

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

nivolumab

OPDIVO 10 mg/ml,

solution pour perfusion

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 20 décembre 2023

- Mélanome
- Adulte et adolescent (≥ 12 ans)
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement « en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC et ayant subi une résection complète. »

Place dans la stratégie thérapeutique	OPDIVO (nivolumab) est un traitement adjuvant du mélanome de stade IIB et IIC à haut risque de récurrence dans la population adulte et chez les adolescents à partir de 12 ans, au même titre que KEYTRUDA (pembrolizumab). Par ailleurs, l'absence de comparaison directe à KEYTRUDA (pembrolizumab) ne permet pas de positionner ces deux produits dans la stratégie thérapeutique de l'indication d'intérêt compte tenu de leur développement concomitant.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Progrès thérapeutique comme traitement adjuvant dans la prise en charge du mélanome de stade IIB et IIC à haut risque de récurrence chez des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus. Prenant en compte : <ul style="list-style-type: none"> – une démonstration dans une étude randomisée <i>versus</i> placebo d'une supériorité du nivolumab sur le critère principal, survie sans récurrence avec un HR=0,42 (IC_{95%} [0,30 ; 0,59]) ; – l'absence de démonstration d'un gain en survie globale (immaturité des données disponibles (critère secondaire hiérarchisé)) ; – une prise en charge considérée comme similaire entre l'adulte et l'adolescent. Les résultats d'efficacité de l'étude CheckMate76k n'a inclus aucun patient âgé de ≤ 18 ans, les données d'efficacité de l'adulte ont été acceptées comme extrapolables aux adolescents de 12 ans et plus,

la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, OPDIVO (nivolumab) apporte, au même titre que KEYTRUDA (pembrolizumab) une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC et ayant subi une résection complète.

Population cible

La population cible de OPDIVO (nivolumab) comme traitement adjuvant chez les patients atteints d'un mélanome de stade IIB à IIC ayant eu une résection complète est estimée à 1 600 nouveaux patients par an.

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	7
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude CheckMate 76k	8
3.3 Profil de tolérance	11
3.3.1 Données issues des études cliniques	11
3.3.2 Données issues du plan de gestion de risques	13
3.3.3 Données issues du RCP	14
3.4 Données d'utilisation	14
3.5 Modification du parcours de soins	14
3.6 Programme d'études	14
4. Discussion	14
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	16
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	16
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	16
5.3 Service Médical Rendu	16
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	17
5.5 Population cible	17

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 – Décembre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM : « OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC, ou avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète (voir rubrique 5.1). »</p> <p>Périmètre de l'indication concernée par la demande : « en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC et ayant subi une résection complète. »</p> <p>La Commission a déjà évalué 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 » chez l'adulte (avis du 05/12/2018) et chez les adolescents âgés de 12 ans et plus (avis du 22/11/2023). Ainsi la Commission ne réévaluera pas cette indication dans le cadre de cette demande d'extension d'AMM.</p>
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)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	BRISTOL-MYERS SQUIBB
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 19/06/2015</p> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 30/07/2018 (EI) : en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète. – 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. – 21/08/2023 (EI) : en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC et ayant subi une résection complète. <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui</p>
Conditions et statuts	<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)

Posologie dans l'indication évaluée	Se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps anti-PD1.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : L'évaluation d'OPDIVO (nivolumab) en monothérapie dans cette indication est en cours aux Etats-Unis.
Autres indications de l'AMM	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 œsogastrique (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Rappel des évaluations précédentes	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. Le 22/11/2023, la CT a évalué l'extension de cette indication chez patients adolescents âgés de 12 ans et plus et s'est alignée sur les conclusions rendues chez les patients adultes.
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 20 décembre 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.

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. Epidémiologie 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>

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 recensés⁴. 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 métastase⁶.

Le mélanome pose aujourd'hui un problème de santé publique en raison de son incidence en forte augmentation⁵. Les études épidémiologiques montrent que le mélanome est la tumeur qui a le taux de croissance en termes d'incidence parmi les plus élevés en France. Ainsi, entre 1990 et 2018, l'incidence du mélanome a augmenté chaque année en moyenne de 4 % chez l'homme et de 2,7 % chez la femme.

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

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.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 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)

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

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

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.

Compareurs 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
KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD France	KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ou III, ayant eu une résection complète	07/12/2022	Important	ASMR IV en monothérapie dans le traitement adjuvant des adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ayant eu une résection complète.

