

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

nivolumab/relatlimab

OPDUALAG 240 mg/80 mg,

solution à diluer pour perfusion

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 10 janvier 2024

- Mélanome
- Adulte / Adolescent (≥ 12 ans)
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement « en première ligne de traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1 %, avec un score ECOG 0 ou 1 et ne présentant pas de métastase cérébrale active »

Place dans la stratégie thérapeutique	→ Dans le périmètre du remboursement : Compte tenu d'une démonstration d'un bénéfice cliniquement pertinent par rapport au nivolumab en termes de survie sans progression dans une population sélectionnée de patients (ECOG 0 ou 1, ne présentant pas de métastase cérébrale active), la Commission de la transparence considère que la spécialité OPDUALAG (nivolumab/relatlimab) est une option de traitement supplémentaire de 1^{ère} ligne du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les patients adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1 %. Du fait de l'absence de données comparatives, la place de la spécialité OPDUALAG (nivolumab/relatlimab) vis-à-vis de l'association nivolumab – ipilimumab, ainsi que la monothérapie par pembrolizumab, ne peut être précisée. Le choix doit notamment prendre en compte les données d'efficacité et de tolérance disponibles pour chaque médicament, et du profil des patients. → Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement : Compte-tenu de l'absence de données dans cette population, la spécialité OPDUALAG (nivolumab/relatlimab) n'a pas de place dans les autres situations.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT uniquement en première ligne de traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1 %, avec un score ECOG 0 ou 1 et ne présentant pas de métastase cérébrale active ;

	INSUFFISANT dans les autres situations pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
Intérêt de santé publique (ISP)	OPDUALAG (nivolumab/relatlimab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Un progrès thérapeutique par rapport à nivolumab. Compte-tenu : – d'une démonstration de supériorité de l'association nivolumab – relatlimab par rapport au nivolumab seul en termes de survie sans progression (HR= 0,75 ; IC95% [0,62 ; 0,92] ; p=0,0055) [population ITT], avec une estimation ponctuelle de la différence absolue sur les médianes de 5,49 mois dans une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle ; – de résultats en survie sans progression suggérant une hétérogénéité de l'effet du traitement selon le niveau de PD-L1 (test d'interaction : p= 0,0301), en faveur du sous-groupe de patients dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 < 1% [population AMM] ; – d'une prise en charge considérée comme similaire entre l'adulte et l'adolescent. L'étude RELATIVITY 047 n'a inclus aucun adolescent, les données d'efficacité de l'adulte ont été acceptées comme extrapolables aux adolescents de 12 ans et plus ; et malgré : – l'absence de démonstration d'un gain en survie globale ; – un profil de tolérance notamment marqué par un surcroît des EI de grades 3-4 (22 % des patients du groupe nivolumab + relatlimab et 12,0 % des patients du groupe nivolumab) et des EIG (16,1 % et 8,4 %), considérés comme liés au traitement ; – de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires des critères de jugement secondaires dont la qualité de vie ; – l'absence de données comparatives par rapport à l'association nivolumab - ipilimumab et ainsi l'impossibilité de définir la place précise du traitement nivolumab/relatlimab par rapport à l'association nivolumab - ipilimumab ; la Commission considère que OPDUALAG (nivolumab/relatlimab) 240 mg/80 mg, solution à diluer pour perfusion apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au nivolumab en première ligne de traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1 %, avec un score ECOG 0 ou 1 et ne présentant pas de métastase cérébrale active.
Population cible	La population cible est estimée à 1 174 patients.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	5
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2	Prise en charge actuelle	6
2.3	Couverture du besoin médical	9
3.	Synthèse des données	9
3.1	Données disponibles	9
3.2	Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1	Etude RELATIVITY 047	9
3.3	Profil de tolérance	17
3.3.1	Etude RELATIVITY 047	17
3.3.2	Données issues du PBRER	18
3.3.3	Données issues du PGR	18
3.4	Modification du parcours de soins	18
3.5	Programme d'études	19
4.	Discussion	19
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	20
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	20
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	21
5.3	Service Médical Rendu	21
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	22
5.5	Population cible	23

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 – Janvier 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
DCI (code ATC)	nivolumab/relatlimab (L01XY03)
Présentations concernées	OPDUALAG 240 mg/80 mg, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 20 ml (CIP : 34009 550 920 4 9)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	BRISTOL-MYERS SQUIBB
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Opdualag est indiqué en première ligne de traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1 % »
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 15/09/2022 AMM associée à un PGR européen PGR version (v1.2) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : oui
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH) – Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	« Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer. Les patients traités par Opdualag doivent recevoir la carte patient et être informés des risques liés à l'utilisation d'Opdualag. Analyse de l'expression de PD-L1 La sélection des patients pouvant recevoir le traitement par Opdualag doit reposer sur le niveau d'expression tumorale de PD-L1, confirmée par un test validé (voir rubriques 4.4 et 5.1). Posologie La dose recommandée pour les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus est de 480 mg de nivolumab et 160 mg de relatlimab toutes les 4 semaines, administré en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Cette dose est établie pour les patients adolescents pesant au moins 30 kg (voir rubrique 5.2). Le traitement par Opdualag doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé, ou jusqu'à ce que le patient ne tolère plus le traitement. Les augmentations ou diminutions de doses ne sont pas recommandées. Des administrations différées ou des interruptions de traitement peuvent être nécessaires selon la sécurité et la tolérance de chaque patient. [...] Mode d'administration Opdualag doit être exclusivement administré par voie intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes. » Pour plus de précision, se référer au RCP.

Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une association à dose fixe de nivolumab, un inhibiteur anti-PD-1 (« <i>programmed death-1</i> »), et de relatlimab, un inhibiteur anti-LAG-3 (« <i>lymphocyte-activation gene-3</i> »).
Mécanisme d'action	Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG4 qui se lie au récepteur PD-1, bloque son interaction avec ses ligands PD-L1 et PD-L2, et limite l'inhibition médiée par la voie PD-1 de la réponse immunitaire, y compris de la réponse immunitaire antitumorale. Dans des modèles de tumeurs murines syngéniques, le blocage de l'activité de PD-1 a entraîné une diminution de la croissance de la tumeur. Le relatlimab est un anticorps monoclonal humain de type IgG4 qui se lie au récepteur LAG-3, bloque son interaction avec ses ligands, y compris avec le MHC II, et limite l'inhibition médiée par la voie LAG-3 de la réponse immunitaire. L'antagonisme de cette voie favorise la prolifération des lymphocytes T et la libération de cytokines. L'association du nivolumab (anti-PD-1) et du relatlimab (anti-LAG-3) entraîne une activation accrue des lymphocytes T par rapport à l'activité des deux anticorps seuls. Dans des modèles de tumeurs murines syngéniques, le blocage de LAG-3 potentialise l'activité antitumorale du blocage de PD-1, inhibant ainsi la croissance de la tumeur et favorisant sa régression.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Aux Etats-Unis, la FDA a octroyé une AMM le 18 mars 2022 à la spécialité OPDUALAG dans l'indication : « <i>OPDUALAG is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years of age or older with unresectable or metastatic melanoma.</i> » En Europe, la prise en charge est en cours en Espagne, Italie, Belgique, Pays-Bas et Royaume-Uni. En Allemagne, le laboratoire n'a pas sollicité le remboursement de OPDUALAG.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 8 novembre 2023. • Date d'adoption : 22 novembre 2023. • Date d'audition du laboratoire : 10 janvier 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – 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 mélanocytes¹.

