

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

nivolumab/ipilimumab

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

solutions à diluer pour perfusion

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 22 novembre 2023

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

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement, au même titre que chez les patients adultes, chez les patients adolescents âgés de 12 ans et plus pour :

- OPDIVO (nivolumab) en monothérapie dans le traitement des patients atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).
- OPDIVO (nivolumab) en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.
- OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association dans le traitement des patients adolescents de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) ECOG 0 ou 1 et sans métastase cérébrale active.

Avis défavorable au remboursement chez les patients adolescents âgés de 12 ans et plus pour :

- YERVOY (ipilimumab) en monothérapie dans le traitement des patients atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique)
- OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association dans les situations autres que celle retenue pour le remboursement

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

Au même titre que chez les patients adultes :

- OPDIVO (nivolumab) en monothérapie est un traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).
- OPDIVO (nivolumab) en monothérapie est un traitement adjuvant des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.
- OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association est un traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un

	<p>mélanome avancé (non résécable ou métastatique), ECOG 0 ou 1 et sans métastase cérébrale active.</p> <p>YERVOY (ipilimumab) en monothérapie dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) (avis de la transparence du 27/06/2018) ainsi que OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association dans les situations autres que celle retenue pour le remboursement, n'ont pas de place dans les stratégies thérapeutiques actuelles.</p>
<p>Service médical rendu (SMR)</p>	<p>IMPORTANT dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) pour OPDIVO (nivolumab) en monothérapie. - le traitement adjuvant des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète pour OPDIVO (nivolumab) en monothérapie. - le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) ECOG 0 ou 1 et sans métastase cérébrale active pour OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association. <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - YERVOY (ipilimumab) en monothérapie dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). - OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association dans les situations autres que celle retenue pour le remboursement.
<p>Intérêt de santé publique (ISP)</p>	<p>Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
<p>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</p>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une prise en charge considérée comme similaire entre l'adulte et l'adolescent ; - de l'extrapolation aux adolescents des résultats de l'évaluation chez l'adulte atteints d'un mélanome de stade III résécable ou avancé (non résécable ou métastatique) ; <p>la Commission de la transparence considère, au même titre que chez les patients adultes, avec un élargissement aux patients adolescents :</p> <ul style="list-style-type: none"> - OPDIVO (nivolumab) en monothérapie, dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique), apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ; - OPDIVO (nivolumab) en monothérapie, dans le traitement adjuvant des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ; - OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique), ECOG 0 ou 1 et sans

métastase cérébrale active n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**).

YERVOY (ipilimumab) en monothérapie et OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association dans les situations autres que celle retenue pour le remboursement :

Sans objet.

Population cible	La population cible de OPDIVO (nivolumab) en monothérapie et de OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association est estimée au maximum à 179 patients par an.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Au même titre que pour les patients adultes, chez les patients adolescents âgés de 12 ans et plus : la Commission souligne l'importance de sélectionner les patients pouvant bénéficier de OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en 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	5
2. Environnement médical	8
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	8
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.2.1 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation	10
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.2.1 Étude CheckMate 070	12
3.2.2 Étude CheckMate 915	13
3.3 Qualité de vie	16
3.4 Profil de tolérance	16
3.4.1 Les données du PGR	16
3.4.2 Les données du RCP	17
3.5 Données d'utilisation	18
3.6 Programme d'études	18
4. Discussion	18
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	20
5.3 Service Médical Rendu	20
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	22
5.5 Population cible	23
5.6 Demande de données	23
5.7 Autres recommandations de la Commission	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 – Novembre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
DCI (code ATC) Présentations concernées	nivolumab (L01FF01) OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – 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) ipilimumab (L01FX04) YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – 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
Indications concernées par l'évaluation	<p>– Indications de l'AMM :</p> <ul style="list-style-type: none"> – « OPDIVO est indiqué 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). » – « OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète (voir rubrique 5.1). » – « YERVOY en monothérapie* ou en association à nivolumab est indiqué dans le traitement des patients adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique) (voir section 4.4 pour plus d'informations). » <p>– Périmètres des indications concernés par la demande d'extension d'indication :</p> <p>La demande d'extension d'indication concerne uniquement :</p> <ul style="list-style-type: none"> – « OPDIVO en monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). » – « OPDIVO en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète. » – « YERVOY en association à nivolumab dans le traitement des patients adolescents de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). ». <p>* Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.</p>