→ 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

L'évaluation de OPDIVO (nivolumab) en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC ayant subi une résection complète repose sur une étude de phase III (étude CheckMate76k) de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée (2 :1), en double aveugle et en groupes parallèles, comparant l'efficacité et la tolérance du nivolumab en monothérapie, par rapport à un placebo comme traitement adjuvant chez 790 patients adultes atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC complètement réséqué.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude CheckMate 76k

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance du nivolumab en monothérapie par rapport à un placebo en termes de survie sans récurrence (SSR) chez 790 patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints de mélanome de stade IIB ou IIC complètement réséqué, sans signe de maladie résiduelle et à haut risque de récurrence.

Cette étude (CheckMate 76K) comprenait également une phase en ouvert, uniquement pour les patients ayant présenté une récurrence de la maladie après la phase en double aveugle, et au cours de laquelle tous les patients éligibles recevaient le nivolumab en monothérapie.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir le :

- Groupe nivolumab : nivolumab 480 mg administré en perfusion IV de 30 minutes toutes les quatre semaines. A noter que pour les patients pesant moins de 40 kg, la dose de nivolumab était de 6 mg/kg avec un maximum de 240 mg ;
- Groupe placebo : placebo administré en perfusion IV de 30 minutes toutes les quatre semaines.

La randomisation a été stratifiée selon le stade T de la maladie évalué par les critères de l'AJCC 8ème édition (T3b *versus* T4a *versus* T4b).

Critères de jugements

Le critère d'évaluation principal a été la 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).

Le critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha a été la survie globale (SG), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues).

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.

Population de l'étude

A la date du 17 août 2022 (gel des données pour l'analyse intermédiaire du critère de jugement principal), 790 patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 : 1) :

- 526 patients dans le groupe nivolumab ;
- 264 patients dans le groupe placebo.

Les patients inclus dans cette étude avaient un âge médian de 62 ans (min-max : 19-92 ans), avec une majorité d'hommes (61,1 %) et un ECOG 0 (93,7 %) à l'inclusion. La tumeur était le plus souvent de stade IIB (60,6 %) et au stade T3B ou T4B (respectivement 39,0 % et 39,5 %) à l'inclusion. Il s'agissait majoritairement d'un mélanome nodulaire (50,5 %). Le délai entre la chirurgie et la randomisation était en médiane de 10,14 semaines (min-max : 1,30 – 34,00). Les principales caractéristiques des patients sont décrites dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques	nivolumab (N=526)	placebo (N=264)	Total (N=790)
Age (ans)			
Médiane (min-max)	62 (21 – 87)	61 (19 -92)	62 (19 -92)
<18 ans, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
18-65 ans, n (%)	305 (58,0)	155 (58,7)	460 (58,2)
≥ 65 ans, n (%)	221 (42,0)	109 (41,3)	330 (41,8)
Sexe, n (%)			
Hommes	322 (61,2)	161 (61,0)	483 (61,1)
Origine Ethnique			
Caucasienne	515 (97,9)	262 (99,2)	777 (98,4)
Autres	10 (1,9)	2(0,8)	12 (1,5)
Données manquantes	1(0,2)	0 (0,0)	1(0,1)
Région géographique, n (%)			
Etats-Unis et Canada	97 (18,4)	46 (17,4)	143 (18,1)
Hors Etats-Unis et Canada	429 (81,6)	218 (82,6)	647 (81,9)
Statut ECOG, n (%)			
0	495 (94,1)	245 (92,8)	740 (93,7)
1	31 (5,9)	19 (7,2)	50 (6,3)
Stade de la maladie, n (%)			
Stade IIB	316 (60,1)	163 (61,7)	479 (60,6)
Stade IIC	210 (39,9)	101 (38,3)	311 (39,4)
Stade T, n (%)			
T3b	204 (38,8)	104 (39,4)	308 (39,0)
T4a	112 (21,3)	58 (22,0)	170 (21,5)
T4b	210 (39,9)	102 (38,6)	312 (39,5)

Résultats sur le critère de jugement principal : survie sans récurrence (SSR)

Lors de l'analyse intermédiaire (à la date du 17 août 2022) le suivi médian était de 15,84 mois dans le groupe nivolumab et de 15,93 mois dans le groupe placebo. La supériorité du nivolumab a été établie *versus* placebo sur le critère principal, la survie sans récurrence avec un HR=0,42 (IC₉₅ % [0,30 ; 0,59], p<0,0001). Cette analyse a été considérée comme l'analyse principale sur ce critère.