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

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>.

son potentiel métastatique³. 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 représente la 6^{ème} cause de cancer chez la femme et la 8^{ème} chez l'homme. En 2023, 17 922 nouveaux cas ont été diagnostiqués en France et 1 980 décès ont été recensés⁴. La survie nette standardisée du mélanome à 5 ans est de 93 %⁵ mais 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 métastase⁶.

Le mélanome pose aujourd'hui un problème de santé publique en raison de son incidence en forte augmentation⁷. 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 augmenté en moyenne chaque année de 0,9% chez l'homme alors qu'elle est stable chez la femme⁷.

Le mélanome est une tumeur rare chez l'enfant et même l'adolescent. Le taux d'incidence aux États-Unis est d'environ 5 cas par million d'habitants chez les moins de 18 ans⁸. Selon la *European Cancer Information System*⁹, il y a eu 627 nouveaux cas de mélanome chez les moins de 19 ans en 2020 dans l'Union Européenne. En France, le nombre de cas est d'environ 102 pour cette population en 2020.

2.2 Prise en charge actuelle

Aux stades II B et II C (mélanome localisé), le traitement est purement chirurgical. La prise en charge thérapeutique du mélanome aux stades localisés est à visée curative. Elle repose en 1^{ère} intention sur une chirurgie d'exérèse de la tumeur^{10,11,12}.

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-precoc/Detection-precoc-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, Lecoiffre 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.fr>

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

⁷ Defossez, G., et al., Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Volume 1 - Tumeurs solides - Synthèse. 2019, Institut National du Cancer (INCA)

⁸ Austin MT, Xing Y, Hayes-Jordan AA, Lally KP, Cormier JN. Melanoma incidence rises for children and adolescents: an epidemiologic review of pediatric melanoma in the United States. *J Pediatr Surg*. 2013 Nov;48(11):2207-13. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.06.002. PMID: 24210187.

⁹ European Cancer Information System, Series of Cancer Factsheets in EU-27 countries, European Union, 2021

¹⁰ Michielin, O., et al., Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019. 30(12): p. 1884-1901.

¹¹ Garbe C et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *Eur J Cancer*. 2022 Jul; 170:256-284.

¹² NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology : Melanoma : Cutaneous – Version 2.2023.10 mars 2023.

Une radiothérapie locorégionale adjuvante peut être considérée pour certains cas particuliers.

Aux stades III A, B ou C, après curage ganglionnaire curatif, plusieurs traitements ont déjà une AMM chez l'adulte : des inhibiteurs de check point immunitaires (pembrolizumab et nivolumab) et des thérapies ciblées (association anti BRAF et anti MEK) pour les malades ayant une mutation tumorale de BRAF en position V600E ou K (dabrafenib et trametinib, vemurafenib et cobimetinib, encorafenib et binimetinib). L'interféron alpha a une AMM ancienne mais n'est plus recommandé ni utilisé actuellement^{10,11}.

Les recommandations américaines du NCCN de 2023¹² proposent chez les patients atteints d'un mélanome de stade III ayant eu une résection complète, un traitement adjuvant médicamenteux de nivolumab ou pembrolizumab. Le dabrafenib/trametinib est proposé dans cette situation clinique lorsque le patient présente une mutation activatrice de BRAF V600.

Au stade IV, les dernières recommandations européennes¹¹ préconisent l'utilisation des immunothérapies inhibiteurs de check point immunitaires, indépendamment du statut BRAF : 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 alternatives 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 élevées, charge tumorale importante, évolution agressive de la maladie, métastases cérébrales symptomatiques, et préférence du patient.

Les recommandations américaines du NCCN de 2023¹² préconisent chez les patients atteints d'un mélanome avancé, non résécable ou métastatique, un traitement systémique par 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 trametinib, vemurafenib et cobimetinib, encorafenib et binimetinib.

Recommandations spécifiques à la pédiatrie

Compte-tenu de la rareté du mélanome en pédiatrie et de la complexité de sa prise en charge, il n'existe actuellement aucun standard de traitement. La prise en charge des patients pédiatriques suit généralement les mêmes principes que celle des patients adultes. Selon les recommandations européennes du groupe EXPeRT publiées en 2021, la prise en charge des patients pédiatriques doit être discutée en équipe pluridisciplinaire incluant à la fois des onco-pédiatres et des spécialistes du mélanome de l'adulte.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

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
Immunothérapie				
OPDIVO (nivolumab) Bristol Myers Squibb	OPDIVO est indiqué en monothérapie [...] dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).	13/01/2016 (Inscription)	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique
KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD	KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).	07/12/2022 (Extension d'indication)	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique
	KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).	03/05/2017 (Réévaluation ASMR)	Sans objet	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique
OPDIVO - YERVOY (nivolumab/ipilimumab) Bristol Myers Squibb	OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).	03/05/2017 (Inscription)	Important uniquement en 1ère ligne chez les patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalente	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
Thérapie ciblée				
ZELBORAF (vemurafenib) Roche	Le vemurafenib est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600.	23/09/2020 (Réévaluation)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
COTELLIC (cobimétinib) Roche	Cotellic est indiqué en association au vemurafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600.	16/03/2016 (Inscription)	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique
TAFINLAR (dabrafenib) Novartis Pharma	Le dabrafenib est indiqué en monothérapie ou en association au tramétinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600.	17/04/2019 (Renouvellement d'inscription)	Important en association au MEKINIST. Important en monothérapie uniquement en cas de contre-indication aux inhibiteurs de MEK.	NA
MEKINIST (tramétinib) Novartis Pharma	Le tramétinib est indiqué [...] en association au dabrafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600.	20/01/2016 (Inscription)	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique
BRAFTOVI (encorafenib)	L'encorafenib est indiqué en association au binimétinib dans le traitement de patients adultes atteints de mélanome non	12/06/2019	Modéré	

Pierre Fabre	résécable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600.	(Inscription)	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
MEKTOVI (binimétinib) Pierre Fabre	Le binimétinib en association à l'encorafenib est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints de mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation B-RAF V600.		

A noter qu'une AMM a été octroyée le 31 mai 2023 à la spécialité OPDIVO (nivolumab) et YERVOY (ipilimumab) 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 résécable 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. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de la spécialité OPDUALAG (nivolumab/relatlimab) repose sur une étude clinique de phase 2/3 (étude RELATIVITY 047), comparative par rapport à nivolumab en monothérapie, réalisées chez des patients âgés de 12 ans ou plus, atteints de mélanome avancé non résécable ou métastatique non précédemment traités.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude RELATIVITY 047

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 2/3, comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif est de démontrer la supériorité de l'association nivolumab/relatlimab par rapport à nivolumab en monothérapie en termes de survie sans progression chez 714 patients âgés de 12 ans ou plus, atteints de mélanome avancé non résécable ou métastatique non précédemment traités.

