

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

nivolumab/ipilimumab

OPDIVO 10 mg/ml &
YERVOY 5 mg/ml,

solution à diluer pour perfusion

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 24 septembre 2025

- Cancer colorectal
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans « le traitement de première ligne chez des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CRC) métastatique et non résécables d'emblée avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ».

et

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

Dans le cancer colorectal métastatique, chez les patients résécables d'emblée, une chirurgie métastatique à visée curative est recommandée, accompagnée d'une chimiothérapie péri-opératoire (pré et post-opératoire).

Chez les patients non résécables d'emblée, l'utilisation d'une chimiothérapie en association à des thérapies ciblées, est recommandée en première ligne (sauf en cas de contre-indication : défaillance d'organe, score ECOG dégradé, insuffisance cardiaque).

Certaines tumeurs (environ 15% des cas de cancer colorectaux) peuvent présenter une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR). Depuis 2021, KEYTRUDA (pembrolizumab) est le traitement recommandé pour ces patients en 1ère ligne de traitement, avec une démonstration de supériorité notamment en survie sans progression par rapport à la chimiothérapie ± thérapies ciblées et sans démonstration sur la survie globale.

L'association OPDIVO (nivolumab) YERVOY (ipilimumab) est une option de traitement de première ligne chez les patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR).

	En l'absence de données cliniques spécifiques chez les patients non métastatiques (non inclus dans l'étude CheckMate 8HW) la commission de la Transparence n'a pas recommandé l'utilisation de cette association.
Service médical rendu (SMR)	– IMPORTANT uniquement en traitement de première ligne chez des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CRC) métastatique et non résécables d'emblée avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H). – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette association n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte tenu : – de la démonstration de la supériorité de OPDIVO YERVOY (nivolumab/ipilimumab) par rapport à une chimiothérapie standard ± thérapie ciblée, en termes de survie sans progression en première ligne de traitement : (HR=0,21 IC_{97,91%} [0,13 ; 0,35] ; p<0,0001) dans une étude de phase III, randomisée, réalisée en ouvert et avec de multiples amendements substantiels réalisés en cours d'étude ; – de l'absence de données disponibles sur la survie globale et l'apport de YERVOY (ipilimumab) à OPDIVO (nivolumab) par rapport à OPDIVO (nivolumab) en monothérapie en termes de survie sans progression en première ligne de traitement exclusivement ; – de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ; – d'un profil de tolérance marqué par une fréquence moindre d'événements indésirables de grades 3-4 et d'événements indésirables graves, avec néanmoins une fréquence plus importante d'événements indésirables immunomédiés (identifiés comme risques importants dans le PGR) ; la Commission considère que l'association d'OPDIVO (nivolumab) & YERVOY (ipilimumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie ± thérapie ciblée dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique non résécable d'emblée avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR).
Population cible	La population cible à est estimée à environ 1 200 patients par an.
Demande de données	La Commission souhaite être destinataire des résultats de survie (en première ligne exclusivement : survie sans progression de OPDIVO YERVOY vs. OPDIVO et la survie globale pour chacun des groupes comparés) de l'étude en cours CheckMate 8HW (résultats attendus pour Q4 2025). La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 1 an à compter de la date de cet avis.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	8
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 Etude CheckMate 8HW	12
3.2.2 Autres données : Comparaison indirecte (non publiée)	20
3.3 Profil de tolérance	21
3.3.1 Tolérance de l'étude	21
3.3.2 PGR	22
3.4 Modification du parcours de soins	23
3.5 Programme d'études	23
4. Discussion	23
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	25
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	25
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	25
5.3 Service Médical Rendu	26
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	27
5.5 Population cible	27
5.6 Demande de données	28
6. Annexes	29

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 – Septembre 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	Indications de l'AMM : « OPDIVO (nivolumab) est indiqué en association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CRC) avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), dans les situations suivantes : – dans le traitement de première ligne du cancer colorectal non résécable ou métastatique – [...] après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine* ». « YERVOY (ipilimumab) est indiqué en association au nivolumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CRC) avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) dans les situations suivantes : – dans le traitement de première ligne du cancer colorectal non résécable ou métastatique – [...] après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine * ». A noter que dans le cancer colorectal, l'association OPDIVO (nivolumab) & YERVOY (ipilimumab) a également une indication AMM dans le traitement du cancer colorectal métastatique « <i>après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine</i> ». Cette indication chez les patients pré-traités a déjà fait l'objet d'un avis de la Commission de la Transparence le 03/11/2021¹.
DCI (code ATC) Présentations concernées	Nivolumab (code ATC : 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 (code ATC : 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 (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	OPDIVO (nivolumab) : 19/06/2015 (procédure centralisée) AMM initiale : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

¹ Avis de la Commission de la Transparence relatif à Opdivo Yervoy du 03/11/2021. Avis disponible sur le site internet de l'HAS : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19403_OPDIVO_YERVOY_PIC_AvisDef_CT19403_19404.pdf

Dans le cancer colorectal :

24/06/21 (EI) : en association avec l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes présentant un cancer colorectal métastatique (CCR) avec déficience du système de réparation des mésappariements (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.

19/12/2024 (EI) : en association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CRC) avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) **dans les situations suivantes :**

- **traitement de première ligne du cancer colorectal non résécable ou métastatique ;**
- traitement du cancer colorectal métastatique après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (voir rubrique 5.1)

Se référer au site de l'agence européenne (EMA)² pour l'intégralité des dates et des extensions d'indication (EI) octroyées depuis 2015.

Engagement dans le cadre de l'AMM : l'AMM est associée à un PGR européen. PGR version (v40.2)

YERVOY (ipilimumab) :

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

Dans le cancer colorectal :

24/06/21 (EI) : en association au nivolumab dans le traitement des patients adultes présentant un cancer colorectal métastatique (CCR) avec déficience du système de réparation des mésappariements (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), après une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine.