<p>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</p>	<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"> – 31/05/2023 (EI) : 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). – 31/05/2023 (EI) : en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète. <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"> – 31/05/2023 (EI) : en monothérapie ou en association à nivolumab est indiqué dans le traitement des patients adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique). <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui</p>
<p>Conditions et statuts</p>	<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)
<p>Posologie dans l'indication évaluée</p>	<p>Cf. RCP</p>
<p>Classe pharmacothérapeutique</p>	<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>
<p>Information au niveau international</p>	<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 : OPDIVO (nivolumab) en monothérapie et l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), disposent d'une AMM identique à celle de l'Europe. – En Europe : OPDIVO (nivolumab) en monothérapie et l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) sont pris en charge au Royaume-Uni et en Allemagne.
<p>Autres indications de l'AMM</p>	<p>OPDIVO (nivolumab) en monothérapie dispose de plusieurs indications notamment dans le cancer bronchique non à petites cellules, le mésothéliome pleural malin, le carcinome à cellules rénales avancé, le cancer colorectal, dans le carcinome épidermoïde de l'œsophage, le lymphome de Hodgkin, le cancer de la tête et du cou, le carcinome urothélial et cancer de l'œsophage et de la jonction oeso-gastrique (cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).</p> <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>
<p>Rappel des évaluations précédentes</p>	<p>→ « OPDIVO est indiqué 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). »</p> <p>La CT a déjà évalué OPDIVO (nivolumab) en monothérapie dans l'indication suivante « traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les patients adultes » dans le cadre de l'examen d'inscription (avis du 13/01/2016) et lui a octroyé un SMR important et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique.</p> <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 résécable ou métastatique). » dans le cadre de l'examen d'inscription (avis du 22/11/2023) 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 sans métastase cérébrale active et une ASMR V ; – insuffisant dans les autres cas pour une prise en charge par la solidarité nationale. <p>→ « OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète (voir rubrique 5.1). »</p> <p>La CT a déjà évalué OPDIVO (nivolumab) en monothérapie dans l'indication suivante « traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète » dans le cadre de l'examen d'inscription (avis du 05/12/2018) et lui a octroyé un SMR important et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique ;</p> <p>→ « YERVOY en association à nivolumab est indiqué dans le traitement des patients adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique) (voir section 4.4 pour plus d'informations). »</p>

	<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 d'inscription (avis du 22/11/2023) 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 sans métastase cérébrale active et une ASMR V ; – insuffisant dans les autres cas pour une prise en charge par la solidarité nationale.
<p>Evaluation par la Commission</p>	<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 : 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 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

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, Hammam 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

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 femme⁵.

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^{7,8,9}.

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 tramatinib, vemurafenib et cobimetinib, encorafenib et binimetinib). L'interféron alpha a une AMM ancienne mais n'est plus recommandé ni utilisé actuellement^{7,8}.

Les recommandations américaines du NCCN de 2023⁹ 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/tramatinib est proposé dans cette situation clinique lorsque le patient présente une mutation activatrice de BRAF V600.

Au stade IV du mélanome qui correspond à un stade métastatique, les dernières recommandations européennes⁸ et françaises¹⁰ 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 2023⁹ préconisent chez les patients atteints d'un mélanome avancé, non résécable 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.

⁷ Michielin, O., et al., Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol, 2019. 30(12): p. 1884-1901.

⁸ Garbe C et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. Eur J Cancer. 2022 Jul; 170:256-284.

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

¹⁰ GCC – Algorithmes de prise en charge du mélanome <https://www.cancer-et-peau.com/espace-medecins/algorithmes-prise-charge-melanomes> (Aout 2023)

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.

2.2.1 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

2.2.1.1 Dans l'indication « dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) »

→ 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
KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD France	KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).	07/12/2022	Important	ASMR IV dans le traitement du mélanome au stade avancé (mélanome non résécable ou métastatique).
OPDUALAG (nivolumab + relatlimab) Bristol-Myers Squibb	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 %.	Evaluation en cours	NA	NA

YERVOY a l'AMM dans le traitement des patients adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique) mais n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent compte tenu du SMR insuffisant octroyé par la Commission de la Transparence (avis du 27/06/2018).

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.2.1.2 Dans l'indication « traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète »

→ Traitements médicamenteux

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

Tableau 2 : 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
KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD France	KEYTRUDA en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et des adolescents âgés de 12 et plus atteints d'un mélanome de stade III ayant eu une résection complète	07/12/2022	Important	ASMR III dans le traitement du mélanome au stade III résécable

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Les examens de OPDIVO (nivolumab) et de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) **chez l'adulte** avaient reposé :

- Dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) :
 - Etude CheckMate 067, de phase III, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 945 patients, en 1ère ligne de traitement versus ipilimumab ;
 - Etude CheckMate 066, de phase III, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 418 patients BRAF non mutés en 1ère ligne de traitement versus dacarbazine ;
 - Etude CheckMate 037, de phase III, randomisée, ouverte, réalisée chez 405 patients en 2ème ou 3ème ligne de traitement, versus chimiothérapie au choix de l'investigateur (dacarbazine ou carboplatine+paclitaxel) ;
 - Etude CheckMate 067 qui a également permis de comparer l'association nivolumab + ipilimumab versus ipilimumab.
- Dans le traitement adjuvant du mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique et ayant subi une résection complète :
 - Etude CheckMate 238, de phase III, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 906 patients, versus ipilimumab.