La phase 2 de l'étude a débuté le 11/04/2018 (1^{er} patient inclus pour la phase 2) et la phase 3 le 26/09/2019 (début du recrutement).

L'analyse principale de la survie sans progression a eu lieu le 09/03/2021 et l'analyse principale de la survie globale a eu lieu le 28/10/2021. Une analyse de suivi a été effectuée le 27/10/2022.

Les critères d'inclusion stipulaient notamment :

- Age du patient de 12 ans ou plus ;

- Mélanome de stade III non résécable ou de stade IV (selon la classification AJCC) confirmé histologiquement ;
- Absence d'antécédent de traitement systémique pour leur cancer au stade avancé ou métastatique. Les antécédents de traitements dans un cadre adjuvant/néoadjuvant étaient autorisés si tous les événements indésirables liés étaient stabilisés ou résolus ET s'ils avaient utilisé les médicaments suivants :
 - anti-PD-1/PD-L1 ou anti-CTLA-4 avec au moins 6 mois entre la dernière dose de traitement et la récurrence,
 - interféron si la dernière dose avait été reçue au moins 6 semaines avant la randomisation,
 - inhibiteurs MEK ou B-RAF avec au moins 6 mois entre la dernière dose de traitement et la récurrence ;
- Indice de performance ECOG 0 ou 1 OU un indice de performance de Lansky $\geq 80\%$ pour les patients âgés entre 12 et 17 ans ;
- Statut de mutation du gène B-RAF connu ou consentement pour la réalisation d'un test de recherche de mutation du gène B-RAF au cours de la période de sélection.

Les critères d'exclusion stipulaient notamment l'exclusion des patients avec des métastases cérébrales ou leptoméningées et les patients avec un mélanome uvéal.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir le

- Groupe **nivolumab + relatlimab (n = 355)** :
 - chez les adultes et les adolescents de 40 kg ou plus : un traitement par nivolumab à la dose de 480 mg en association fixe au relatlimab à la dose de 160 mg, administrés en perfusion IV d'1 heure toutes les 4 semaines.
 - chez les adolescents de moins de 40 kg : un traitement par nivolumab à la dose de 6 mg/kg en association au relatlimab à la dose de 2 mg/kg, administrés en perfusion IV d'1 heure toutes les 4 semaines.

Il est à noter que l'unique posologie recommandée par l'AMM est 480 mg de nivolumab et 160 mg de relatlimab toutes les 4 semaines pour les patients de 30kg et plus.

- Groupe **nivolumab (n = 359)** :
 - chez les adultes et les adolescents de 40 kg ou plus : un traitement par nivolumab à la dose de 480 mg, administré en perfusion IV d'1 heure toutes les 4 semaines.
 - chez les adolescents de moins de 40 kg : un traitement par nivolumab à la dose de 6 mg/kg mg, administré en perfusion IV d'1 heure toutes les 4 semaines.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- statut PD-L1 ($\geq 1\%$ ou $< 1\%$),
- expression de LAG-3 ($\geq 1\%$ ou $< 1\%$),
- statut BRAF (présence ou non de mutation du gène B-RAF)
- stade métastatique (M0/M1 avec LDH normale ou M1 avec LDH élevée).

Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal a été la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de revue indépendant (CRI), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues).

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation) ont été :

1. **la survie globale (SG)**, définie comme le délai entre la date de randomisation et la date du décès du patient (toutes causes confondues). Un test de log-rank bilatéral stratifié a été utilisé pour comparer la SG du groupe nivolumab + relatlimab et du groupe nivolumab seul ;
2. **le taux de réponse objective (TRO)**, évaluée par un CRI, défini comme la proportion de patients ayant obtenu la meilleure réponse globale, c'est-à-dire une réponse partielle (PR) ou complète (CR) selon les critères RECIST 1.1. Le taux de réponse objective était calculé à partir de la meilleure réponse globale enregistrée depuis le début du traitement jusqu'à la progression de la maladie ou le début d'un nouveau traitement anticancéreux ultérieur.

Des analyses de sensibilité et des analyses en sous-groupes, **notamment en fonction du statut PD-L1**, ont été réalisées pour le critère de jugement principal (survie sans progression) et pour les deux critères de jugement secondaires (survie globale et le taux de réponse objective).

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent, pas décrits dans cet avis.

Multiplicité des analyses et gestion du risque alpha

Une analyse intermédiaire de la SSP était prévue après un suivi minimum de 12 semaines pour environ 400 patients randomisés ou lorsque 150 événements de SSP avaient été observés par le CRI. Si cette analyse n'était pas significative ($HR_{SSP} > 0,8$), l'étude était stoppée à la phase 2. En cas de résultat positif ($HR_{SSP} \leq 0,8$), l'étude se poursuivait en phase 3. Une utilisation du risque alpha de 0,001 a été appliquée pour cette analyse intermédiaire.

Une analyse finale de la SSP était prévue durant la phase 3 de l'étude lorsque 365 événements de PFS avaient été observés par le CRI et utilisait le risque alpha non dépensée (0,049).

Pour la SG, une fonction de dépense du risque alpha de Lan-DeMets avec des bornes de type d'O'Brien-Fleming a été utilisée pour déterminer les bornes de significativité pour les analyses intermédiaires et l'analyse finale. L'analyse de la SG était réalisée uniquement si l'analyse finale de la SSP (critère de jugement principal) était statistiquement significative. Deux analyses intermédiaires de la survie globale et une analyse finale étaient prévues :

- AI1 : analyse effectuée lors de l'analyse finale de la SSP (critère de jugement principal) ;
- AI2 : analyse effectuée après l'observation d'environ 270 décès (90% du nombre de décès requis pour l'analyse finale) ;
- AF : l'analyse finale effectuée après l'observation d'environ 300 décès.

A noter que lors de l'analyse intermédiaire 2, 297 décès ont été rapportés. Par conséquent, un amendement a été appliqué afin de supprimer l'AI2, initialement prévue lors de l'observation de 270 décès, et d'effectuer directement une analyse finale compte-tenu du nombre de décès observé considéré comme proche du nombre d'événements nécessaire pour l'analyse finale de ce critère de jugement. Ainsi, une unique analyse intermédiaire et une analyse finale ont été réalisées.

Le deuxième critère de jugement secondaire (le taux de réponse objective ; TRO) était testé uniquement en cas de significativité des analyses du critère de jugement principal (SSP) et du premier critère de jugement secondaire (SG). Le taux de réponse objective était analysé uniquement lorsque les résultats ont atteint leur maturité, c'est-à-dire lorsque tous les patients ont eu la possibilité de bénéficier d'un suivi de 7 mois (correspondant à la date du 3^{ème} scanner réalisé dans le cadre de l'étude).