19/12/2024 (EI) : en association au nivolumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CRC) avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) **dans les situations suivantes :**

- **traitement de première ligne du cancer colorectal non résécable ou métastatique ;**
- traitement du cancer colorectal métastatique après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (voir rubrique 5.1)

Se référer au site de l'agence européenne (EMA)¹ pour l'intégralité des dates et des extensions d'indication (EI) octroyées depuis 2011.

Engagement dans le cadre de l'AMM : l'AMM est associée à un PGR européen. PGR version (v44.2)

Conditions et statuts

OPDIVO (nivolumab)

- Liste I
- Médicament en réserve hospitalière (RH)
- Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS)

² Site internet : Marketing authorisation | European Medicines Agency (EMA)

- 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)

YERVOY (ipilimumab)

- Liste I
- Médicament en réserve hospitalière (RH)
- Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS)
- Spécialistes en oncologie, ou médecins compétents en cancérologie
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)

Posologie dans l'indication évaluée

Détermination du statut MSI/MMR :

Si cela est spécifié dans l'indication, la sélection des patients pour le traitement par OPDIVO et YERVOY basée sur le statut tumoral MSI-H/dMMR doit être évaluée à l'aide d'un DIV disposant d'un marquage CE destiné à l'usage correspondant. Si le DIV avec marquage CE n'est pas disponible, un autre test validé doit être utilisé.

Posologie :

Cancer colorectal (CRC) dMMR ou MSI-H

La dose recommandée pour le traitement de première ligne du cancer colorectal dMMR ou MSI-H est de 240 mg de nivolumab en association avec l'ipilimumab 1 mg/kg, administrée par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour un maximum de 4 doses, suivie par nivolumab en monothérapie administré par voie intraveineuse à la dose soit de 240 mg toutes les 2 semaines soit de 480 mg toutes les 4 semaines, comme présenté dans le tableau 1.

Pour la phase de monothérapie, la première dose de nivolumab doit être administrée 3 semaines après la dernière dose de l'association de nivolumab et ipilimumab. Le traitement par nivolumab est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie.

Tableau 1 : Doses recommandées et temps de perfusion pour l'administration par voie intraveineuse de nivolumab en association à l'ipilimumab dans le cancer colorectal dMMR ou MSI-H

		Phase en association, toutes les 3 semaines pour 4 cycles d'administration	Phase en monothérapie
Nivolumab	Première ligne	240 mg pendant 30 minutes	240 mg toutes les deux semaines pendant 30 minutes Ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 30 minutes
Ipilimumab		1 mg/kg pendant 30 minutes	-

Durée de traitement :

Le traitement par OPDIVO, que ce soit en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab, doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé et jusqu'à que le patient ne puisse plus tolérer le traitement (et jusqu'à la durée maximale du traitement).

Pour plus de précision, se référer au RCP.

Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anti-PD1 (nivolumab) et d'un anti-CTLA-4 (ipilimumab), deux anticorps monoclonaux humains (IgG4 et IgG1k HuMAb, respectivement) qui agissent comme inhibiteurs de points de contrôle de PD-1 et CTLA-4.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe : l'association OPDIVO/YERVOY dans cette indication n'est pas prise en charge. – Pour les Etats-Unis : pas d'AMM dans cette indication.
Autres indications de l'AMM	L'association OPDIVO (nivolumab) et YERVOY (ipilimumab) a une AMM dans le traitement des patients adultes présentant un cancer colorectal métastatique (CCR) avec déficience du système de réparation des mésappariements (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine. OPDIVO (nivolumab) et YERVOY (ipilimumab) sont des spécialités également indiquées dans d'autres cancers (Cf. RCP pour le libellé des indications de l'AMM).
Rappel des évaluations précédentes	Dans l'indication sollicitée (première ligne du cancer colorectal) : Refus d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 12 décembre 2024 (Décision n° 2024.0347/DC/SEM)³ Dans le cancer colorectal chez les patients prétraités, la Commission de la Transparence (CT) a déjà évalué l'association OPDIVO YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dans l'indication suivante : « traitement des patients adultes présentant un cancer colorectal métastatique (CCR) avec déficience du système de réparation des mésappariements (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine » et lui a octroyé un SMR modéré et une ASMR V (Avis du 03/11/2021⁴) uniquement chez les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure et un SMR insuffisant chez les patients ayant reçu une immunothérapie antérieure.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 10 septembre 2025. • Date d'adoption : 24 septembre 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite : Association Patients en réseau) – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie et Épidémiologie

Avec 47 582 nouveaux cas estimés en 2023 (dont 26 212 chez l'homme et 21 370 chez la femme), le cancer colorectal se situe au 3^{ème} rang des cancers les plus fréquents chez l'homme et au 2^{ème} rang

³ Avis de la Commission de la Transparence et décision n° 2024.0347/DC/SEM du 12 décembre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce des spécialités OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) en association. Disponible sur le site internet. [opdivo-yervoy decision et avisct ap379.pdf](#)

⁴ Avis de la Commission de la Transparence relatif à OPDIVO YERVOY du 03/011/2021. Avis disponible sur le site internet de l'HAS : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19403_OPDIVO_YERVOY_PIC_AvisDef_CT19403_19404.pdf

chez la femme en France⁵. Il constitue la deuxième cause de décès par cancer en France avec 17000 décès en 2021. Le stade de la maladie au moment du diagnostic représente le facteur pronostique le plus pertinent. Les taux de survie à cinq ans varient de 90% au stade I à moins de 10% au stade IV (métastatique). Environ 25% des patients ont une maladie de stade IV d'emblée et jusqu'à 50 % évolueront vers ce stade au cours de la maladie⁶. La durée médiane de survie des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique est d'approximativement 30 mois⁷.

L'ensemble des cancers colorectaux MSI/dMMR avec déficience du système MMR (dMMR) et une instabilité des microsatellites (MSI) représenteraient environ 15% des cas de cancers colorectaux. Ces tumeurs MSI-H/dMMR peuvent se développer de manière sporadique ou à partir d'une mutation germinale héritée dans un gène MMR, et représenteraient 5% des cancers colorectaux métastatiques⁸.

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

Les patients atteints de CCR métastatique MSI-H/dMMR ont généralement des symptômes d'ordre digestif de type : douleur abdominale, présence de sang dans les selles, diarrhée ou constipation, et perte de poids.