Le nombre d'événements sur ce critère (récurrence ou décès) a été de 66 (12,5 %) dans le groupe nivolumab *versus* 69 (26,1 %) dans le groupe placebo soit une différence de 13,6 %.

La médiane de survie sans récurrence n'a été atteinte dans aucun des deux groupes lors de cette analyse intermédiaire.

Une analyse descriptive de suivi a été réalisée avec un suivi médian supplémentaire de 8 mois (à la date du 20 avril 2023). La médiane de survie a été atteinte uniquement dans le groupe placebo dans cette analyse (Figure 1 et Tableau 3).

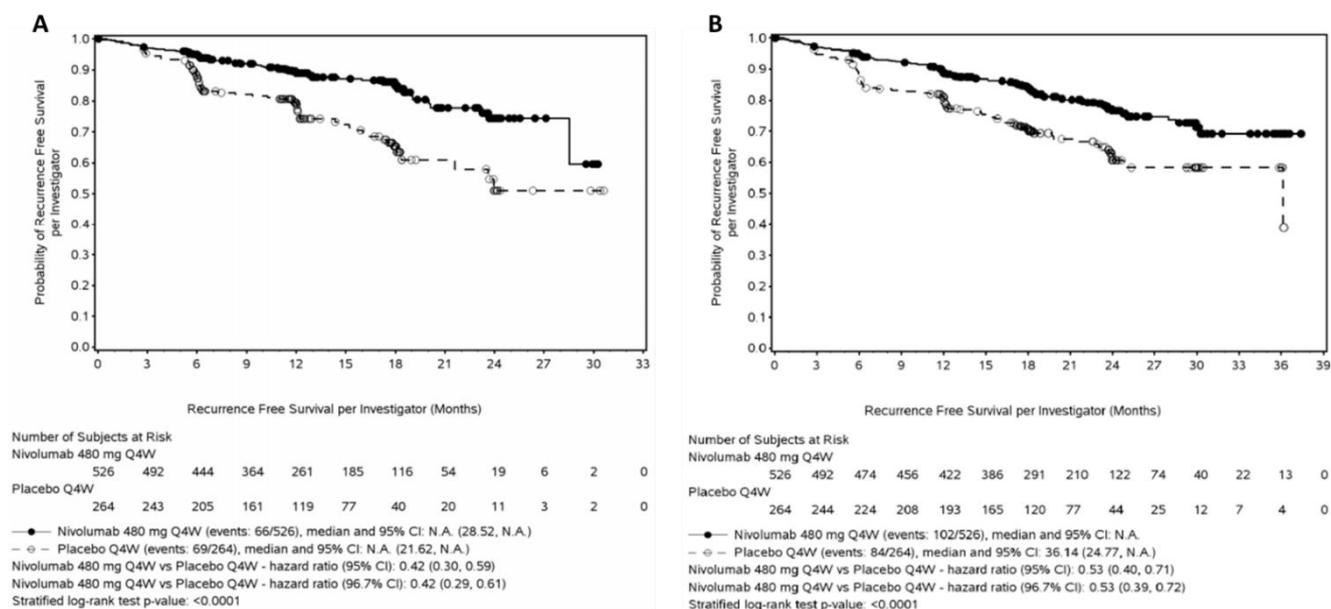


Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier estimant la survie sans récurrence en intention de traiter pour l'analyse intermédiaire avec un suivi médian de 16 mois (A) et pour l'analyse de suivi avec un suivi médian supplémentaire de 8 mois (B) par un investigateur en aveugle (Analyse ITT) – Etude CheckMate76K

Tableau 3 : Résultats de survie sans récurrence (SSR) à l'analyse intermédiaire et à l'analyse de suivi évaluée par un investigateur en aveugle (Analyse en ITT) – Etude CheckMate 76K

	Analyse intermédiaire		Analyse de suivi	
	Nivolumab (N=526)	Placebo (N=264)	Nivolumab (N=526)	Placebo (N=264)
Nombre d'événements, n (%)	66 (12,5)	69 (26,1)	102 (19,4)	84 (31,8)
HR	0,42		0,53	
[IC₉₅ %]	[0,30 ; 0,59]		[0,40 ; 0,71]	
[IC_{96,7} %]	[0,29 ; 0,61]		[0,39 ; 0,72]	
p	<0,0001		NA	
Taux de survie sans récurrence à 6 mois, [IC₉₅ %]	95,1 [92,8 ; 96,6]	88,1 [83,4 ; 91,5]	95,1 [92,8 ; 96,6]	88,3 [83,7 ; 91,7]
12 mois, [IC₉₅ %]	89,0 [85,6 ; 91,6]	79,4 [73,5 ; 84,1]	88,8 [85,6 ; 91,2]	81,1 [75,7 ; 86,4]