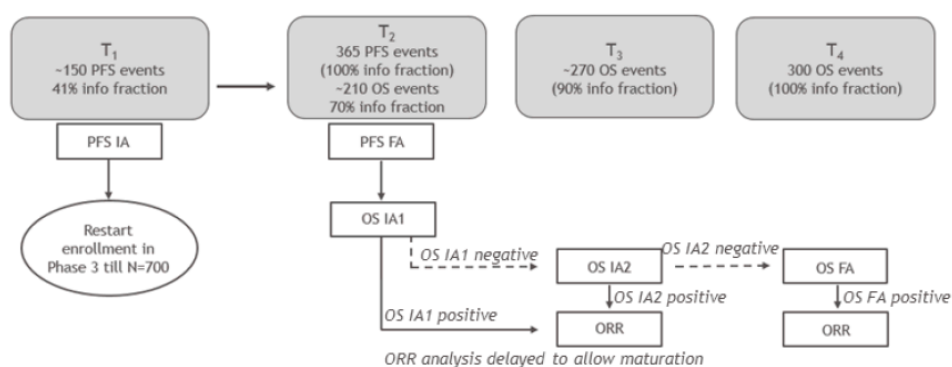


Figure 1. Séquence hiérarchique de l'étude RELATIVITY 047

Population de l'étude

Un total de 714 patients a été randomisé avec 355 patients dans le groupe nivolumab + relatlimab et 359 patients dans le groupe nivolumab.

A la date de l'analyse principale de la SSP (09/03/2021), la durée médiane de suivi (min – max) était de 13,21 mois (0 – 33,1 mois). La proportion de patients toujours en cours de traitement au moment de l'analyse primaire était de 33,0 % dans le groupe nivolumab + relatlimab et 35,1 % dans le groupe nivolumab. Le principal motif d'arrêt de traitement était la progression de la maladie (36,3 % dans le groupe nivolumab + relatlimab et 46,0 % dans le groupe nivolumab). Soixante-trois patients du groupe nivolumab + relatlimab (17,7 %) et trente-deux patients du groupe nivolumab (8,9 %) ont interrompu leur traitement en raison d'événements indésirables (EI).

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion ont été comparables entre les 2 groupes.

L'âge médian (min – max) était de 63 ans (20 - 94 ans), aucun patient n'était âgé de 12 à 18 ans, 47 % patients avec un âge ≥ 65 ans et 19 % patients avec un âge ≥ 75 ans et 58% des patients étaient de sexe masculin. L'indice de performance de l'ECOG à l'inclusion était de 0 (67 %) ou 1 (33 %).

La majorité des patients étaient atteints d'une maladie de stade IV selon la classification de l'AJCC (92 %) ; 38,9 % étaient atteints d'une maladie classée M1c, 2,4 % étaient atteints d'une maladie classée M1d. Le délai médian (min – max) depuis le diagnostic initial du mélanome était de 1,26 ans (0 – 42,9 ans). Une mutation BRAF positive a été rapportée chez 39 % des patients et 75 % des patients présentaient une expression de LAG-3 ≥ 1 %. L'expression de PD-L1 était ≥ 1 % sur la membrane de la cellule tumorale chez 41 % des patients (population non incluse dans l'AMM) et < 1 % chez 59 % des patients (population de l'AMM). Chez les patients présentant un niveau d'expression de PD-L1 inférieur à 1 %, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient généralement comparables entre les bras de traitement.

Soixante-deux patients (8,7 %) avaient préalablement reçu un traitement systémique dont 57 patients (8,0 %) dans le cadre d'un traitement adjuvant. Le traitement principalement administré était un interféron (6,3 %). Quarante-vingt-quinze patients (13,3 %) avaient subi une radiothérapie antérieure. La majorité des patients avaient subi antérieurement des interventions chirurgicales pour le cancer (88,2 %).

Tableau 2. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans l'étude RELATIVITY 047

	Groupe nivolumab + relatlimab N=355	Groupe nivolumab N=359
Sexe, n (%)		
Homme	210 (59,2)	206 (57,4)
Age, années		
Moyenne (ET)	61,2 (14,1)	61,2 (14,0)
12 - <18 ans, n (%)	0	0
18 - <65 ans, n (%)	187 (52,7)	196 (54,6)
≥65 - <75 ans ; n (%)	102 (28,7)	103 (28,7)
≥75 ans ; n (%)	66 (18,6)	60 (16,7)
Indice de performance ECOG, n (%)		
0	236 (66,5)	242 (67,4)
1	119 (33,5)	117 (32,6)
Stade de la maladie à l'inclusion, n (%)		
Stade 0	1 (0,3)	1 (0,3)
Stade I	45 (12,7)	44 (12,3)
Stade II	72 (20,3)	92 (25,6)
Stade III	106 (29,9)	90 (25,1)
Stade IV	111 (31,3)	113 (31,5)
Non connu/non rapporté	20 (5,6)	19 (5,3)
Stade de la maladie à l'inclusion selon la classification de l'AJCC, n (%)		
Stade III non résécable	35 (9,9)	23 (6,4)
Stade IV métastatique	320 (90,1)	335 (93,3)
Non connu/non rapporté	0	1 (0,3)
Antécédents de métastases cérébrales, n (%)		
Oui	6 (1,7)	13 (3,6)
Non	349 (98,3)	346 (96,4)
Expression PD-L1, n (%)		
Expression ≥ 1%	146 (41,1)	147 (40,9)
Expression < 1%/ non quantifiable	209 (58,9)	212 (59,1)
Statut BRAF, n (%)		
Muté	136 (38,3)	139 (38,7)
Non muté	219 (61,7)	220 (61,3)
Antécédents de traitement systémique, n (%)		
Oui	33 (9,3)	29 (8,1)
Adjuvant	31 (8,7)	26 (7,2)
Néoadjuvant	2 (0,6)	1 (0,3)
Autre/inconnu	0	2 (0,6)
Non	322 (90,7)	330 (91,9)

– Population ITT

Résultats sur le critère de jugement principal : survie sans progression

L'analyse à l'extraction de base du 09/03/2021 a constitué l'analyse principale de la survie sans progression (SSP).

Après un suivi médian (min – max) de 13,21 mois (0 – 33,1 mois), un total de 391 événements a été rapporté sur les 365 événements attendus : 180 dans le groupe nivolumab + relatlimab (50,7 %) versus 211 dans le groupe nivolumab (58,8 %).

L'association nivolumab + relatlimab a démontré sa supériorité par rapport à nivolumab seul sur la survie sans progression : $HR_{\text{stratifié}} = 0,75$; $IC_{95\%} [0,62 ; 0,92]$; $p=0,0055$. La médiane de survie sans progression a été de 10,12 mois $IC_{95\%} [6,37 ; 15,74]$ dans le groupe nivolumab + relatlimab versus 4,63 mois $IC_{95\%} [3,38 ; 5,62]$ dans le groupe nivolumab, soit une différence de médiane en valeur absolue de 5,49 mois en faveur du groupe nivolumab + relatlimab.