Ces symptômes peuvent être très invalidants et avoir un impact significatif sur la qualité de vie des patients.

2.2 Prise en charge actuelle

Concernant la prise en charge du cancer colorectal métastatique, les recommandations européennes (ESMO)⁶ et françaises (TNCD)⁹ distinguent les patients résécables d'emblée (groupe 0 de l'ESMO et classe I « résécabilité évidente » du TNCD), des autres patients (potentiellement résécables et probablement jamais résécables).

Chez les patients résécables d'emblée, une chirurgie métastatique à visée curative est recommandée, accompagnée d'une chimiothérapie périopératoire (pré et post-opératoire).

Chez les patients non résécables d'emblée, l'utilisation de thérapies ciblées, en association à une chimiothérapie, est recommandée en première ligne (sauf en cas de contre-indication : défaillance d'organe, score ECOG dégradé, insuffisance cardiaque). L'anticorps anti-VEGF, bévaccizumab (AVASTIN), et les anticorps anti-EGFR panitumumab (VECTIBIX) et cetuximab (ERBITUX), peuvent être utilisés.

La détermination du statut des gènes RAS (K-RAS et N-RAS exons 2, 3 et 4) et des gènes BRAF (BRAF V600E) tumoraux est par ailleurs nécessaire dans le choix de la stratégie thérapeutique.

En 1ère ligne, les protocoles de chimiothérapie recommandés (ESMO⁶), en association aux thérapies ciblées, sont les suivants :

- ➔ en association au bévaccizumab :
 - les doubles chimiothérapies : FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI¹⁰

⁵ INCa – Panorama des cancers. Edition 2024 : Disponible sur le site internet de l'INCa <https://www.cancer.fr/professionnels-de-sante/statistiques-et-chiffres-sur-les-cancers/epidemiologie-des-cancers/cancer-colorectal>.

⁶ A. Cervantes, R. Adam, S. Roselló. Metastatic et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022

⁷ Van Cutsem E et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2016

⁸ Tougeron D et al. Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: an AGE0 retrospective multicenter study. Int J Cancer 2020

⁹ Thésaurus National de Cancérologie Digestive – Cancer colorectal métastatique. 16/07/2025. Disponible en ligne : [tncc_chap-04-cancer-colorectal-metastatique-2025-07-16](https://www.tncc.fr/tncc_chap-04-cancer-colorectal-metastatique-2025-07-16)

¹⁰ FOLFOX : 5-FU (+ acide folinique) + oxaliplatine ; FOLFIRI : 5-FU (+ acide folinique) + irinotécan ; CAPOX : capécitabine + oxaliplatine ; FOLFOXIRI : 5-FU (+ acide folinique) + oxaliplatine + irinotécan

- la triple chimiothérapie FOLFOXIRI¹⁰, chez les patients sélectionnés (considérés comme « fit » et pour lesquels une cytoréduction est visée)
- la mono chimiothérapie par 5-FU, chez les patients ne pouvant pas tolérer un traitement plus agressif

→ en association au panitumumab ou au cétuximab : les doubles chimiothérapies FOLFOX/FOLFIRI.

Selon les recommandations Européennes (ESMO), la recherche d'une instabilité microsatellitaire (MSI) et/ou de déficience du système MMR (IHC des 4 protéines MMR) doit être effectuée.

L'immunothérapie par KEYTRUDA (pembrolizumab) est le traitement de 1^{ère} ligne recommandée chez les patients atteint d'un cancer métastatique, qui ont une tumeur MSI-H/dMMR (ESMO⁶ 2023). Dans sa dernière version en ligne des recommandations¹¹, l'ESMO considère également l'association OPDIVO YERVOY comme une option dans cette situation.

Depuis janvier 2021, KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie dispose d'une AMM pour les patients en 1^{ère} ligne de traitement du cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR non résécables d'emblée, la Commission de la Transparence avait considéré que le service médical rendu (SMR) par la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) était important uniquement chez les patients non résécables d'emblée et qu'elle apportait une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie ± thérapie ciblée.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement (CCP) pertinents de l'association d'OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab-ipilimumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée.

→ 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
Classe pharmacothérapeutique				
FLUORO- URACILE (5FU) (fluorouracile) Roche et génériques (Accord, Ebewe, Pfizer, Teva)	– Adénocarcinomes digestifs évolués – Cancers colorectaux après résection en situation adjuvante.	13/07/1994 (Inscription)	Important	
ELOXATINE (oxaliplatine) Sanofi et génériques	En association avec le 5-fluorouracile et l'acide folinique est indiqué dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques (protocole FOLFOX)	04/11/1998 (Inscription)	Important	En association avec les fluoropyrimidines, amélioration du service médical rendu modeste , par rapport aux traitements de première intention

¹¹ ESMO Guidelines Slide Set : Metastatic Colorectal Cancer. v1.2 - September 2024

				du cancer colo-rectal métastatique disponibles actuellement.
CAMPTO (irinotécan) Pfizer et génériques	Cancers colorectaux métastatiques en 1 ^{ère} ligne : – en association avec le 5-fluorouracile (5FU) et l'acide folinique (AF) chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour le stade avancé de leur maladie	16/02/2000	Important	Amélioration du service médical rendu modeste (de niveau III) par rapport à l'association 5-FU/Acide folinique.
	– en association avec le 5-fluorouracile, l'acide folinique et le bevacizumab		Important	
	– en association au cétuximab, uniquement avec KRAS de type sauvage, exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) n'ayant pas reçu de traitement préalable pour maladie métastatique		Important	
	– en association avec la capécitabine, avec ou sans bévacizumab		Important	
XELODA (capécitabine) Roche et génériques (Accord, Arrow, Biogaran, Cristers, EG, Mylan, Sandoz, Teva, Zentiva)	Traitement du cancer colorectal métastatique.	03/10/2018 (RI)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique (avis du 08/07/2009).
AVASTIN (bévacizumab) Roche et biosimilaires	En association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique.	20/04/2016 (RI)	Important	ASMR V dans la prise en charge de 1 ^{ère} ligne du cancer colorectal métastatique par rapport à des traitements anti-EGFR (VECTIBIX ou ERBITUX) associés à une chimiothérapie en cas tumeur RAS non muté (absence de supériorité versus un anti-EGFR tous deux associés à la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine dans deux études). ASMR IV par rapport à la chimiothérapie seule en cas de tumeur RAS muté (gain en survie sans progression noté dans deux études sur trois avec une amplitude allant de 1,4 à 4 mois)
ERBITUX (cétuximab) Merck	Cancer colorectal métastatique avec gènes RAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) : – en association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan, – en association au FOLFOX, en 1 ^{ère} ligne.	02/12/2015 (Réévaluation)	Important	Compte tenu des données non concluantes versus bevacizumab et l'absence de données comparatives versus panitumumab [...] ASMR V dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique avec un statut RAS non muté (type sauvage) en première ligne de traitement.
VECTIBIX (panitumumab)	Cancer colorectal métastatique avec un statut RAS non muté (type	03/09/2014	Important	En l'absence de données comparatives versus les

