'est-à-dire 33 % des patients en vie à 24 mois). Cependant, **le protocole ne prévoyait pas de comparaison statistique formelle entre les 3 groupes.**

Ainsi, compte tenu de l'absence de comparaison statistique, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de cette étude et les résultats ne seront donc pas décrits.

3.2.4 Comparaisons indirectes issues d'une recherche bibliographique

Le laboratoire a réalisé une recherche bibliographique afin d'identifier les études cliniques et méta-analyses publiées comparant l'efficacité et/ou la tolérance de l'association nivolumab + ipilimumab à au moins un autre traitement utilisé dans l'indication du présent dossier, et notamment dans la population des patients présentant une mutation du gène B-RAF.

La recherche bibliographique a permis de sélectionner 3 comparaisons indirectes :

- MAIC (Match Adjusted Indirect Comparison) de Atkins et al., dont l'objectif était de comparer l'efficacité des associations nivolumab + ipilimumab (données issues des études CheckMate 069 et CheckMate 067) vs. dabrafenib + tramétinib (données issues des études COMBI-d et COMBI-v) et vemurafenib + cobimétinib (données issues de l'étude étude coBRIM) dans le traitement du mélanome avancé présentant une mutation du gène BRAF.

Les facteurs pronostiques et modificateurs d'effet montraient des différences selon les études, interrogeant sur la valeur prédictive des traitements adjuvants antérieurs et l'histoire des métastases cérébrales notamment. De plus, dans cette MAIC, les données individuelles des groupes des études CheckMate 067 et 069 ont été regroupées, de même que celles de l'association dabrafenib+tramétinib des études COMBI-d et COMBI-v, laissant des interrogations quant à l'interchangeabilité des populations au vue de leurs schéma différent (double aveugle vs. ouvert) ;

- MAIC de Tarhini et al., qui est une mise à jour de la comparaison indirecte précédente de Atkins et al. qui bénéficie de l'actualisation des données et de l'ajout de l'association encorafenib+binimétinib (données issues de l'étude COLUMBUS) comme comparateur. On retrouve pour cette MAIC les mêmes limites que pour la MAIC de Atkins et al. ;
- méta-analyse en réseau de Zoratti et al, dont l'objectif était de comparer l'efficacité des traitements utilisés en 1^{ère} ligne de prise en charge du mélanome avancé ayant une mutation du gène BRAF. Dans cette méta-analyse les essais sont supposés conduits sur des populations interchangeables, ce qui semble peu vraisemblable, notamment du fait de l'inclusion préférentielle de malades B-RAF mutés ou non (sauf à considérer que la mutation BRAF n'apporte aucune information prédictive).

Ainsi, plusieurs limites méthodologiques sont à souligner (hypothèse d'interchangeabilité des populations et du design des études, non prise en compte des traitements adjuvants antérieurs comme valeur prédictive, déséquilibre de prise en compte de l'histoire métastatique cérébrale) et ne permettent pas de tirer de conclusions fiables quant aux résultats de ces études. Par conséquent ces études ne seront pas décrites.

3.3 Qualité de vie

3.3.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 03 mai 2018)

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude CheckMate 067 comme critère de jugement secondaire non hiérarchisé à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30 et dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire EQ-5D. Néanmoins, compte tenu de la rupture de la séquence hiérarchique et du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle n'avait pu être tirée des résultats.

3.3.2 Nouvelles données de qualité de vie fournies à l'appui de la demande d'inscription du sous-groupe B-RAF muté

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données évaluant la qualité de vie.

Compte tenu de l'absence d'évaluation de la qualité de vie des patients, aucune conclusion formelle ne peut en être tirée sur ce critère.

3.4 Profil de tolérance

3.4.1 Données cliniques

3.4.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 03 mai 2018)

Etude CheckMate 067

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

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

3.4.1.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de la demande d'inscription du sous-groupe B-RAF muté

Etude CheckMate 067

A la date d'extraction de base du 12/11/2021, les patients disposaient d'un suivi minimum d'environ 7,5 ans. La tolérance a été évaluée sur la population de patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement, soit l'ensemble des 937 patients traités (313 dans les groupes nivolumab et nivolumab + ipilimumab et 311 dans le groupe ipilimumab).