	Analyse intermédiaire		Analyse de suivi	
	Nivolumab (N=526)	Placebo (N=264)	Nivolumab (N=526)	Placebo (N=264)
24 mois, [IC ₉₅ %]	NA	NA	76,5 [71,7 ; 80,6]	60,6 [52,6 ; 67,6]
36 mois, [IC ₉₅ %]	NA	NA	69,1 [61,2 ; 75,7]	58,3 [49,4 ; 66,2]
Médiane de survie sans récurrence (mois) [IC ₉₅ %]	NA [28,52 ; NA]	NA [21,62 ; NA]	NA [NA ; NA]	36,14 [24,77 ; NA]
Nombre de patients censurés, n (%)	460 (87,5)	195 (73,9)	424 (80,6)	180 (68,2)
N'ayant pas d'évaluation de la tumeur à l'initiation	0	0	0	0
N'ayant pas d'évaluation de la tumeur après l'initiation et sans événement/décès	14 (2,7)	3 (1,1)	14 (2,7)	3 (1,1)
Ayant reçu un autre traitement anticancéreux	0	0	0	0
Cancer primitif non-mélanome	NA	NA	10 (1,9)	8 (3,0)
En cours de traitement	61 (11,6)	39 (14,8)	0	0
En cours de suivi	364 (69,2)	141 (53,4)	385 (73,2)	164 (62,1)
Sortie d'étude	12 (2,3)	4 (1,5)	15 (2,9)	5 (1,9)

Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés : survie globale

À la date du gel de la base du 17 août 2022, les données de survie globales n'étaient pas matures. Un total de 13 patients étaient décédés (4,7 % des 277 décès attendus pour l'analyse finale).

À la date du gel de la base du 20 avril 2023, les données de survie globales n'étaient pas matures. Un total de 17 patients étaient décédés (6,1 % des 277 décès attendus pour l'analyse finale).

Lors de l'analyse intermédiaire (à la date du 17 août 2022) et de l'analyse de suivi (à la date du 20 avril 2023), le nombre d'événements nécessaire pour effectuer l'analyse intermédiaire de survie globale n'était pas atteint (respectivement 13 et 17 patients décédés). Il est prévu que l'analyse intermédiaire de SG puisse être réalisée lorsqu'au moins 53 décès auront été rapportés.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude CheckMate 76k dans des analyses exploratoires à l'aide de 3 questionnaires : EQ-5D-5L, EORTC-QLQ-C30 et FACIT GP5. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques

Lors de l'extraction de la base du 17/08/2022 (correspondant à une analyse avec un suivi médian de 15,84 mois dans le groupe nivolumab et de 15,93 mois dans le groupe placebo), la durée minimale de suivi des patients était de 7,8 mois. La durée médiane (min-max) du traitement de l'étude était de 11,04 mois (0-12,1 mois) dans le groupe nivolumab et de 11,07 mois (0-12,7 mois) dans le groupe placebo.

Ensemble des événements indésirables (EI)

La proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) était de 95,8 % (n=502) dans le groupe nivolumab et de 86,7 % (n=229) dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant eu un EI de grade 3-4 a été de 21,9 % (n=115) dans le groupe nivolumab et 12,1 % (n=32) dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquents observés dans les deux groupes de traitement (>10% des patients) ont été la fatigue (26,1 % dans le groupe nivolumab et 25,0 % dans le groupe placebo), les diarrhées (22,5 % dans le groupe nivolumab et 15,2 % dans le groupe placebo), le prurit (20,0 % dans le groupe nivolumab et 11,0 % dans le groupe placebo), les arthralgies (16,4 % dans le groupe nivolumab et 11,4 % dans le groupe placebo), les nausées (14,1 % dans le groupe nivolumab et 11,0 % dans le groupe placebo), les rashs (12,4 % dans le groupe nivolumab et 9,5 % dans le groupe placebo), les céphalées (11,5 % dans le groupe nivolumab et 12,5 % dans le groupe placebo), l'hypothyroïdisme (11,5 % dans le groupe nivolumab et 0,0 % dans le groupe placebo), l'asthénie (11,3 % dans le groupe nivolumab et 9,5 % dans le groupe placebo), et l'augmentation de la créatinine sérique (10,5 % dans le groupe nivolumab et 11,7 % dans le groupe placebo).