Amgen	sauvage) en première ligne, en association avec un protocole FOLFOX.	(Réévaluation)		autres biothérapies indiquées chez ces patients [...] ASMR V (inexistante) dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique avec un statut RAS non muté (type sauvage).
KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD	KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR).	02/06/2021	Important	Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie ± thérapie ciblée dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) non résécables d'emblée.

A noter : KEYTRUDA (pembrolizumab) qui a obtenu une AMM le 21 janvier 2021 dans cette indication n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de l'association d'OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (date de début d'inclusion : 05/08/19 pour la 1^{ère} partie de l'inclusion et 17/07/2020 pour la 2^{ème} partie cf. 2.2.1 Etude CheckMate 8HW) compte tenu d'un développement concomitant.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives thérapeutiques pour améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Cette demande d'extension d'indication de l'association OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml (nivolumab/ipilimumab) repose sur :

- **Une étude comparative (étude CheckMate 8HW)** réalisée chez des patients atteints d'un cancer colorectal en rechute ou métastatique non résécable dMMR/MSI-H. L'étude CheckMate 8HW a comparé l'association nivolumab + ipilimumab au nivolumab (en monothérapie) ou à une chimiothérapie ± thérapie ciblée au choix de l'investigateur, sur la survie sans progression (critère de jugement principal) respectivement quelle que soit la ligne de traitement **et en 1^{ère} ligne de traitement (indication concernée).**

Les données principales fournies sont celles issues du cut-off du 12 octobre 2023, de l'analyse intermédiaire de la SSP comparant l'association nivolumab + ipilimumab vs. chimiothérapie en 1^{ère} ligne (l'un des 2 critères de jugement principaux), qui étaient disponibles

pour l'évaluation de la demande d'accès précoce du 12 décembre 2024 (refus d'accès précoce³).

- **Une nouvelle comparaison indirecte (non publiée)** dont l'objectif a été de comparer l'efficacité du nivolumab + ipilimumab au pembrolizumab chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique dMMR/MSI-H, en première ligne de traitement.

A noter que le laboratoire a également fourni :

- **les résultats de l'étude CheckMate 8HW à un nouveau cut-off (28/08/2024)** sur le deuxième des deux critères de jugement principaux, à savoir **sur la survie sans progression (SSP) du nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab quelle que soit la ligne de traitement** (non exclusivement en 1^{ère} ligne).
- une analyse de suivi à plus long terme (suivi médian de 42 mois) dans la population de patients en 1^{ère} ligne comparant l'association nivolumab + ipilimumab vs. chimiothérapie, sur la survie sans progression.
- **deux posters** de Roodhart et al. (2024 et 2025) qui sont des éléments ne pouvant pas être pris en compte pour l'évaluation (format non recevable pour interpréter le niveau de preuve des données).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude CheckMate 8HW

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude comparative, randomisée, réalisée en ouvert, multicentrique, conduite chez des patients atteints d'un cancer colorectal en rechute ou métastatique dMMR/MSI-H avec deux objectifs principaux : comparer l'efficacité de l'association nivolumab + ipilimumab par rapport au nivolumab en monothérapie quelle que soit la ligne de traitement, **et par rapport à la chimiothérapie en 1^{ère} ligne de traitement**, sur la survie sans progression (2 critères de jugement principaux).

L'étude a débuté le 05/08/2019 (1^{er} patient inclus) et l'analyse intermédiaire de SSP (nivolumab + ipilimumab **vs. Chimiothérapie, en première ligne de traitement correspondant à un des deux critères de jugement principaux**) fournie pour cette évaluation et prévue au protocole, a été effectuée le 12/10/2023.

Cette étude a fait l'objet de multiples amendements au protocole (10 amendements au total à ce jour) dont l'amendement n°4 (du 17/07/2020) pour augmenter le nombre de participants en 1^{ère} ligne avec l'ajout de la 2^{ème} partie d'inclusion et l'ajout du deuxième critère de jugement principal sur la SSP comparant nivolumab + ipilimumab par rapport à la chimiothérapie, chez les patients en 1^{ère} ligne ainsi que l'amendement n°9 (du 01/06/23) qui permet de réaliser les analyses intermédiaires des deux critères de jugement principaux à des temps différents. Le dernier amendement n°10 tardif (du **01/07/24**) a ajouté une analyse intermédiaire de la survie sans progression (SSP) pour la comparaison nivolumab + ipilimumab vs nivolumab seul, toutes lignes confondues (cut-off : août 2024).

L'inclusion s'est effectuée en deux parties.

Les principaux critères d'inclusion de l'étude étaient les suivants :

- **Cancer colorectal récurrent ou métastatique confirmé** histologiquement, **non susceptible d'être traité par chirurgie**. Les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante pouvaient être inclus à condition que la progression de la maladie soit survenue ≥ 6 mois après la fin de cette chimiothérapie ;
- **Statut MSI-H ou dMMR de la tumeur connu (selon les pratiques standard locales)** ;
- Maladie mesurable par tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique selon les critères RECIST 1.1 ;
- Si les seules lésions mesurables étaient situées dans une localisation précédemment irradiée, les patients pouvaient être inclus si la lésion montrait des signes clairs de progression et pouvait être mesurée de façon adéquate ;
- Echantillon de tissu tumoral disponible ;
- Score de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) : 0 ou 1.