La fréquence des événements indésirables (EI) ayant entraîné l'arrêt du traitement a été plus élevée dans le groupe nivolumab + ipilimumab (50,8 %) que dans les groupes nivolumab (21,1 %) et ipilimumab (24,1 %). La plupart ont été de grade 3-4 et considérés comme liés au traitement (30,7 % dans le groupe nivolumab + ipilimumab, 8,0 % dans le groupe nivolumab et 13,5 % dans le groupe ipilimumab). Ces EI ont été essentiellement des troubles gastro-intestinaux, principalement des diarrhées et colites (13,4 % dans le groupe nivolumab + ipilimumab, 2,6 % dans le groupe nivolumab et 10,6 % dans le groupe ipilimumab) et des anomalies biologiques hépatiques, principalement des augmentations des ASAT et des ALAT (8,9 % dans le groupe nivolumab + ipilimumab, 1,6 % dans le groupe nivolumab et 1,0 % dans le groupe ipilimumab). La proportion de patients ayant présenté un EI grave a été plus importante dans le groupe nivolumab + ipilimumab (72,8 %) que dans les groupes nivolumab (45,4 %) et ipilimumab (55,6 %). La proportion de patients ayant présenté un EI de grade 3-4 considéré lié au traitement a été plus élevée dans le groupe nivolumab + ipilimumab (59,4 %) que dans les groupes nivolumab (23,6 %) et ipilimumab (27,7 %). Ces EI ont été principalement une augmentation des lipases (10,9 %), des diarrhées (9,3 %) et colites (8,6 %), des anomalies biologiques hépatiques (augmentation des ALAT (8,6 %) et des ASAT (6,1 %) dans le groupe nivolumab + ipilimumab.

Dans le groupe nivolumab + ipilimumab, selon le statut mutationnel BRAF de la tumeur, la fréquence des EI de grade 3-4 notée avec une fréquence numériquement augmentée a concerné le type :

- gastrointestinale : plus élevée chez les patients avec mutation BRAF de la tumeur (18,4 %) que chez les patients sans mutation (13,8 %) ;
- hépatique : plus élevée chez les patients sans mutation BRAF de la tumeur (22,4 %) que chez les patients avec mutation (16,5 %) ;

Etude de séquence DREAMseq

A la date de l'extraction de base du 16/07/2021, la proportion de patients ayant présenté un EI de grade 3-5 lié au traitement a été de 59,5 % dans le groupe A (nivolumab + ipilimumab), 53,1 % dans le groupe B (dabrafenib + tramétinib), 53,8 % dans le groupe C (dabrafenib + tramétinib) et 50,0 % dans le groupe D (nivolumab + ipilimumab).

Les EI liés au traitement dans les groupes A et D étaient principalement d'origine immunitaire et dans les groupes B et C, il s'agissait principalement de fièvres, leucopénies et hyponatrémies. Le nombre de décès considérés liés au traitement était de 2 dans le groupe A (un cas de myocardite et d'événement gastro-intestinal), 1 dans le groupe B (événement vasculaire cérébral) et 1 dans le groupe C (événement thromboembolique).

Etude de séquence SECOMBIT

Les principaux EI observés sont présentés dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Tolérance générale - Etude SECOMBIT

	Groupe A N=69		Groupe B N=69		Groupe C N=68	
	Tous grades	Grade 3-4	Tous grades	Grade 3-4	Tous grades	Grade 3-4
Patients présentant au moins 1 Ela, n (%)	65 (94)	41 (59)	68 (99)	51 (74)	59 (87)	35 (51)

	Groupe A N=69		Groupe B N=69		Groupe C N=68	
	Tous grades	Grade 3-4	Tous grades	Grade 3-4	Tous grades	Grade 3-4
Patients présentant au moins 1 Ela considéré lié au traitement, n (%)	60 (87)	27 (39)	63 (91)	41 (59)	57 (84)	26 (38)
Patients présentant au moins 1 Ela considéré lié au traitement ayant entraîné l'arrêt, n (%)	7 (10)	7 (10)	6 (9)	0	0	0

Source : Table 2 de la publication Ascierto et al.

Groupe A (Combo T) : encorafenib + binimetinib suivi par nivolumab + ipilimumab en cas de progression Groupe B (Combo I) : nivolumab + ipilimumab suivi par encorafenib + binimetinib en cas de progression Groupe C (Sandwich) : encorafenib + binimetinib pendant 8 semaines suivi nivolumab + ipilimumab et suivi par encorafenib + binimetinib en cas de progression

Comparaison indirecte issue d'une recherche bibliographique

Compte tenu des limites méthodologiques mentionnées au paragraphe 3.2.4 les résultats de ces comparaisons indirectes ne sont pas décrits.