EI de grade 3-4

La proportion de patients ayant eu un EI de grade 3-4 a été respectivement de 21,9 % (n=115) et de 12,1 % (n=32) dans les groupes nivolumab et placebo.

EI grave

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de 14,1 % (n=74) dans le groupe nivolumab et de 11,0 % (n=29) dans le groupe placebo.

Arrêt de traitement

La fréquence des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement a été de 17,4 % (n=91) dans le groupe nivolumab et de 3,4 % (n=9) dans le groupe placebo. Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ($\geq 1\%$ des patients) dans le groupe nivolumab ont été les arthralgies (1,7 %), diarrhées (1,1 %), augmentation des ASAT (1,1 %) et augmentation des ALAT (1,1 %). Dans le groupe placebo, il s'agissait de l'augmentation des ASAT (0,8 %) et de l'augmentation des ALAT (0,8 %).

Décès

Au total, 13 patients (2,5 %) dans le groupe nivolumab et 8 patients (3,0 %) dans le groupe placebo sont décédés : 11 décès (dont 8 dans le groupe nivolumab et 3 dans le groupe placebo) de cause non précisée, 7 décès (dont 3 dans le groupe nivolumab et 4 dans le groupe placebo) liés à la progression de la maladie, 2 décès (dont 1 dans chaque groupe) de cause non connue et 1 décès dans le groupe nivolumab à la suite d'un EI lié au traitement (insuffisance cardiaque et insuffisance rénale aiguë).

Les résultats issus de l'extraction de la base du 20/04/2023 (correspondant à une analyse avec un suivi médian de 23,49 mois dans le groupe nivolumab et 23,05 mois dans le groupe placebo) avec une durée minimale de suivi des patients était de 15,6 mois sont relativement proches des résultats de l'extraction de base du 17/08/2022 et cohérents avec le profil de tolérance déjà connu du nivolumab en monothérapie.

3.3.2 Données issues du plan de gestion de risques

Le résumé des risques du plan de gestion des risques (PGR) d'OPDIVO (nivolumab) (version 33.1, 21/08/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Événements indésirables d'origine immunologique (incluant pneumopathie inflammatoire, colite, hépatite, néphrite et dysfonction rénale, endocrinopathie, événements 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

Trois études pharmaco-épidémiologiques additionnelles sont incluses dans le cadre du PGR et présentées dans le tableau ci-dessous avec les dates prévisionnelles de mise à disposition :

Tableau 4 : Etudes additionnelles de Pharmacovigilance planifiées/en cours dans le cadre du PGR

Études / activité (type et numéro d'étude)	Objectifs	Risques évalués	Statut	Dates prévisionnelles de soumission de rapport final
CA209835 : Registre de patients ayant un lymphome de Hodgkin et qui ont reçu une GCSH après une exposition antérieure au nivolumab	Évaluer les complications liées à la greffe après une exposition au nivolumab.	Évaluation en vie réelle de l'évolution de la greffe allogénique de GCSH après une exposition antérieure au nivolumab.	Complétée	Décembre 2022
CA209234 : Conditions d'utilisation, tolérance et efficacité du nivolumab en pratique courante en oncologie	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.	Profil de tolérance d'utilisation en vie réelle, prise en charge et détection d'événements indésirables de type immunologique, pneumonie interstitielle, colite, hépatite, néphrite ou anomalie rénale, endocrinopathie, éruption cutanée, et autres réactions immunologiques (uvéite, pancréatite, démyélinisation, syndrome de Guillain-Barré, syndrome myasthénique, encéphalite, myosite, myocardite, rhabdomyolyse, rejet de greffe d'organe solide et syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada) et réactions au site d'injection.	Débutée	Soumission du rapport final : Q4 2024
CA184557 : Suivi à long terme des patients pédiatriques traités par ipilimumab, nivolumab	Évaluer la tolérance et les résultats à long terme chez les enfants et adolescents.	Profil de tolérance dû aux données cliniques limitées, en raison de la rareté du mélanome pédiatrique. Les données sur les résultats à long terme ne sont pas disponibles.	Planifiée	Soumission du protocole : Q4 2023

et nivolumab en association à ipilimumab, inscrits au registre néerlandais de traitement du mélanome (Dutch Melanoma Treatment Registry [DMTR]) (PASS)