La 1ère partie de l'inclusion : les inclusions étaient ouvertes à tous les patients quel que soit leur ligne de traitement. Au cours de cette 1^{ère} partie ont été inclus :

- les patients qui n'ont pas reçu plus d'une ligne de traitement systémique antérieure (c.à.d. en 1^{ère} L ou 2^{ème} L), avec CCRm dMMR/MSI-H confirmé localement, randomisés dans les groupes nivolumab en monothérapie, nivolumab + ipilimumab ou chimiothérapie au choix de l'investigateur, selon un ratio 2 : 2 : 1.
- les patients ayant reçu au moins deux lignes de traitement systémique antérieures (c.à.d. avec $\geq 3^{\text{ème}}$ L), avec CCRm dMMR/MSI-H confirmé localement, randomisés dans les groupes nivolumab en monothérapie ou nivolumab + ipilimumab selon un ratio 1 : 1.

La 2ème partie de l'inclusion était ouverte uniquement aux patients n'ayant jamais reçu de traitement systémique antérieur (c.à.d. en 1^{ère} L), avec CCRm confirmé localement, randomisés dans les groupes nivolumab en monothérapie, nivolumab + ipilimumab ou chimiothérapie au choix de l'investigateur selon un ratio 2 : 2 : 1.

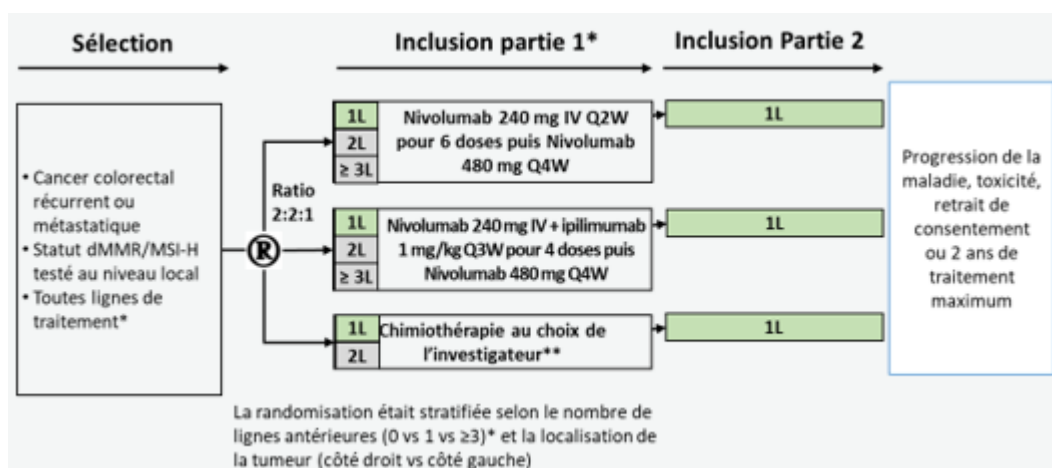


Figure 1 : Schéma de l'étude Checkmate 8HW

Objectif principal de l'étude

Cette étude avait un double objectif principal :

- comparer l'efficacité de l'association nivolumab + ipilimumab par rapport au nivolumab en monothérapie sur le critère principal de survie sans progression (SSP) évaluée par un CRI, quelle que soit la ligne de traitement.
- comparer l'efficacité de l'association nivolumab + ipilimumab par rapport à une chimiothérapie +/- en association au bévécizumab ou cetuximab (au choix de l'investigateur) sur le

critère principal de survie sans progression (SSP) évaluée par un CRI, en 1^{ère} ligne de traitement.

Traitements reçus

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

- **Groupe nivolumab** : nivolumab 240 mg administré en perfusion IV de 30 minutes toutes les 2 semaines pour un total de 6 doses, puis nivolumab 480 mg administré en perfusion IV de 30 minutes toutes les 4 semaines.
- **Groupe nivolumab + ipilimumab** : nivolumab 240 mg administré en perfusion IV de 30 minutes suivi par ipilimumab 1mg/kg administré en perfusion IV de 30 minutes, toutes les 3 semaines pour 4 doses, puis nivolumab 480 mg administré en perfusion IV de 30 minutes toutes les 4 semaines.
- **Groupe chimiothérapie** : chimiothérapie au choix de l'investigateur : protocole FOLFOX ou protocole FOLFIRI +/- en association au bévacizumab ou cetuximab.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : le nombre de lignes antérieures (0, ou 1, ou ≥ 2)¹² et la localisation de la tumeur (côté droit versus côté gauche).

Les traitements étaient administrés pour une durée maximale de 2 ans ou jusqu'à notamment la survenue d'un événement indésirable, ou la progression de la maladie.

Un switch était autorisé du groupe chimiothérapie vers le groupe nivolumab + ipilimumab. A noter qu'à la date d'extraction de la base du 12/10/2023, un total de 45/101 (44,6%) patients initialement randomisés dans le groupe chimiothérapie ont réalisé un *switch* pour recevoir nivolumab + ipilimumab.

Caractéristiques des patients de l'étude (en 1^{ère} ligne de traitement)

Dans les groupes nivolumab + ipilimumab et chimiothérapie les patients étaient majoritairement des femmes (53,0% et 55,4%), de type caucasien (87,1% et 84,2%), avec un âge médian de 62 et 65 ans. Le pourcentage de patients ayant moins de 65 ans était plus élevé dans le groupe nivolumab + ipilimumab (57,9%) que dans le groupe chimiothérapie (45,5%).