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

→ OPDIVO

Le résumé des risques du PGR d'OPDIVO (nivolumab) (version 32.1 datée du 21 mars 2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Evènements indésirables d'origine immunologique (incluant pneumopathie inflammatoire, colite, hépatite, néphrite et dysfonction rénale, endocrinopathie, évènements indésirables cutanés et autre évènement d'origine immunologique)
	Réaction grave à la perfusion
Risques importants potentiels	Toxicité embryo-fœtale
	Immunogénicité
	Risque de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) avec nivolumab après greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques
Informations manquantes	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

Le PGR en vigueur prévoit deux études pharmaco-épidémiologiques additionnelles évaluant les complications liées à la greffe après une exposition au nivolumab et les conditions d'utilisation, de tolérance et d'efficacité du nivolumab, et la prise en charge des risques importants identifiés de nivolumab notamment chez des patients atteints de mélanome.

→ YERVOY

Le résumé des risques du PGR d'OPDIVO (nivolumab) (version 39.0, datée du 21 mars 2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Evènements indésirables d'origine immunologique (incluant gastro-intestinale, hépatique, cutané, neurologique, endocrinien et autre évènement d'origine immunologique)
	Réactions sévères au site d'injection
Risques importants potentiels	Immunogénicité
Informations manquantes	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
	Tolérance sur le long terme chez les adolescents âgés de 12 ans et plus

Le PGR en vigueur inclus un registre afin d'obtenir des données de tolérance additionnelles chez les patients pédiatriques.

3.4.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Dans l'ensemble des données poolées de nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg dans le mélanome (n = 448) avec un suivi minimum de 6 à 28 mois, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$ des patients) ont été : éruption cutanée (52 %), fatigue (46 %), diarrhée (43 %), prurit 22 (36 %), nausée (26 %), fièvre (19 %), diminution de l'appétit (16 %), hypothyroïdie (16 %), colite (15 %), vomissement (14 %), arthralgie (13 %), douleur abdominale (13 %), céphalée (11 %) et dyspnée (10 %). La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2).

Parmi les patients traités par nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg dans l'étude CA209067, 154/313 (49 %) ont présenté des effets indésirables de Grade 3 ou 4 pour la première fois pendant la phase initiale d'association. Parmi les 147 patients de ce groupe qui ont poursuivi le traitement dans la phase en monothérapie, 47 (32 %) ont présenté au moins un effet indésirable de Grade 3 ou 4 pendant la phase en monothérapie. Avec un suivi minimum de 60 mois de l'étude CA209067, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié. »

3.5 Données d'utilisation

Sans objet

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Sans objet.

→ Dans d'autres indications

Une étude de phase III (CA20976K) multicentrique randomisée, en double aveugle évaluant OPDIVO (nivolumab) par rapport au placebo dans le traitement adjuvant du mélanome de stade IIB/C est en cours.

4. Discussion

Il s'agit d'une demande d'inscription du sous-groupe B-RAF muté de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), à l'initiative du laboratoire, dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

L'évaluation initiale de la Commission reposait principalement sur les données d'efficacité et de tolérance issues d'une étude de phase III (CheckMate 067) comparative : nivolumab en monothérapie *versus* (vs.) ipilimumab en monothérapie et association nivolumab/ipilimumab vs. ipilimumab en monothérapie conduite chez 945 patients adultes ayant un mélanome non résecable ou métastatique avec (31,5 % ; soit 298 patients) ou sans (68,5 % ; soit 647 patients) mutation B-RAF. En prenant compte notamment les recommandations de prise en charge en vigueur lors de l'examen initial, la Commission avait considéré que le service médical rendu par l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) était :

- important uniquement en 1^{ère} ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent et une ASMR V ;
- insuffisant dans les autres cas pour une prise en charge par la solidarité nationale.

Suite à la mise à jour des recommandations européennes depuis la 1^{ère} évaluation faite par la Commission, le laboratoire revendique, dans le cadre de cette demande d'inscription, une prise en charge de l'association en 1^{ère} ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est **B-RAF muté**, sans métastase cérébrale active.

A l'appui de cette demande, le laboratoire a soumis :