Les AMM de OPDIVO (nivolumab) en monothérapie et de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dans le mélanome au stade avancé ou en traitement adjuvant chez l'adolescent âgés de 12 ans et plus font suite à l'achèvement du plan d'investigation pédiatrique (PIP01) établi avec l'EMA et sont étayées par les données cliniques existantes chez l'adulte.

L'évaluation de OPDIVO (nivolumab) et de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) chez des patients l'adolescent âgés de 12 ans et plus, repose sur 2 études cliniques :

- L'étude pivot du PIP : une phase I/II (CheckMate 070) conduite par le *Children's Oncology Group*, multi-cohortes non comparative, évaluant la pharmacocinétique ainsi que l'efficacité et la tolérance de nivolumab en monothérapie ou en association à l'ipilimumab, dans diverses tumeurs solides et cancers hématologiques chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte (132 patients dont 1 atteint de mélanome).
- Une étude de phase III (CheckMate915), de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, réalisées chez 1844 patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints de mélanome de stade IIIB/C/D ou IV complètement résecté, sans signe de maladie résiduelle. dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité et la tolérance de nivolumab + ipilimumab versus nivolumab seul.

À noter que, conformément aux recommandations sur le développement clinique des médicaments destinés aux médicaments pédiatriques, si l'exposition au médicament chez l'adulte et l'enfant est similaire et supposée avoir la même efficacité, les seules données de pharmacocinétiques et pharmacodynamiques peuvent être utilisées pour extrapoler à l'enfant l'efficacité observée chez l'adulte.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Étude CheckMate 070

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude conduite chez des enfants, adolescents et adultes de 12 mois à 30 ans et atteints de différentes tumeurs solides et cancers hématologiques.

Dans cette étude de phase I/II, 132 malades ont été inclus dont 1 cas de mélanome (patiente de 15 ans). L'objectif principal était d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité (descriptive) et la tolérance du nivolumab en monothérapie (n=80) ou en association nivolumab/ipilimumab (n=46) dans diverses tumeurs solides et cancers hématologiques.

Les patients étaient majoritairement des hommes (61,3 % parmi ceux traités par nivolumab en monothérapie et 65,2 % parmi ceux traités par nivolumab/ipilimumab), de type caucasien (75,0 % et 71,7 %) avec un âge médian de 13,5 et 15,0 ans (dont 41,3 % et 43,5 % âgés de 12 ans à 17 ans inclus). Enfin, tous les patients avaient reçu au moins 1 ligne de traitement systémique, notamment des chimiothérapies.

Les principaux effets indésirables de grade 3-4 liés au traitement observés dans cette cohorte de 132 malades de 12 mois à 30 ans ayant reçu au moins une dose de nivolumab en monothérapie ou en association à l'ipilimumab étaient : anémie, diminution du nombre de lymphocytes et neutrophiles, hyponatrémie et élévation des lipases.

Le suivi minimum des patients était de 14 mois dans le groupe nivolumab et de 28,3 mois dans le groupe nivolumab/ipilimumab. Les EIG étaient de type fièvre, neutropénie fébrile, épanchement pleural, progression de la tumeur et douleurs tumorales, dyspnée, hypoxie, douleurs aux extrémités, déshydrations, élévation des ASAT. Trente-huit (47,5 %) décès ont été rapportés dans le groupe nivolumab et vingt-sept (58,7 %) dans le groupe nivolumab/ipilimumab. Aucun décès n'était lié à toxicité du traitement étudié.

Les données de pharmacocinétique montraient que les concentrations plasmatiques observées dans cette tranche d'âge étaient cohérentes avec celles rapportées précédemment chez l'adulte.