A l'inclusion, tous les patients étaient exclusivement au stade IV (métastatique) de la maladie. A noter, un pourcentage plus élevé de patients avec un statut PDL1 $\geq 1\%$ dans le groupe nivolumab + ipilimumab (21,3%) par rapport au groupe chimiothérapie (11,9%). Dans le groupe nivolumab + ipilimumab, le statut du score de performance ECOG était de 0 (55%) et 1 (45%) ; la localisation de la tumeur était du côté droit ou du côté gauche respectivement pour 68% et 32% des patients respectivement.

Les antécédents de traitements étaient similaires entre les groupes de traitement : 86,1% des patients du groupe nivolumab + ipilimumab et 83,2 % du groupe chimiothérapie ont eu une chirurgie antérieurement pour leur cancer, 7,9% dans les deux groupes ont reçu une radiothérapie, 33,2% des patients du groupe nivolumab + ipilimumab et 31,7% du groupe chimiothérapie ont déjà reçu un traitement systémique (presque exclusivement dans le cadre d'un traitement adjuvant/néoadjuvant et avec 1 seule ligne de traitement dans 91-92% des cas).

¹² Pas de stratification sur le nombre de lignes antérieures dans la partie 2 de l'inclusion

Tableau 3 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (population randomisée) - Etude CheckMate 8HW

	Nivolumab + Ipilimumab N = 202	Chimiothérapie N = 101
Age, années		
Médiane (min-max)	62 (21-86)	65 (26-87)
<65 ans, n (%)	117 (57,9)	46 (45,5)
≥65 ans, n (%)	85 (42,1)	55 (54,5)
<75 ans, n (%)	165 (81,7)	85 (84,2)
≥75 ans, n (%)	37 (18,3)	16 (15,8)
Sexe, n (%)		
Homme	95 (47,0)	45 (44,6)
Femme	107 (53,0)	56 (55,4)
Type, n (%)		
Caucasien	176 (87,1)	85 (84,2)
Africain ou afro-américain	2 (1,0)	2 (2,0)
Asiatique	19 (9,4)	13 (12,9)
Autre	5 (2,5)	1 (1,0)
Score ECOG, n (%)		
0	111 (55,0)	52 (51,5)
1	91 (45,0)	49 (48,5)
Stade de la maladie à l'entrée de l'étude, n (%)		
Stade IVA	80 (39,6)	43 (42,6)
Stade IVB	60 (29,7)	27 (26,7)
Stade IVC	62 (30,7)	31 (30,7)
Localisation de la tumeur, n (%)		
Cæcum	19 (9,4)	15 (14,9)
Colon ascendant/angle colique droit	89 (44,1)	40 (39,6)
Colon transverse	29 (14,4)	13 (12,9)
Colon descendant/angle colique gauche	25 (12,4)	9 (8,9)
Colon sigmoïde	15 (7,4)	13 (12,9)
Rectum/jonction rectosigmoïde	24 (11,9)	11 (10,9)
Inconnue	1 (0,5)	0 (0,0)
Latéralité de la localisation, n (%)		
Gauche	64 (31,7)	33 (32,7)
Droite	138 (68,3)	68 (67,3)
Ancienneté du diagnostic initial, n (%)		
< 1 an	117 (57,9)	64 (63,4)
≥1 et <3 ans	58 (28,7)	24 (23,8)
≥3	27 (13,4)	12 (11,9)

Non rapporté	0 (0,0)	1 (1,0)
Statut PD-L1, n (%)		
≥1%	43 (21,3)	12 (11,9)
<1%	145 (71,8)	80 (79,2)
Non évaluable/indéterminé	3 (1,5)	0 (0,0)
Non disponible	11 (5,4)	9 (8,9)
MSI-H et/ou dMMR selon l'évaluation centrale, n (%)		
MSI-H et/ou dMMR	171 (84,7)	84 (83,2)
MSS et pMMR	21 (10,4)	12 (11,9)
Autre	10 (5,0)	5 (5,0)
Traitement antérieur, n (%)		
Patients ayant déjà reçu un traitement antérieur	198 (98,0)	95 (94,1)
Patients ayant déjà reçu un traitement systémique antérieur	67 (33,2)	32 (31,7)
Patients ayant déjà reçu un traitement adjuvant/néoadjuvant	64 (31,7)	31 (30,7)
Nombre de traitement systémique anticancéreux reçu, n (%)		
1	62 (92,5)	29 (90,6)
≥2	5 (7,5)	3 (9,4)
Type de traitement systémique anticancéreux antérieur reçu, n (%)		
Adjuvant	58 (86,6)	27 (84,4)
Métastatique	2 (3,0)	2 (6,3)
Néoadjuvant	7 (10,4)	5 (15,6)
Maintenance	2 (3,0)	0
Délai entre l'arrêt du traitement adjuvant/néoadjuvant et l'initiation du traitement de l'étude, n (%)		
<6 mois	6 (9,4)	2 (6,5)
6 et 12 mois	22 (34,4)	9 (29,0)
≥12 mois	35 (54,7)	17 (54,8)
Non rapporté	1 (1,6)	3 (9,7)
Traitement chirurgical antérieur, n (%)		
Oui	174 (86,1)	84 (83,2)
Non	28 (13,9)	17 (16,8)
Radiothérapie antérieure, n (%)		
Oui	16 (7,9)	8 (7,9)
Non	186 (92,1)	93 (92,1)

Source : rapport de l'étude clinique à la date d'extraction de base du 12/10/2023

Population d'analyse

Les analyses d'efficacité du rapport d'étude clinique fourni, ont été réalisées dans le sous-groupe des patients randomisés **ayant reçu le traitement en 1^{ère} ligne ET ayant une confirmation centralisée**

du statut dMMR/MSI-H de leur tumeur (**population dMMR/MSI-H confirmée= population AMM**), soit :

- n= 171/202 dans le groupe nivolumab + ipilimumab
- n=84/101 dans le groupe chimiothérapie ± thérapie ciblée