- les nouvelles données à long terme de l'étude pivot CheckMate 067 (7,5 ans de suivi minimum) ;
- l'étude de séquence DREAMseq conduite aux Etats-Unis par le Nationale Institute of Health dont l'objectif était d'identifier la séquence de traitement la plus efficace chez les patients dont la tumeur était BRAF muté (association nivolumab + ipilimumab suivie par dabrafenib + trametinib, ou association dabrafenib + trametinib suivi par nivolumab + ipilimumab) ;
- l'étude de séquence SECOMBIT conduite en Europe par le Fondazione Melanoma Onlus dont l'objectif était de mesurer le taux de survie globale à 2 ans chez les patients dont la tumeur était BRAF muté dans 3 séquences de traitement différentes (association encorafenib + binimetinib suivi par nivolumab + ipilimumab, ou association nivolumab + ipilimumab suivi par encorafenib + binimetinib, ou encorafenib + binimetinib pendant 8 semaines suivi par nivolumab + ipilimumab puis par encorafenib + binimetinib), et ;
- 3 comparaisons indirectes issues d'une recherche bibliographique.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Les nouvelles données à long terme de l'étude pivot CheckMate 067 (7,5 ans de suivi minimum) ont suggéré un gain en survie globale de l'association nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab (HR nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab = 0,53 ; IC_{95%} [0,44 ; 0,65]) et un gain en survie sans progression (HR nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab = 0,42 ; IC_{95%} [0,35 ; 0,51]). Des analyses selon le statut de mutation B-RAF du patient étaient prévues au protocole, néanmoins en l'absence de test d'interaction significatif, ces analyses ne sont pas de nature à tirer ces conclusions.

L'étude DREAMseq conduite chez 265 patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique de stade III ou IV et présentant une mutation du gène BRAF n'a pas démontré de supériorité (seuil de significativité non atteint) de l'association nivolumab+ipilimumab en termes de survie globale à 2 ans (critère de jugement principal) (71,8 % (IC_{95%} [62,5 ; 79,1])) par rapport à l'association dabrafenib+tramétinib (51,5 % (IC_{95%} [41,7 ; 60,4])). Sur les courbes de Kaplan-Meier de la survie globale et de la survie sans progression, on note une surmortalité initiale qui pourrait être liée, selon avis d'expert, aux formes tumorales d'évolution rapide et pour lesquelles l'immunothérapie serait moins appropriée que le traitement par les anti-BRAF.

L'étude SECOMBIT et les 3 comparaisons indirectes issues d'une recherche bibliographique présentent des limites méthodologiques majeures ne permettant pas de tirer de conclusion formelle sur les résultats.

Aucune donnée robuste de qualité de vie n'ayant été déposée dans l'avis initial et dans le cadre de cette demande d'inscription : aucune conclusion formelle ne peut donc en être tirée.

→ Tolérance

La mise à jour des données de tolérance de l'étude CheckMate067 est consistante avec les données examinées lors de l'avis initial. Les données issues des études DREAMseq et SECOMBIT n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux par rapport au profil de tolérance déjà connu de l'association OPDIVO/YERVOY. Ces données ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission.

→ Discussion

Cette demande d'inscription du sous-groupe B-RAF muté, repose sur les nouvelles données à long terme de l'étude pivot CheckMate 067 (7,5 ans de suivi minimum), l'étude de séquence DREAMseq, l'étude de séquence SECOMBIT, et 3 comparaisons indirectes issues d'une recherche bibliographique.

Compte tenu des limites méthodologiques majeures, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des données de l'étude de séquence SECOMBIT et des 3 comparaisons indirectes.

Les nouvelles données (exploratoire) du suivi à long terme de l'étude pivot CheckMate 067 (7,5 ans de suivi minimum) ont suggéré un gain en survie globale et en survie sans progression de l'association nivolumab + ipilimumab vs. ipilimumab quel que soit le statut de mutation B-RAF (tests d'interaction non significatifs selon le statut BRAF). Cependant, la limite mentionnée dans l'avis initial subsiste : « la pertinence clinique de ce gain vs. ipilimumab est à nuancer dans la mesure où la comparaison d'intérêt, au regard de la stratégie thérapeutique, serait celle vs. nivolumab en monothérapie » (et non ipilimumab en monothérapie).

Les données de l'étude de stratégie DREAMseq réalisée selon une séquence alternée : immunothérapie suivie d'un traitement par anti-BRAF vs traitement par anti-BRAF suivi d'une immunothérapie, n'ont pas pu être exploitées du fait d'un arrêt prématuré de la comparaison décidé par le comité de suivi de l'étude alors que la démonstration statistique de supériorité n'était pas atteinte. Ainsi, l'étude n'a pas démontré de supériorité de l'association nivolumab+ipilimumab par rapport à l'association dabrafenib+tramétinib en termes de survie globale à 2 ans et a suggéré une surmortalité initiale pouvant s'expliquer, selon avis d'expert, aux formes tumorales d'évolution rapide et pour lesquelles l'immunothérapie serait moins appropriée que le traitement par les anti-BRAF.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et en l'absence de données de qualité de vie, l'impact supplémentaire de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie des patients n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Au regard des données de l'étude CheckMate067 et de l'évolution de la stratégie thérapeutique la Commission considère que l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) est une option thérapeutique en 1^{ère} ligne, qui ne peut être proposée que dans le cadre d'une RCP à une population sélectionnée atteinte d'un mélanome au stade avancé : patients ECOG 0 ou 1, quel que soit le statut de mutation B-RAF, sans métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dans l'indication concernée par la demande d'inscription sont les médicaments cités dans le Tableau 1.