Tableau 3. Résultats sur les pourcentages de survie sans progression en population ITT

	Groupe nivolumab + relatlimab N=355	Groupe nivolumab N=359
Pourcentages de survie sans progression à :		
6 mois% [$IC_{95\%}$]	57,2 [51,5 ; 62,5]	44,1 [38,5 ; 49,5]
12 mois% [$IC_{95\%}$]	47,7 [41,8 ; 53,2]	36,0 [30,5 ; 41,6]

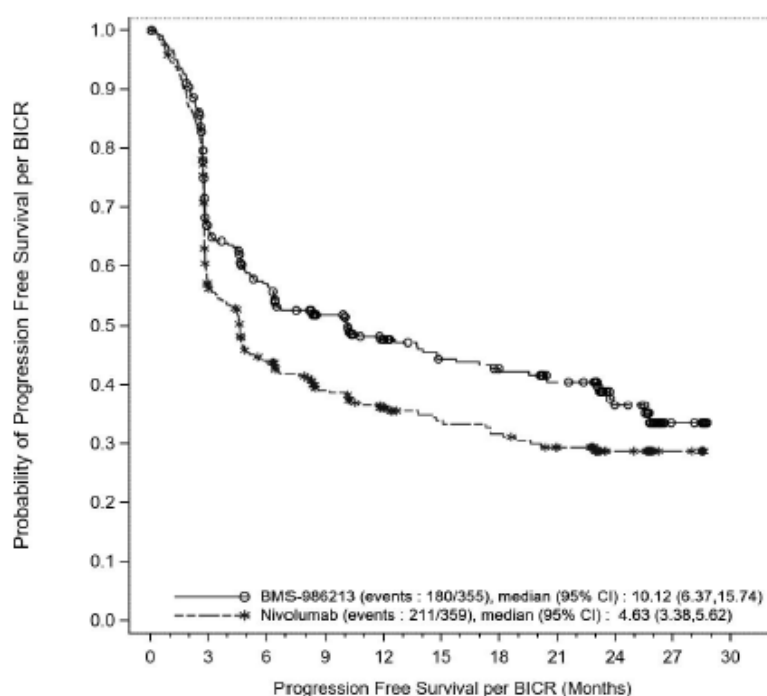


Figure 2. Comparaison des courbes de Kaplan Meier de la SSP du groupe nivolumab + relatlimab versus le groupe nivolumab, population ITT – Cut-off du 09/03/2021

Une seconde analyse de la SSP a été réalisée, cette fois en ne censurant pas les patients ayant initiés un nouveau traitement anticancéreux ; elle suggère des résultats similaires : $HR : 0,76$; $IC_{95\%} [0,63 ; 0,93]$.

A la **date d'extraction de la base du 27/10/2022 (analyse de suivi)**, des résultats cohérents avec l'analyse principale de la SSP ont été suggérés : HR=0,81, IC_{95%} [0,67 ; 0,97], avec une médiane de SSP de 10,18 mois dans le groupe nivolumab + relatlimab et une médiane de SSP de 4,63 mois dans le groupe nivolumab.

Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

A la **date d'extraction de la base du 09/03/2021 (analyse intermédiaire de la SG lors de l'analyse principale de la SSP)**, aucune différence n'a été démontrée entre le groupe nivolumab + relatlimab et le groupe nivolumab sur la survie globale (le laboratoire est resté en aveugle vis-à-vis de ces résultats, aucune donnée chiffrée n'a pu être fournie par le laboratoire).

L'analyse à l'**extraction de base du 28/10/2021** a constitué l'analyse principale de la survie globale (SG). Après un suivi médian (min – max) de 19,27 mois (0,3 – 41,4 mois), un total de 297 événements a été rapporté sur les 300 événements attendus : 137 dans le groupe nivolumab + relatlimab (38,6 %) versus 160 dans le groupe nivolumab (44,6 %).

Aucune différence significative n'a été démontré par rapport à nivolumab seul sur la survie globale : HR_{stratifié} = 0,80 ; IC_{95%} [0,64 ; 1,01] ; p=0,0593, NS car supérieur au seuil prédéfini de 0,04302.

Compte-tenu de la séquence hiérarchique prévu dans le protocole, le TRO n'a pas été analysé.

- **Population de l'AMM : sous-groupe avec expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1 %**

Les résultats de plusieurs analyses en sous-groupes prévues au protocole étaient exploratoires, l'étude n'ayant pas été construite pour conclure sur les différents sous-groupes.

Résultats sur le critère de jugement principal : survie sans progression

A la **date d'extraction de la base du 09/03/2021 (analyse principale de la SSP)**, les résultats sur la survie sans progression en fonction du statut PD-L1 étaient les suivants et sont présentés à titre informatif :

- PD-L1 < 1% (n= 209 dans le groupe nivolumab + relatlimab et n = 212 dans le groupe nivolumab) : HR = 0,66 ; IC_{95%} [0,51 ; 0,84]. Une médiane de SSP de 6,37 mois (IC_{95%} [4,60 ; 11,83]) dans le groupe nivolumab + relatlimab et de 2,92 mois (IC_{95%} [2,79 ; 4,50]) dans le groupe nivolumab.
- PD-L1 ≥ 1% (n= 146 dans le groupe nivolumab + relatlimab et n = 147 dans le groupe nivolumab) : HR = 0,95 ; IC_{95%} [0,68 ; 1,33]. Une médiane de SSP de 15,74 mois (IC_{95%} [10,09 ; 25,79]) dans le groupe nivolumab + relatlimab et de 14,72 mois (IC_{95%} [5,09 ; NA]) dans le groupe nivolumab.

L'analyse en sous-groupe en fonction du statut PD-L1 suggère des résultats hétérogènes sur la survie sans progression selon le niveau de PD-L1 (test d'interaction significatif effectué lors de l'analyse de suivi du 27/10/2022 : p = 0,0301).

Résultats sur le critère de jugement secondaire : survie globale

A la **date d'extraction de la base du 28/10/2021 (analyse principale de la SG)**, les résultats sur la survie globale en fonction du statut PD-L1 étaient les suivants et sont présentés à titre informatif :

- PD-L1 < 1% (n= 209 dans le groupe nivolumab + relatlimab et n = 212 dans le groupe nivolumab) : HR = 0,78 ; IC_{95%} [0,59 ; 1,04]. La médiane était non atteinte (IC_{95%} [27,43 ; NA]) dans le

groupe nivolumab + relatlimab et était de 27,04 mois (IC_{95%} [17,12 ; NA]) dans le groupe nivolumab.

- PD-L1 ≥ 1% (n= 146 dans le groupe nivolumab + relatlimab et n = 147 dans le groupe nivolumab) : HR = 0,84 ; IC_{95%} [0,57 ; 1,24]. La médiane était non atteinte dans le groupe nivolumab + relatlimab et dans le groupe nivolumab.

L'analyse en sous-groupe en fonction du statut PD-L1 ne suggère pas des résultats hétérogènes sur la survie globale selon le niveau de PD-L1 (test d'interaction non significatif effectué lors de l'analyse de suivi du 27/10/2022 : p = 0,9889).