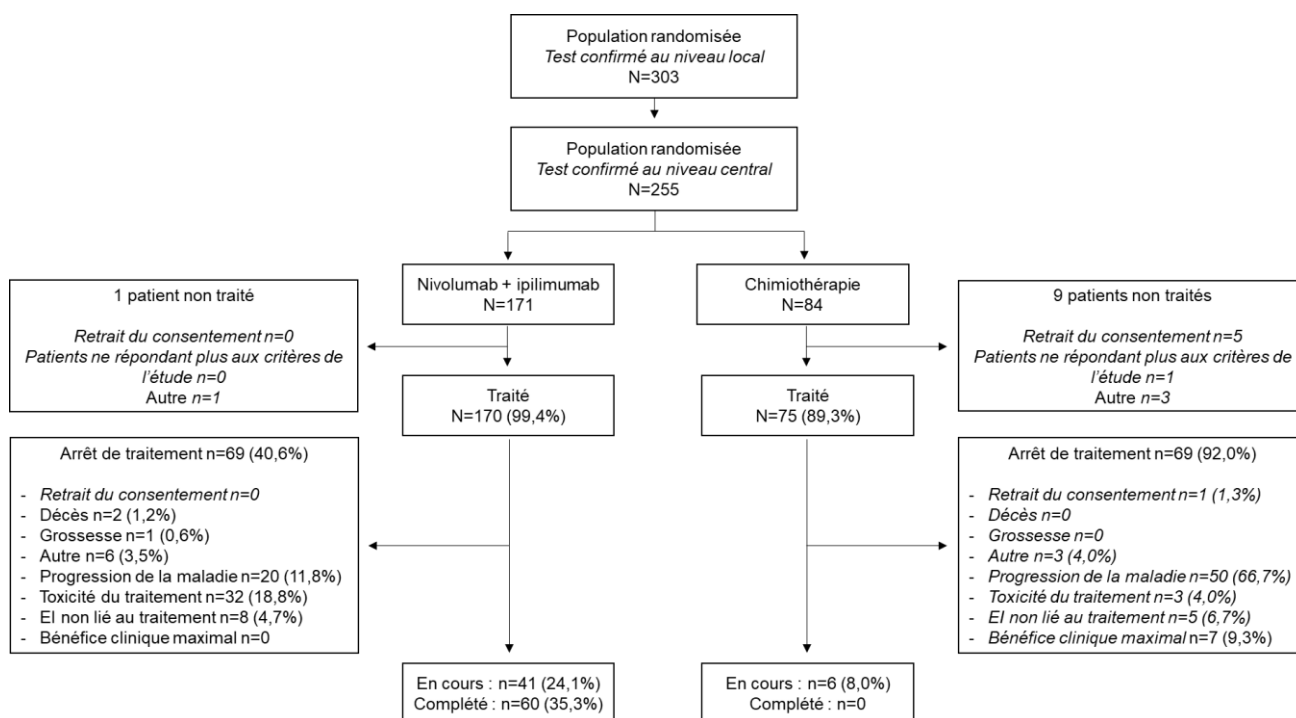


Figure 2 : Flow chart des patients à l'extraction de base du 12/10/2023 - Etude Checkmate 8HW

Critères de jugement

➔ Critères de jugement principaux (population dMMR/MSI-H confirmée) :

- **Survie sans progression (SSP) évaluée par un CRI, nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab, quelle que soit la ligne de traitement** : définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie, évaluée par le comité de revue indépendant (BICR) selon les critères RECIST version 1.1, ou du décès du patient (toutes causes confondues).
- **Survie sans progression (SSP) évaluée par un CRI, nivolumab + ipilimumab vs. chimiothérapie, en 1L** : définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie, évaluée par le comité de revue indépendant (BICR) selon les critères RECIST version 1.1, ou du décès du patient (toutes causes confondues).

➔ Critères de jugement secondaires hiérarchisés (population dMMR/MSI-H confirmée) :

- **Survie sans progression (SSP) évaluée par un CRI, nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab, en 1L**
- **Taux de réponse globale (TRG)**, défini comme la proportion de patients obtenant une réponse complète ou partielle mesurée par le BICR selon les critères RECIST 1.1 chez les patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur.
 - Comparaison des groupes nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab en monothérapie quelle que soit la ligne de traitement ;

- Comparaison des groupes nivolumab + ipilimumab vs. chimiothérapie (au choix de l'investigateur) en 1^{ère} ligne de traitement ;
- Comparaison des groupes nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab en monothérapie en 1^{ère} ligne de traitement.
- **Survie globale (SG)**, définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues) chez les patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur.
 - Comparaison des groupes nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab en monothérapie quelle que soit la ligne de traitement ;
 - Comparaison des groupes nivolumab + ipilimumab vs. chimiothérapie (au choix de l'investigateur) en 1^{ère} ligne de traitement ;
 - Comparaison des groupes nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab en monothérapie en 1^{ère} ligne de traitement.

Résultats

A la date de cut-off du 12 octobre 2023 : les analyses disponibles et détaillées ci-dessous ont été menées au cut-off du 12 octobre 2023 avec un suivi médian de 31,57 mois, sur la population en 1^{ère} ligne de traitement faisant l'objet de la présente demande : les résultats portaient sur seulement un des deux critères de jugement principaux (SSP comparant nivolumab + ipilimumab **vs. Chimiothérapie, en 1^{ère} ligne de traitement**).

➔ Résultats sur les critères de jugement principaux (population dMMR/MSI-H confirmée) :

- **SSP évaluée par CRI pour nivolumab + ipilimumab vs. chimiothérapie, en 1L**

A cette date, un total de 100 événements de SSP a été observé (106 attendus) : 48 (28,1%) dans le groupe nivolumab + ipilimumab et 52 (61,9%) dans le groupe chimiothérapie. La supériorité de l'association nivolumab + ipilimumab a été démontrée par rapport à la chimiothérapie sur la survie sans progression (HR=0,21 IC95% [0,14 ; 0,32] ; p<0,0001). La médiane de SSP n'a pas été atteinte dans le groupe nivolumab + ipilimumab (IC95% [38,44 ; NA]) et a été de 5,8 mois (IC95% [4,37 ; 7,79]) dans le groupe chimiothérapie. Cette analyse a été considérée comme l'analyse principale de ce critère.