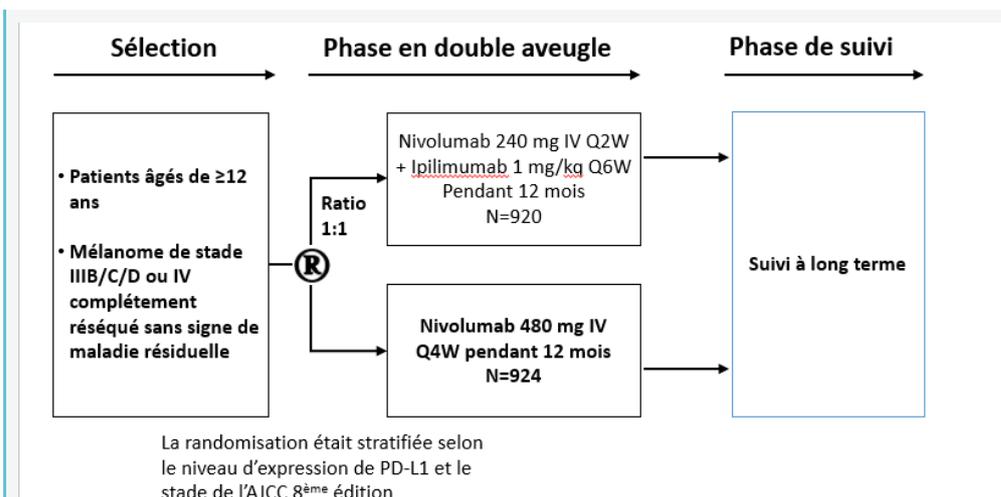
Les principales conclusions du CHMP sur cette étude concerne le profil de tolérance considéré chez les adolescents comme globalement similaire à celui observé chez les adultes traités par nivolumab

en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé.

3.2.2 Étude CheckMate 915

Référence	CheckMate 915
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03068455
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité de nivolumab en association à l'ipilimumab, par rapport au nivolumab en monothérapie, sur le critère principal de survie sans récurrence (SSR) évalué par l'investigateur, chez des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints de mélanome de stade IIIB/C/D ou IV complètement résecté, sans signe de maladie résiduelle.
Type de l'étude	<p>Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée (1 :1), en double aveugle, en groupes parallèles, ayant comparé l'efficacité et la tolérance de nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab seul.</p> <p>La randomisation était stratifiée selon le niveau d'expression de PD-L1 (<1% ou indéterminé vs 1%-<5% vs ≥5%) et le stade de la maladie évalué par les critères de l'AJCC 8ème édition (IIIB vs IIIC/D vs IV).</p>
Date et durée de l'étude	<p>Dates de recrutement (1^{er} patient inclus- dernier patient inclus) : 11/04/2017-22/06/2018</p> <p>Date d'extraction de base pour l'analyse finale du critère de jugement principal dans la population de patients dont la tumeur n'exprime pas PD-L1 (<1%) : 25/10/2019.</p> <p>Date d'extraction de base pour l'analyse finale du critère de jugement principal dans la population randomisée totale : 08/09/2020.</p> <p>Etude conduite dans 124 centres et 19 pays (dont 8 centres en France ayant inclus 202 patients [11,0%]).</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Patients âgés de 12 ans ou plus ; – Mélanome cutané de stade IIIB/C/D ou IV (AJCC 8ème édition) histologiquement confirmé et complètement résecté chirurgicalement dans les 12 semaines précédant l'inclusion, sans signe de maladie résiduelle.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Antécédent de mélanome oculaire ; – Maladie auto-immune active, confirmée ou suspectée (sauf exceptions mentionnées dans le protocole) ; ou affection nécessitant un traitement systémique par corticoïdes (>10 mg/j de prednisone) ou un autre traitement immunosuppresseur au cours des 14 jours précédant l'initiation du traitement (sauf exceptions mentionnées dans le protocole) ; – Antécédent de traitement par interféron (complété depuis moins de 6 mois), anti-PD1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-CDL4.