Traitements ultérieurs

A la **date d'extraction de la base du 09/03/2021 (analyse principale de la SSP)**, 126 patients du groupe nivolumab + relatlimab (35,5 %) et 134 patients du groupe nivolumab (37,3 %) ont reçu un traitement après l'arrêt du traitement à l'étude :

- Radiothérapie : 41 patients dans le groupe nivolumab + relatlimab (11,5 %) et 36 patients dans le groupe nivolumab (10,0 %)
- Chirurgie : 18 patients dans le groupe nivolumab + relatlimab (5,1 %) et 26 patients dans le groupe nivolumab (7,2 %)
- Traitement systémique : 99 patients dans le groupe nivolumab + relatlimab (27,9 %) et 107 patients dans le groupe nivolumab (29,8 %)
 - Inhibiteurs PD1/CTLA4 : 9 % dans le groupe nivolumab + relatlimab et 12,8 % dans le groupe nivolumab ;
 - Thérapies ciblées anti BRAF et d'un anti MEK : 11,5 % dans le groupe nivolumab + relatlimab et 13,9 % dans le groupe nivolumab ;
 - Autres (dont les chimiothérapies) : 10,7 % dans le groupe nivolumab + relatlimab et 12,3 % dans le groupe nivolumab

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude RELATIVITY 047 dans des analyses exploratoires à l'aide de 3 questionnaires : FACT-M¹³, EQ-5D-3L¹⁴ et WPAI :GH¹⁵. Néanmoins, compte-tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

¹³ FACT-M : questionnaire spécifique du mélanome combinant deux sous-questionnaires (FACT-G, questionnaire générique, et 2 sous-échelles spécifiques du mélanome avec la sous-échelle MS qui évalue les symptômes du mélanome et la sous-échelle MSS qui évalue la chirurgie liée au mélanome).

¹⁴ EQ-5D-3L évalue 5 items représentant 5 dimensions : la mobilité, les soins de soi, les activités habituelles, les douleurs et l'inconfort et l'anxiété et la dépression. La version à 3 niveaux (EQ-5D-3L) repose sur 3 modalités de réponses : la réponse se fait sur des échelles en 3 points (1 : pas de problème ; 2 : problèmes modérés ; 3 : problèmes extrêmes ou incapacité totale), et donne lieu à un « score », ou « un code résumé » sous forme de 5 chiffres consécutifs, correspondant aux 5 réponses. Cette évaluation est complétée par une échelle visuelle analogique (0 étant le pire état possible et 100 le meilleur).

¹⁵ WPAI :GH : questionnaire évaluant les conséquences de la maladie sur la baisse de productivité au travail et la limitation des activités. Cet instrument est basé sur six questions. Les réponses permettent d'évaluer en nombre d'heures sur la semaine écoulée : l'absentéisme, le présentéisme, la baisse totale de la productivité, et la baisse des activités quotidiennes secondaires à la maladie. Les résultats sont multipliés par 100 et exprimés en pourcentage de temps perdu.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Etude RELATIVITY 047

La tolérance a été évaluée sur la population de patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement, soit 355 patients du groupe nivolumab + relatlimab et 359 patients du groupe nivolumab.

A l'**extraction de la base du 27/10/2022**, le suivi médian (min – max) était de 25,31 mois (0,3 – 51,5 mois). La durée médiane de traitement était de 8,312 mois dans le groupe nivolumab + relatlimab et de 6,472 mois dans le groupe nivolumab.

Au total, 99,2 % des patients dans le groupe nivolumab + relatlimab et 95,8 % des patients dans le groupe nivolumab ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les événements indésirables **(EI) les plus fréquemment rapportés** (≥ 25 % des patients) ont été la fatigue (30,7 % des patients dans le groupe nivolumab + relatlimab et 20,9 % dans le groupe nivolumab), la diarrhée (27,9 % et 19,5 %), le prurit (27,6 % et 18,1 %) et l'arthralgie (26,2 % et 17,5 %). Des **EI considérés comme liés au traitement** ont été rapportés chez 84,8 % des patients du groupe nivolumab + relatlimab et 73,0 % des patients du groupe nivolumab.

Des **EI de grades 3-4** ont été observés chez 159 patients (44,8 %) du groupe nivolumab + relatlimab et 132 patients (36,8 %) dans le groupe nivolumab. Les plus fréquemment rapportés ($\geq 1,5$ % des patients) ont été l'anémie (2,8 % des patients dans le groupe nivolumab + relatlimab et 3,1 % dans le groupe nivolumab), la diarrhée (2,3 % et 1,4 %) et la fatigue (1,7 % et 0,6 %). Des **EI de grades 3-4 considérés comme liés au traitement** ont été observés chez 78 patients (22,0 %) du groupe nivolumab + relatlimab et 43 patients (12,0 %) dans le groupe nivolumab.

Des **EI graves (EIG)** ont été rapportés chez 138 patients (38,9 %) du groupe nivolumab + relatlimab et 119 patients (33,1 %) du groupe nivolumab. Le plus fréquemment rapporté étaient la progression de la maladie (3,9 % dans le groupe nivolumab + relatlimab et 5,6 % du groupe nivolumab). Des **EIG considérés comme liés au traitement** ont été rapportés chez 57 patients (16,1 %) du groupe nivolumab + relatlimab et 30 patients (8,4 %) du groupe nivolumab.

Quatre-vingt-deux patients (23,1 %) du groupe nivolumab + relatlimab et 57 patients (15,9 %) du groupe nivolumab ont **arrêté le traitement en raison d'un EI**. Ces EI ont été considérés comme liés au traitement chez 61 patients (17,2%) du groupe nivolumab + relatlimab et chez 31 patients (8,6 %) des patients du groupe nivolumab.

Au total, **162 décès (45,6 %) sont survenus dans le groupe nivolumab + relatlimab et 185 décès (51,5 %) dans le groupe nivolumab**. La raison majoritaire de ces décès était la progression de la maladie (126 décès, soit 35,5 % des patients dans le groupe nivolumab + relatlimab et 154 décès, soit 42,9 % des patients du groupe nivolumab).

Les EI d'intérêt particulier les plus fréquemment rapportés sont décrits dans Tableau 4 ci-dessous

Tableau 4. Événements indésirables d'intérêt particulier (étude RELATIVITY 047)

	Groupe nivolumab + relatlimab N=355 N (%)		Groupe nivolumab N=359 N (%)	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
Myosite/rhabdomyolyse	2 (0,6)	1 (0,3)	0	0
Myocardite	6 (1,7)	2 (0,6)	2 (0,6)	0
Démýélinisation	0	0	0	0

	Groupe nivolumab + relatlimab N=355 N (%)		Groupe nivolumab N=359 N (%)	
	Tous grades	Grades 3-4	Tous grades	Grades 3-4
Syndrome de Guillain-Barré	1 (0,3)	0	0	0
Pancréatite	5 (1,4)	0	6 (1,7)	1 (0,3)
Uvéite	6 (1,7)	1 (0,3)	5 (1,4)	2 (0,6)
Encéphalite	2 (0,6)	2 (0,6)	2 (0,6)	2 (0,6)
Syndrome myasthénique	0	0	0	0
Maladie du greffon contre l'hôte	0	0	0	0
Élévation de la troponine	45 (12,7)	1 (0,3)	36 (10,0)	3 (0,8)
Méningite	0	0	0	0

3.3.2 Données issues du PBRER

L'association nivolumab – relatlimab est commercialisée depuis le 18 mars 2022 aux Etats-Unis et est approuvée dans le mélanome dans 5 autres pays (Autriche, Danemark, Norvège, Pologne et Suisse). Depuis sa commercialisation, l'exposition mondiale cumulée des patients au 17 mars 2023 à OPDUALAG (nivolumab/relatlimab) était d'environ 1 748 patients. Durant le dernier rapport (couvrant la période du 15 septembre 2022 au 17 mars 2023), aucun nouveau signal n'a été rapporté.