Rapport d'étude intermédiaire : Q4 2026
Rapport final : Q4 2033

3.3.3 Données issues du RCP

« Dans l'ensemble des données poolées de nivolumab en monothérapie dans différents types de tumeur (n = 4 646) avec un suivi minimum de 2,3 à 28 mois, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 % des patients) ont été : fatigue (44 %), douleurs musculo-squelettiques (28 %), diarrhée (26 %), éruption cutanée (24 %), toux (22 %), nausées (22 %), prurit (19 %), diminution de l'appétit (17 %), arthralgies (17 %), constipation (16 %), dyspnée (16 %), douleurs abdominales (15 %), infection des voies aériennes supérieures (15 %), fièvre (13 %), céphalées (13 %), anémie (13 %) et vomissements (12 %). La majorité des effets indésirables était d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2). L'incidence des effets indésirables de Grades 3 à 5 était de 44 %, dont 0,3 % de cas d'effets indésirables d'issue fatale attribués au traitement à l'étude. Avec un suivi minimum de 63 mois dans le CBNPC, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié. »

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Le laboratoire n'a pas indiqué dans son dossier d'études en cours ou à venir dans cette indication.

→ Dans d'autres indications

Sans objet.

4. Discussion

Au total, OPDIVO (nivolumab) a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude de phase III (étude CheckMate76k) de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée (2 :1), en double aveugle et en groupes parallèles, comparative *versus* placebo, dans le cadre d'un traitement adjuvant chez 790 patients adultes atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC complètement résecqué sur le critère de jugement principal, la survie sans récurrence, dans l'analyse intermédiaire (date de gel de base

du 17 août 2022) correspondant à une durée médiane de suivi de 15,84 mois dans le groupe nivolumab et de 15,93 mois dans le groupe placebo, avec un HR=0,42 (IC₉₅ % [0,30 ; 0,59] ; p<0,0001). Cette analyse a été considérée comme l'analyse principale sur ce critère.

Les données de survie globale (critère secondaire hiérarchisé) ne sont pas disponibles (immaturité des données).

Concernant les adolescents, du fait de la rareté du mélanome dans cette population et en l'absence de patients adolescents inclus dans l'étude CheckMate 76K, le CHMP a considéré acceptable l'approche d'extrapolation des résultats de l'essai chez l'adulte à l'adolescent dans le cadre du traitement adjuvant du mélanome sur la base des principes suivants :

- des caractéristiques de la maladie comparables entre l'adulte et l'adolescent ;
- une exposition/réponse au traitement attendue comme similaire entre l'adulte et l'adolescent.

La qualité de vie a fait partie des critères exploratoires et aucune conclusion ne peut être retenue sur ce critère.

Le profil de tolérance (nature, fréquence et sévérité des EI) du nivolumab dans l'étude CheckMate76k, était cohérent avec le profil connu du nivolumab en monothérapie et administré en traitement adjuvant. Aucun signal de tolérance nouveau ou inattendu n'a été identifié pour le nivolumab au cours de cette étude.

Ainsi, la supériorité de OPDIVO (nivolumab) par rapport au placebo a été démontrée sur la SSR, critère pertinent pour l'évaluation de l'effet d'un traitement à des stades précoces de cette maladie.

Néanmoins, la portée des résultats est limitée par les points suivants :

- à la date de l'analyse intermédiaire (gel de base du 17 août 2022) considérée comme analyse principale, la taille de l'effet reste modérée sur le critère principal, notamment avec un taux de SSR à 12 mois de 89,0 % (IC₉₅ % [85,6 ; 91,6]) dans le groupe nivolumab *versus* 79,4 % (IC₉₅ % [73,5 ; 84,1]) dans le groupe placebo ;
- la nécessité d'un suivi plus long pour conclure sur le maintien du bénéfice sur le risque de récurrence du fait leur apparition parfois tardive (récurrence locale ou à distance survenant de nombreuses années après la chirurgie)
- l'absence de comparateur autre que le placebo. Ce choix de comparateur peut être justifié à la date de la présente évaluation dans la mesure où le comparateur cliniquement pertinent aujourd'hui (pembrolizumab) a été développé de façon concomitante (AMM du pembrolizumab dans l'indication d'intérêt en date du 22 juin 2022 et étude CheckMate 76K initiée le 28 octobre 2019) ;
- l'absence de démonstration de gain en survie globale à cette date d'évaluation ;
- l'absence de données cliniques chez les patients pédiatriques (aucun patient ≤ 18 ans n'a été inclus dans l'étude CheckMate76k) et la nécessité de se baser sur l'extrapolation des données chez les adultes ;
- aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats sur la qualité de vie du fait de leur caractère exploratoire.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de OPDIVO (nivolumab) sur la morbidité. L'impact supplémentaire sur la mortalité ou 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