Schéma de l'étude



QXW : Toutes les X semaines ; IV : Intraveineux

<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir les traitements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nivolumab 240 mg administré en perfusion IV de 30 minutes toutes les 2 semaines, associé à ipilimumab 1 mg/kg en perfusion IV de 30 minutes toutes les 6 semaines. A noter que pour les patients pédiatriques, la dose de nivolumab était de 3 mg/kg avec un maximum de 240 mg – Nivolumab 480 mg administré en perfusion IV de 30 minutes toutes les quatre semaines. A noter que pour les patients pédiatriques, la dose de nivolumab était de 6 mg/kg avec un maximum de 480 mg <p>Aucune modification de la dose n'était autorisée. Une administration différée des doses de nivolumab et d'ipilimumab pouvait être autorisée (détaillé dans les sections 7.4.1 et 7.4.2 du protocole de l'étude).</p> <p>Les traitements étaient administrés jusqu'à un maximum de 12 mois.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Survie sans récurrence (SSR) évaluée par l'investigateur et définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une récurrence (locale, régionale ou à distance), d'un nouveau mélanome primitif ou du décès du patient (toutes causes confondues) chez les patients dont la tumeur n'exprime pas (PD-L1 < 1%) et chez l'ensemble de la population randomisée</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>→ Critères de jugement secondaires non hiérarchisés (Population randomisée) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Survie sans récurrence (SSR) selon le niveau d'expression de PD-L1 (PD-L1 < 1% PD-L1 \geq 1%, PD-L1 < 5% et PD-L1 \geq 5%) ; – Evaluation des résultats lors de la ligne de traitement subséquente (survie sans progression, délai avant les traitements subséquents). <p>→ Critères de jugement exploratoires d'intérêt :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Tolérance du traitement évaluée par la fréquence des EI, des EI graves (EIG), des arrêts de traitement à la suite d'un EI, des interruptions temporaires de traitement à la suite d'un EI, des EI d'intérêt, des décès et des anomalies biologiques (population de tolérance)
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Calcul du nombre de sujets nécessaire</p> <p>Le nombre de sujets nécessaire a été calculé afin d'avoir une puissance suffisante pour mettre en évidence une différence entre les groupes nivolumab + ipilimumab et nivolumab sur le critère de jugement principal de survie sans récurrence (SSR) avec un alpha bilatéral de 0,05 testé tout d'abord dans la</p>

population des patients dont la tumeur n'exprime pas PD-L1 (<1%) puis dans la population randomisée totale.

Concernant la SSR dans la population avec une tumeur n'exprimant pas PD-L1 (<1%), avec un total de 257 événements pour l'analyse finale, l'étude disposerait d'une puissance $\geq 90\%$ pour démontrer un HR de 0,65 avec un alpha bilatéral de 0,03.

Une analyse hiérarchisée était prévue sur le critère de jugement principal dans la population des patients randomisés selon les résultats de l'analyse en population n'exprimant pas PD-L1 :

- Si la première analyse était positive alors pour la seconde analyse en population randomisée, et avec un total de 560 événements pour l'analyse finale, l'étude disposerait d'une puissance $\geq 90\%$ pour démontrer un HR de 0,76 avec un alpha bilatéral de 0,05,
- Si la première analyse était négative alors pour la seconde analyse en population randomisée, et avec un total de 651 événements pour l'analyse finale, l'étude disposerait d'une puissance $\geq 90\%$ pour démontrer un HR de 0,76 avec un alpha bilatéral de 0,0265.

Il était ainsi prévu d'inclure environ 2 000 patients dans la population randomisée incluant 600 patients dont la tumeur n'exprime pas PD-L1 (<1%).

Méthode d'analyse des résultats

Une analyse hiérarchisée a été réalisée sur les critères de survie sans récurrence (SSR).

- En population dont la tumeur n'exprime pas PD-L1 (<1%)
- En population randomisée totale

→ Méthode d'analyse statistique pour les critères de jugement (Population randomisée)

- Survie sans récurrence (SSR) : La comparaison entre les groupes sur le critère de jugement principal de SSR a été réalisée en utilisant un test log-rank bilatéral stratifié selon le facteur de randomisation. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour tracer les courbes de SSR. Le Hazard Ratio (HR) et son intervalle de confiance (IC) étaient estimés en utilisant un modèle de Cox stratifié avec le groupe de traitement comme seule covariable.
- L'analyse des critères de jugement secondaires était descriptive.

Résultats

→ Effectifs

Parmi les 1844 patients randomisés, 3 patients adolescents ont été inclus dont 2 dans le groupe nivolumab monothérapie (population de l'AMM).

Les caractéristiques des 2 patients adolescents inclus dans le groupe nivolumab étaient :

- un patient caucasien âgé de 15 ans, dont la tumeur exprime PD-L1 $\geq 5\%$. Les antécédents de traitement pour ce patient étaient de larges excisions locales, accompagnées d'une résection chirurgicale avec curage ganglionnaire ;
- une patiente caucasienne âgée de 16 ans, dont la tumeur n'exprime pas PD-L1 (<1%/indéterminé). Les antécédents de traitement pour cette patiente étaient une résection chirurgicale avec curage ganglionnaire.

→ Survie sans récurrence

L'étude n'a pas atteint son critère principal de survie sans récurrence.

A titre informatif, chez les 2 patients adolescents traités par le nivolumab, les données disponibles sont les suivantes :

- un patient n'a pas présenté de récurrence de la maladie après avoir complété la phase de traitement de 1 an et un suivi de 30,4 mois dans la phase de suivi ;
- une patiente n'a pas présenté de récurrence de la maladie pendant 11,2 mois et la survie sans progression sous la ligne de traitement subséquente a été de 27,2 mois.