3.3.3 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR d'OPDUALAG (nivolumab/relatlimab) (version 1.2, 15/09/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Effets indésirables immuno-médiés (incluant pneumopathies inflammatoires, colites, hépatites, endocrinopathies, néphrites et dysfonctions rénales, types cutanés, myo-cardites et autres effets indésirables d'origine immunologique)
Risques importants potentiels	Toxicité embryo-fœtale
Informations manquantes	Tolérance à long terme (incluant les troubles de la croissance et du développement) chez les patients pédiatriques âgés de ≥12 ans

Une étude pharmaco-épidémiologique additionnelle a été sollicitée dans le PGR. Cette étude (étude CA224122) a pour objectif d'évaluer la fréquence, la prise en charge et l'évolution des EI de grade 3-4 (incluant les EI immuno-médiés) rapportés en population pédiatrique et également d'évaluer la tolérance à long terme (avec une emphase sur la croissance et le développement). Des rapports intermédiaires sont programmés tous les 3 ans à partir de Q4 2026 et le rapport final est prévu pour Q4 2038.

3.4 Modification du parcours de soins

OPDUALAG (nivolumab/relatlimab) doit être exclusivement administré par voie intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes.

OPDUALAG (nivolumab/relatlimab) ne doit être administré ni en injection rapide ni en bolus intraveineux.

OPDUALAG (nivolumab/relatlimab) peut être utilisé sans dilution ou être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %).

Aucun élément ne permet d'évaluer l'impact de OPDUALAG (nivolumab/relatlimab) sur le parcours de soins.

3.5 Programme d'études

➔ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
RELATIVITY-127	Etude de phase III, multicentrique randomisée, évaluant nivolumab + relatlimab sous cutanée par rapport à nivolumab + relatlimab IV dans le mélanome métastatique.	Février 2025

➔ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le traitement adjuvant du mélanome de stade III/IV et dans le cancer colorectal.

4. Discussion

Au total, OPDUALAG (nivolumab/relatlimab) a démontré sa supériorité par rapport à nivolumab seul dans une étude randomisée, en double aveugle (étude RELATIVITY) conduite chez 714 patients âgés de 12 ans ou plus, atteints de mélanome avancé non résecable ou métastatique non précédemment traités, sur la survie sans progression : HR= 0,75 ; IC95% [0,62 ; 0,92] ; p=0,0055. La médiane de survie sans progression a été de 10,12 mois IC95% [6,37 ; 15,74] dans le groupe nivolumab + relatlimab versus 4,63 mois IC95% [3,38 ; 5,62] dans le groupe nivolumab, soit un gain en valeur absolue de 5,49 mois en faveur du groupe nivolumab + relatlimab.

Le périmètre de l'AMM a cependant été restreint par l'EMA, aux seuls patients avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1 % (209 patients dans le groupe nivolumab + relatlimab et 212 patients dans le groupe nivolumab), sur la base des analyses en sous-groupes. Ces analyses ont suggéré des résultats hétérogènes selon le niveau de PD-L1 sur la survie sans progression (test d'interaction effectué lors de l'analyse de suivi du 27/10/2002 : p = 0,0301) : HR = 0,66 ; IC95% [0,51 ; 0,84] chez les patients avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales < 1 % vs HR = 0,95 ; IC95% [0,68 ; 1,33] chez les patients avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales ≥ 1%, lors de l'analyse principale de la SSP (extraction de base du 09/03/2021).

Compte-tenu des caractéristiques histopathologiques et biologiques communes du mélanome de l'adolescent et de l'adulte et d'une prise en charge similaire du mélanome entre les adolescents et les adultes, les données d'efficacité de l'adulte ont été acceptées comme extrapolables aux adolescents de 12 ans et plus selon les recommandations européennes relatives à l'utilisation de l'extrapolation dans le développement des médicaments en pédiatrie publiées en 2018¹⁶.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

¹⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de KETRUDA (2022). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3395769/fr/keytruda-07122022-avis-ct19932

- les résultats dans la population de l'AMM d'OPDUALAG (patients avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales < 1 %) sont issus d'une analyse en sous-groupe exploratoire bien qu'associée à un test d'interaction significatif pour le seul critère de la survie sans progression ;
- les résultats de cette étude permettent de retenir une supériorité d'OPDUALAG versus nivolumab seul, uniquement en termes de survie sans progression dans la population globale [ITT] (10,12 mois versus 4,63 mois dans le groupe nivolumab avec un $HR_{\text{stratifié}} = 0,75$; $IC_{95\%}$ [0,62 ; 0,92]) ;
- l'absence de données comparatives versus l'association nivolumab – ipilimumab, alors que cette comparaison était réalisable (date d'AMM de l'association nivolumab – ipilimumab : 11/05/2016 ; et date de début de la phase 3 de l'étude RELATIVITY 047 : 26/09/2019) ;
- l'absence de données d'efficacité et de tolérance spécifiques chez l'adolescent (patients âgés de 12 ans et plus) et la nécessité de se baser sur l'extrapolation des données chez les patients adultes ;
- un profil de tolérance notamment marqué par un surcroît des EI de grades 3-4 lié au traitement (22 % des patients du groupe nivolumab + relatlimab et 12,0 % des patients du groupe nivolumab), des EIG liés au traitement (16,1 % et 8,4 %) et des arrêts de traitement en raison d'un EI lié au traitement (17,2 % et 8,6 %).
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie compte tenu du caractère exploratoire de l'analyse.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de OPDUALAG (nivolumab/relatlimab) sur la morbidité (uniquement par rapport à la monothérapie par nivolumab). L'impact supplémentaire sur la survie globale et la qualité de vie 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

→ Dans le périmètre du remboursement :

Compte tenu de la démonstration d'un bénéfice cliniquement pertinent par rapport au nivolumab en termes de survie sans progression dans une population sélectionnée de patients (ECOG 0 ou 1, ne présentant pas de métastase cérébrale active), la Commission de la transparence considère que la spécialité OPDUALAG (nivolumab/relatlimab) est une option de traitement supplémentaire de 1^{ère} ligne du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patients adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1 %.

Du fait de l'absence de données comparatives, la place de la spécialité OPDUALAG (nivolumab/relatlimab) vis-à-vis de l'association nivolumab – ipilimumab, ainsi que la monothérapie par pembrolizumab, ne peut être précisée. Le choix doit notamment prendre en compte les données d'efficacité et de tolérance disponibles pour chaque médicament et du profil des patients.