OPDIVO (nivolumab) est un traitement adjuvant du mélanome de stade IIB et IIC à haut risque de récurrence dans la population adulte et chez les adolescents à partir de 12 ans, au même titre que KEYTRUDA (pembrolizumab).

Par ailleurs, l'absence de comparaison directe à KEYTRUDA (pembrolizumab) ne permet pas de positionner ces deux produits dans la stratégie thérapeutique de l'indication d'intérêt compte tenu de leur développement concomitant.

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 (CCP) de OPDIVO (nivolumab) en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC et ayant subi une résection complète sont les médicaments cités dans le Tableau 1.

5.3 Service Médical Rendu

- Le mélanome est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- La spécialité OPDIVO (nivolumab) est un médicament à visée préventive à l'égard de la récurrence.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives médicamenteuses à ce stade de la prise en charge (KEYTRUDA (pembrolizumab)).
- Il s'agit d'un traitement de première intention dans le cadre d'une thérapeutique adjuvante à la chirurgie.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de la réponse au besoin identifiée ;
- d'un impact supplémentaire démontré sur la morbidité. Avec cependant, des données de survie globale immatures et de qualité de vie exploratoires ;
- de l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins, le parcours de soins et/ou de vie qui n'a pas été étudié ;

OPDIVO (nivolumab) 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 OPDIVO (nivolumab) est important dans l'indication : en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC et ayant subi une résection complète.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de OPDIVO (nivolumab) en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC et ayant subi une résection complète.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- une démonstration dans une étude randomisée *versus* placebo d'une supériorité du nivolumab sur le critère principal, survie sans récurrence avec un HR=0,42 (IC₉₅ % [0,30 ; 0,59]) ;
- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale (immaturité des données disponibles (critère secondaire hiérarchisé)) ;
- une prise en charge considérée comme similaire entre l'adulte et l'adolescent. Les résultats d'efficacité de l'étude CheckMate76k n'a inclus aucun patient âgé de ≤ 18 ans, les données d'efficacité de l'adulte ont été acceptées comme extrapolables aux adolescents de 12 ans et plus,

La Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, OPDIVO (nivolumab) apporte, au même titre que KEYTRUDA (pembrolizumab) une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC et ayant subi une résection complète.

5.5 Population cible

La population cible de OPDIVO (nivolumab) dans cette extension d'indication est représentée par les patients atteints d'un mélanome de stade IIB à IIC ayant eu une résection complète de leur tumeur primaire. Selon les derniers chiffres de l'INCa, l'incidence du mélanome en France est estimée à 17 922 cas en 2023 ¹¹.

D'après les données du réseau français pour la recherche et l'investigation clinique sur le mélanome (RIC-Mel), la proportion de mélanomes de stade IIB et IIC incidents en France est estimée à environ 9 %, soit environ 1 600 patients ¹².

Le traitement chirurgical permettrait une résection complète chez 100 % des patients au stade II (avis d'expert). Au total, la population cible de OPDIVO (nivolumab) dans le cadre de cette extension d'indication est estimée à 1 600 patients par an.

Ainsi la population cible de OPDIVO (nivolumab) comme traitement adjuvant chez les patients atteints d'un mélanome de stade IIB à IIC ayant eu une résection complète est estimée à 1 600 nouveaux patients par an.

¹¹ Lapôte-Ledoux B, Remontet L, Uhry Z, Dantony E, Grosclaude P, Molinié F, et al. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. Bull Épidémiol Hebd. 2023;(12-13):188-204. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/12-13/2023_12-13_1.html

¹² Données du réseau RIC-Mel – Répartition des patients atteints de mélanome nouvellement diagnostiqués avant le 31 juillet 2020. Rapport du 01/10/2020

OPDIVO 10 mg/ml, 20 décembre 2023
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social