Les données de pharmacocinétique disponibles chez ces 2 patients montraient que les concentrations plasmatiques observées dans cette tranche d'âge étaient cohérentes avec celles rapportées précédemment chez l'adulte.

3.3 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études CheckMate 070 et CheckMate 915.

3.4 Profil de tolérance

3.4.1 Les données du PGR

Le résumé des risques du PGR de OPDIVO (nivolumab) (26/06/2023) 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 événement 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 Tolérance sur le long terme chez les patients adolescents âgés de 12 ans et plus

Le résumé des risques du PGR de YERVOY (ipilimumab) (31/05/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Evènements indésirables d'origine immunologique (incluant gastro-intestinal, hépatique, cutané, neurologique, endocrinien et autre événement 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

En plus des mesures de routine de minimisations des risques, 3 études de pharmacovigilance ont été demandées par l'EMA :

- CA184557 : Suivi à long terme des patients pédiatriques traités par ipilimumab, nivolumab et nivolumab en association à ipilimumab, inscrits au registre néerlandais de traitement du mélanome (Dutch Melanoma Treatment Registry [DMTR]) dont l'objectif est d'évaluer la tolérance et les résultats à long terme chez ces patients. Les résultats finaux de l'étude sont attendus pour décembre 2033.
- CA209234 : Etude des conditions d'utilisation, tolérance et efficacité du nivolumab en pratique courante en oncologie, dont l'objectif est d'évaluer les conditions d'utilisation, de tolérance et d'efficacité du nivolumab, et la prise en charge des risques importants identifiés de nivolumab chez des patients atteints de cancer bronchique ou de mélanome, en pratique de routine en oncologie. Les résultats finaux de l'étude sont attendus pour décembre 2024.
- CA209835 : Registre de patients ayant un lymphome de Hodgkin et qui ont reçu une GCSH après une exposition antérieure au nivolumab, dont l'objectif est d'évaluer les complications liées à la greffe après une exposition au nivolumab. Les résultats finaux de l'étude sont attendus pour décembre 2022.

3.4.2 Les données du RCP

« La sécurité du nivolumab en monothérapie (3 mg/kg toutes les 2 semaines) et en association avec l'ipilimumab (nivolumab 1 mg/kg ou 3 mg/kg en association avec l'ipilimumab 1 mg/kg toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses, suivi de nivolumab 3 mg/kg en monothérapie toutes les 2 semaines) a été évaluée chez 97 patients pédiatriques âgés de ≥ 1 an à < 18 ans (dont 53 patients âgés de 12 à < 18 ans) présentant des tumeurs hématologiques ou solides récidivantes ou réfractaires, incluant le mélanome avancé, dans le cadre de l'étude clinique CA209070. Chez les patients pédiatriques, le profil de sécurité a été généralement comparable à celui observé chez les adultes traités par nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié. Les données de sécurité à long terme ne sont pas disponibles pour l'utilisation du nivolumab chez les adolescents âgés de 12 ans et plus.

Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés chez au moins 20 % des patients pédiatriques traités par nivolumab en monothérapie, ont été une fatigue (35,9 %) et une diminution de l'appétit (21,9 %). La majorité des effets indésirables rapportés pour le nivolumab en monothérapie étaient de Grade 1 ou 2. Vingt et un patients (33 %) ont présenté au moins un effet indésirable de Grade 3 ou 4. Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés chez au moins 20 % des patients pédiatriques traités par nivolumab en association avec l'ipilimumab, ont été une fatigue (33,3 %) et une éruption cutanée maculopapuleuse (21,2 %). La majorité des effets indésirables rapportés pour le nivolumab en association avec l'ipilimumab étaient de Grade 1 ou 2. Dix patients (30 %) ont présenté au moins un effet indésirable de Grade 3 ou 4.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié dans l'étude clinique CA209908 sur les 151 patients pédiatriques présentant des tumeurs primitives du système nerveux central (SNC) de haut grade (voir rubrique 5.1), comparé aux données disponibles dans les études menées dans toutes les indications chez l'adulte. »

3.5 Données d'utilisation

Sans objet

3.6 Programme d'études

Le laboratoire ne cite aucune étude en cours ou à venir dans l'indication évaluée.

4. Discussion

Le 31 mai 2023, l'EMA a octroyé une AMM (extension d'indication) chez des patients adolescents âgés de 12 ans et plus pour :

- OPDIVO (nivolumab) en monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).
- OPDIVO (nivolumab) en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.
- YERVOY (ipilimumab) en monothérapie ou en association à nivolumab est indiqué dans le traitement des patients atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique) (voir section 4.4 pour plus d'informations).