5.3 Service Médical Rendu

Au même titre que OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dans l'indication en 1^{ère} ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté, sans métastase cérébrale active :

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

→ Intérêt de santé publique :

L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère qu'au même titre que chez les patients B-RAF non muté, le service médical rendu par l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) est important en 1^{ère} ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF muté, sans métastase cérébrale active.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- du gain en efficacité démontré par rapport à une monothérapie par ipilimumab, qui n'est pas le standard de traitement dans cette situation ;
- de l'augmentation de la toxicité (arrêt de traitement pour événement indésirable chez environ un patient sur deux) chez des patients sélectionnés (99,8% ayant un bon état général ou un état général conservé) ;
- de l'évolution de la prise en charge des patients BRAF muté mise en avant notamment par les recommandations en vigueur ;

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

5.5 Population cible

La population cible de de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) correspond aux patients adultes naïfs de traitement atteints d'un mélanome au stade avancé (non résecable ou métastatique) avec un score ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF muté et sans métastase cérébrale active.

Selon les derniers chiffres de l'INCa, l'incidence du mélanome en France est estimée à 17 922 personnes par an en 2023 ¹¹.

D'après les données du registre RIC-Mel en 2020¹¹, 1,1 % des patients sont de stade III non résecable (197 patients) et 16,5 % des patients sont de stade IV (2 957 patients).

Parmi les patients diagnostiqués à un stade IV, la proportion de patients sans métastase cérébrale est estimée entre 60 et 90 % ¹², soit 1 775 à 2 660 patients.

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

Par ailleurs, les patients avec un score ECOG 0-1 représentent environ trois quarts des patients à ce stade de la maladie (avis d'experts).

¹¹ Le Réseau pour la Recherche et l'Investigation Clinique sur le Mélanome (RIC-Mel) est un réseau national de 49 centres (Centres Hospitaliers, Centres de Lutte Contre le Cancer et Hôpital d'Instruction des Armées) prenant en charge des patients atteints de mélanome. La base de données du réseau RIC-Mel reflète la prise en charge des patients dans les centres participants ainsi que l'évolution des pratiques.

¹² Lah TT, Novak M, Breznik B. Brain malignancies: Glioblastoma and brain metastases. *Semin Cancer Biol.* 2020;60:262-73.

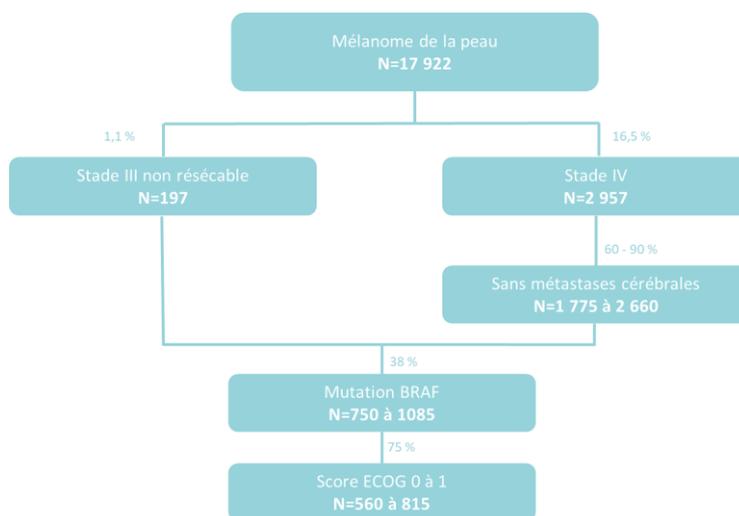


Figure 7 : Population cible de l'association OPDIVO/YERVOY dans l'indication concernée

Par conséquent, le nombre de patients adultes atteints de mélanome avancé, initiant une première ligne de traitement systémique, sans métastase cérébrale active, avec une mutation du gène BRAF et un score ECOG 0 ou 1 représenterait entre 560 à 815 patients par an.

5.6 Demande de données

Sans objet

5.7 Autres recommandations de la Commission

La Commission souligne l'importance de sélectionner les patients pouvant bénéficier de cette association (au choix en RCP) selon l'agressivité de la maladie compte-tenu du délai de réponse et connu des immunothérapies, ainsi que le profil de tolérance.