➔ **Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**

Compte-tenu de l'absence de données dans cette population, la spécialité OPDUALAG (nivolumab/relatlimab) n'a pas de place dans les autres situations.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les CCP sont :

- les immunothérapies : OPDIVO (nivolumab), KEYTRUDA (pembrolizumab) et l'association OPDIVO (nivolumab) et YERVOY (ipilimumab)
- les thérapies ciblées (association anti BRAF et anti MEK), uniquement en cas de mutation BRAF V600 : TAFINLAR (dabrafenib) et MEKINIST (tramatinib), ZELBORAF (vemurafenib) et COTELLIC (cobimetinib), BRAFTOVI (encorafenib) et MEKTOVI (binimetinib).

A noter, seules les spécialités KEYTRUDA (pembrolizumab), OPDIVO (nivolumab) et l'association OPDIVO (nivolumab) - YERVOY (ipilimumab) sont indiquées chez les patients âgés de plus de 12 ans.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le mélanome est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ La spécialité OPDUALAG (nivolumab/relatlimab) est un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important chez les patients ayant un score ECOG 0 ou 1 et ne présentant pas de métastase cérébrale active. L'association nivolumab - relatlimab a démontré une supériorité en termes de survie sans progression par rapport au nivolumab avec une différence modeste en valeur absolue de 5,49 mois en médiane de survie sans progression. Aucune différence significative par rapport au nivolumab n'a été démontrée sur le critère survie globale.
- ➔ Il s'agit d'une option de traitement supplémentaire en 1^{ère} ligne du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patients adultes les adolescents âgés de 12 ans et plus avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1 %.
- ➔ Compte tenu de l'absence de données comparatives, la place de la spécialité OPDUALAG (nivolumab/relatlimab) vis-à-vis de l'association nivolumab - ipilimumab, ainsi que la monothérapie par pembrolizumab, ne peut être précisée.

➔ **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité du mélanome ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de la réponse partielle apportée au besoin médical identifié en raison de la démonstration de sa supériorité par rapport au nivolumab, sur la survie sans progression, sans démonstration de bénéfice en survie globale. A noter, son apport par rapport à l'association nivolumab - ipilimumab n'est pas connu en l'absence de donnée comparative ;
- 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 ;

OPDUALAG (nivolumab/relatlimab) 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 OPDUALAG (nivolumab/relatlimab) 240 mg/80 mg, solution à diluer pour perfusion, est :

- important uniquement en première ligne de traitement du mélanome avancé (non ré-sécable ou métastatique) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1 %, avec un score ECOG 0 ou 1 et ne présentant pas de métastase cérébrale active ;
- insuffisant dans les autres situations pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de OPDUALAG (nivolumab/relatlimab) 240 mg/80 mg, solution à diluer pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu au remboursement et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- d'une démonstration de supériorité de l'association nivolumab – relatlimab par rapport au nivolumab seul en termes de survie sans progression (HR= 0,75 ; IC95% [0,62 ; 0,92] ; p=0,0055) [population ITT], avec une estimation ponctuelle de la différence absolue sur les médianes de 5,49 mois dans une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle ;
- de résultats en survie sans progression suggérant une hétérogénéité de l'effet du traitement selon le niveau de PD-L1 (test d'interaction : p= 0,0301), en faveur du sous-groupe de patients dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 < 1% [population AMM] ;
- d'une prise en charge considérée comme similaire entre l'adulte et l'adolescent. L'étude RELATIVITY 047 n'a inclus aucun adolescent, les données d'efficacité de l'adulte ont été acceptées comme extrapolables aux adolescents de 12 ans et plus ;

et malgré :

- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale ;
- un profil de tolérance notamment marqué par un surcroît des EI de grades 3-4 (22 % des patients du groupe nivolumab + relatlimab et 12,0 % des patients du groupe nivolumab) et des EIG (16,1 % et 8,4 %), considérés comme liés au traitement ;
- de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires des critères de jugement secondaires dont la qualité de vie ;
- l'absence de données comparatives par rapport à l'association nivolumab - ipilimumab et ainsi l'impossibilité de définir la place précise du traitement nivolumab/relatlimab par rapport à l'association nivolumab - ipilimumab ;

la Commission considère que OPDUALAG (nivolumab/relatlimab) 240 mg/80 mg, solution à diluer pour perfusion apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au nivolumab en première ligne de traitement du mélanome avancé (non ré-sécable ou métastatique) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus avec une

expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1 %, avec un score ECOG 0 ou 1 et ne présentant pas de métastase cérébrale active.

5.5 Population cible

→ Dans le périmètre du remboursement

La population cible d'OPDUALAG (nivolumab/relatlimab) est représentée par les patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1 %, avec un score ECOG 0 ou 1 et ne présentant pas de métastase cérébrale active.

Adulte

Selon les derniers chiffres de l'INCa, l'incidence du mélanome en France est estimée à 17 922 personnes par an en 2023⁴.

D'après les données du registre RIC-Mel en 2020¹⁷, 1,1% des patients sont de stade III non résécable (197 patients) et 16,5% des patients sont de stade IV (2 957 patients).

Actuellement, le statut PD-L1 n'est pas systématiquement recherché en première ligne de traitement du mélanome. Par conséquent, les données sur la prévalence d'un statut PD-L1 < 1 % dans cette population sont très limitées. En se basant les données des essais cliniques des immunothérapies inhibiteur anti-PD-1 (données disponibles pour les études CA209060, CA209069 et RELATIVITY 047), parmi les patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV, le taux d'expression de PD-L1 est inférieur à 1% chez environ 60% des patients. Ainsi, l'estimation du nombre de patients atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1 % est de 1 893 patients.

L'incidence des métastases cérébrales dans les séries cliniques varie en fonction des sources de donnée entre 10 à 40%¹⁸ et 15 à 50%¹⁹. De ce fait on retiendra taux moyen de 30% à déduire de la quantification initiale, soit 1 325 patients. Les patients avec un score ECOG 0-1 représenteraient environ trois quarts des patients à ce stade de la maladie (avis d'experts). Par conséquent, le nombre de patients éligibles à la spécialité OPDUALAG (nivolumab/relatlimab) serait d'environ 994 patients.

Adolescent

Le mélanome est de survenue rare en population pédiatrique et estimé à 1% des mélanomes avant 17 ans et 0,3% avant la puberté²⁰. Le nombre de patients ainsi concernés serait estimé de 180 par année au maximum.

Le taux d'incidence aux États-Unis est de 5 cas par millions d'habitants pour la tranche d'âge 0 à 19 ans. La base de données européenne EPIC (Allemagne, Espagne, France, Italie et UK) a colligé 232 cas de mélanomes chez des malades de moins de 20 ans en 2020.

¹⁷ 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.

¹⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence sur OPDIVO/YERVOY (2017)

¹⁹ ANOCEF. Référentiel ANOCEF : Métastases cérébrales de l'adulte. 17 mai 2014.

²⁰ Réguerre Y. et al. Mélanome cutané de l'enfant : particularités diagnostiques et thérapeutiques. Bulletin du Cancer, Volume 99, Issue 9, 2012, 881-888

La population cible est estimée à 1 174 patients.

➔ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement

Sans objet.