Ces spécialités disposaient déjà de ces indications chez des **patients adultes** et leur examen avaient reposé :

Dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) :

- Etude CheckMate 067, de phase III, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 945 patients, en 1ère ligne de traitement versus ipilimumab ;
- Etude CheckMate 066, de phase III, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 418 patients BRAF non mutés en 1ère ligne de traitement versus dacarbazine ;
- Etude CheckMate 037, de phase III, randomisée, ouverte, réalisée chez 405 patients en 2ème ou 3ème ligne de traitement, versus chimiothérapie au choix de l'investigateur (dacarbazine ou carboplatine+paclitaxel) ;
- Etude CheckMate 067 qui a également permis de comparer l'association nivolumab + ipilimumab versus ipilimumab.

Dans le traitement adjuvant du mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique et ayant subi une résection complète :

- Etude CheckMate 238, de phase III, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 906 patients, versus ipilimumab.

Les AMM de OPDIVO (nivolumab) en monothérapie et de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dans le mélanome au stade avancé ou en traitement adjuvant chez l'adolescent âgés de 12 ans et plus font suite à l'achèvement du plan d'investigation pédiatrique (PIP01) établi avec l'EMA et sont étayées par les données cliniques existantes chez l'adulte.

L'évaluation de OPDIVO (nivolumab) et de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) chez des patients l'adolescent âgés de 12 ans et plus, repose sur 2 études cliniques :

- L'étude pivot du PIP : une phase I/II (CheckMate 070) conduite par le *Children's Oncology Group*, multi-cohortes non comparative, évaluant la pharmacocinétique ainsi que l'efficacité et

la tolérance de nivolumab en monothérapie ou en association à l'ipilimumab, dans diverses tumeurs solides et cancers hématologiques chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte (132 patients dont 1 atteint de mélanome).

- Une étude de phase III (CheckMate915), de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, réalisées chez 1844 patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints de mélanome de stade IIIB/C/D ou IV complètement réséqué, sans signe de maladie résiduelle. dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité et la tolérance de nivolumab + ipilimumab versus nivolumab seul.

À noter que, conformément aux recommandations sur le développement clinique des médicaments destinés aux médicaments pédiatriques, si l'exposition au médicament chez l'adulte et l'enfant est similaire et supposée avoir la même efficacité, les seules données de pharmacocinétiques et pharmacodynamiques peuvent être utilisées pour extrapoler à l'enfant l'efficacité observée chez l'adulte.

→ Discussion

Les principales conclusions du CHMP sur l'étude pivot du PIP évaluant la pharmacocinétique ainsi que l'efficacité et la tolérance de nivolumab en monothérapie ou en association à l'ipilimumab, dans diverses tumeurs solides et cancers hématologiques chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte (132 patients dont 1 atteint de mélanome) concerne le profil de tolérance considéré chez les adolescents comme globalement similaire à celui observé chez les adultes traités par nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé.

L'étude de phase III (CheckMate915) de supériorité réalisée chez 1841 patients adultes et 3 adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints de mélanome de stade IIIB/C/D ou IV complètement réséqué, sans signe de maladie résiduelle n'a pas atteint son critère principal de survie sans récurrence.

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études CheckMate 070 et CheckMate 915.

Néanmoins, 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 études de phase 3 conduites chez l'adulte CheckMate 067 (nivolumab en monothérapie et en association à ipilimumab dans le mélanome avancé), CheckMate 238 (nivolumab dans le traitement adjuvant avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète) et CheckMate 915 (nivolumab + ipilimumab dans le traitement adjuvant avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète qui a inclus 3 patients adolescents), ont été extrapolées aux adolescents ≥ 12 ans selon les recommandations européennes relatives à l'utilisation de l'extrapolation dans le développement des médicaments en pédiatrie publiées en 2018. Dans ce contexte, l'EMA a validé le rapport bénéfice risque de l'association et de la monothérapie chez les patients adolescents ≥ 12 ans.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance :

- il est attendu un impact supplémentaire de OPDIVO (nivolumab) en monothérapie sur la morbidité ;
- il n'est pas attendu un impact supplémentaire de OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association sur la morbidité.

Aucun impact supplémentaire sur la mortalité ou la qualité de vie n'a été en revanche démontré à ce jour dans ces indications.

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

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.

Ainsi, au même titre que chez les patients adultes :

- OPDIVO (nivolumab) en monothérapie est un traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).
- OPDIVO (nivolumab) en monothérapie est un traitement adjuvant des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.
- OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association est un traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique), ECOG 0 ou 1 et sans métastase cérébrale active.

YERVOY (ipilimumab) en monothérapie dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) (avis de la transparence du [27/06/2018](#)) ainsi que OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association dans les situations autres que celle retenue pour le remboursement, n'ont pas de place dans les stratégies thérapeutiques actuelles.

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 OPDIVO (nivolumab) en monothérapie et OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association dans les indications concernées par la demande d'extension d'indication sont les médicaments cités dans les Tableau 1 et Tableau 2.

5.3 Service Médical Rendu

Au même titre que OPDIVO (nivolumab) en monothérapie et que OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) et le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète, chez les patients adolescents âgés de 12 ans et plus :

- Le mélanome est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- La spécialité OPDIVO (nivolumab) et l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) sont des médicaments à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est :
 - Important pour OPDIVO (nivolumab) en monothérapie :
 - dans le traitement adjuvant des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète,
 - dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).
 - Moyen pour l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).
- Il existe des alternatives médicamenteuses dans ces indications.
- Au même titre que pour les patients adultes, chez les patients adolescents âgés de 12 ans et plus :
 - OPDIVO (nivolumab) en monothérapie est le traitement de 1^{ère} intention d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) ;
 - OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association est une option thérapeutique dans le traitement de 1^{ère} ligne du mélanome avancé (non résécable ou métastatique), chez les patients ECOG 0 ou 1 et sans métastase cérébrale active ;
 - OPDIVO (nivolumab) en monothérapie est un traitement adjuvant du mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.

→ Intérêt de santé publique :

OPDIVO (nivolumab) en monothérapie et OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère qu'au même titre que chez les patients adultes, le service médical rendu par OPDIVO (nivolumab) en monothérapie et OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association est :

- important dans :
 - le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) pour OPDIVO (nivolumab) en monothérapie.
 - le traitement adjuvant des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète pour OPDIVO (nivolumab) en monothérapie.
 - le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) ECOG 0 ou 1 et sans métastase cérébrale active pour OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association.
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale pour :
 - YERVOY (ipilimumab) en monothérapie dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).
 - OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association dans les situations autres que celle retenue pour le remboursement.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de OPDIVO (nivolumab) 10 mg/ml en monothérapie et OPDIVO 10 mg/ml/YERVOY 5mg/ml (nivolumab/ipilimumab) en association, en solutions pour perfusions sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications :

- OPDIVO (nivolumab) en monothérapie dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).
- OPDIVO (nivolumab) en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.
- OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique), ECOG 0 ou 1 et sans métastase cérébrale active.

Et la Commission donne un avis défavorable à l'inscription de YERVOY 5mg/ml (ipilimumab) en monothérapie et OPDIVO 10 mg/ml/YERVOY 5mg/ml (nivolumab/ipilimumab) en association, en solutions pour perfusions sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications :

- YERVOY (ipilimumab) en monothérapie dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).
- OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association dans les situations autres que celle retenue pour le remboursement.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- d'une prise en charge considérée comme similaire entre l'adulte et l'adolescent ;
- de l'extrapolation aux adolescents des résultats de l'évaluation chez l'adulte atteints de mélanome de stade III résécable ou avancé (non résécable ou métastatique) ;

la Commission de la transparence considère, au même titre que chez les patients adultes, avec un élargissement aux patients adolescents :

- OPDIVO (nivolumab) en monothérapie dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- OPDIVO (nivolumab) en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique), ECOG 0 ou 1 et sans métastase cérébrale active n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

YERVOY (ipilimumab) en monothérapie et OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association dans les situations autres que celle retenue pour le remboursement:

Sans objet.

5.5 Population cible

La population cible de OPDIVO (nivolumab) en monothérapie et OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association dans cette extension d'indication est représentée par l'ensemble des patients adolescents âgés de 12 ans à 17 ans inclus, atteints :

- d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique),
- d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.

Selon les derniers chiffres de l'INCa, l'incidence du mélanome en France est estimée à 17 922 personnes par an en 2023⁴. Le mélanome est de survenue rare en population pédiatrique et estimé à 1 % des mélanomes avant 17 ans et 0,3 % avant la puberté¹¹. Ainsi, la population cible de OPDIVO (nivolumab) en monothérapie et de OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association est estimée au maximum à 179 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

→ Autres recommandations de la Commission

Au même titre que pour les patients adultes, chez les patients adolescents âgés de 12 ans et plus : la Commission souligne l'importance de sélectionner les patients pouvant bénéficier de OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en 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.

¹¹ Réguerre Y. et al. Mélanome cutané de l'enfant : particularités diagnostiques et thérapeutiques. Bulletin du Cancer, Volume 99, Issue 9, 2012, 881-888