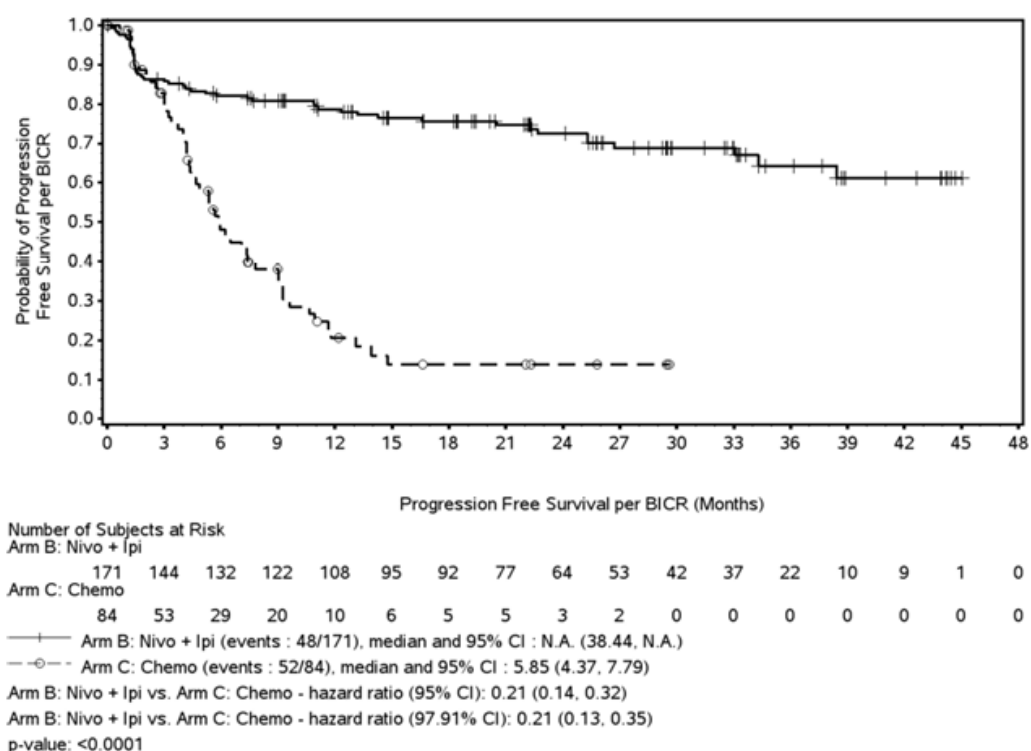


Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier sur le critère de jugement principal de SSP à la date de cut-off du 12/10/2023-nivolumab vs. chimiothérapie en 1L chez les patients dMMR/MSI-H confirmée - Etude CheckMate 8HW

A noter que les principaux événements observés ont été les progressions et que la cause principale de censure a été le changement de traitement pour 10/123 (8%) des patients du groupe nivolumab + ipilimumab et 15/32 (47%) des patients du groupe chimiothérapie, ce qui a pu introduire potentiellement une censure informative différentielle.

Tableau 4 : Résultats sur un des deux critères principaux de SSP à la date du cut-off du 12/10/23-Etude CheckMate 8HW

	Nivolumab + ipilimumab (n=171)	Chimiothérapie (n=84)
Nombre d'événements, n (%)	48 (28,1)	52 (61,9)
- Nombre de progressions n (%)	39 (22,8)	45 (53,6)
- Nombre de décès n (%)	9 (5,3)	7 (8,3)
HR [IC95%] / HR [IC97,91%]	0,21 [0,14 ; 0,32] / 0,21 [0,13 ; 0,35]	
p	< 0,0001	
Médiane de SSP, mois [IC95%]	NA [38,44 ; NA]	5,85 [4,37 ; 7,79]
Nombre de patients censurés, n (%)	123 (71,9)	32 (38,1)
- N'ayant pas d'évaluation de la tumeur à l'initiation	3 (1,8)	2 (2,4)
- N'ayant pas d'évaluation de la tumeur après l'initiation et sans événement/décès	0	6 (7,1)
- Ayant reçu un autre traitement anticancéreux	10 (5,8)	15 (17,9)
- En cours de traitement	41 (24,0)	4 (4,8)
- En cours de suivi	68 (39,8)	4 (4,8)
- Sortie d'étude (perdu de vue/ retrait)	1 (0,6)	1 (1,2)

- **SSP évaluée par CRI pour nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab, quelle que soit la ligne de traitement.**

A la date de ce cut-off du 12 octobre 2023, **ce critère n'a pas été testé** dans la mesure où le nombre d'événements requis n'a pas été atteint.

→ **Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (population dMMR/MSI-H confirmée) :**

A la date de ce cut-off du 12 octobre 2023, **aucun résultat n'était disponible sur ces critères de jugement.**

A la date du cut-off du 28/08/2024, des analyses réalisées à ce nouveau cut-off ont été fournies évaluant :

- **le second critère d'évaluation principal : la survie sans progression (SSP) avec l'association nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab, quelle que soit la ligne de traitement** ont également été fournies par le laboratoire (HR = 0,62 [0,48 ; 0,81]). Ces résultats¹³ ne seront pas détaillés dans la mesure où la population n'a pas été analysée exclusivement en 1^{ère} ligne (indication AMM faisant l'objet de la demande).
- **une analyse de suivi à plus long terme** (suivi médian de 42 mois) dans la population de patients en 1^{ère} ligne comparant l'association nivolumab + ipilimumab par rapport à la chimiothérapie sur la survie sans progression est également disponible et rapporte un résultat cohérent avec le résultat de l'analyse principale (cut-off du 12 octobre 2023) : HR=0,21 IC_{95%} [0,14-0,31].

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans des analyses exploratoires à l'aide de différents questionnaires : EORTC QLQ-C30 et QLQ-CR29, EQ-5D-3L. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, et du caractère ouvert de l'étude, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Autres données : Comparaison indirecte (non publiée)

Le laboratoire a fourni le rapport d'étude d'une comparaison indirecte dont l'objectif était de comparer l'efficacité du nivolumab + ipilimumab au pembrolizumab (autre immunothérapie en monothérapie avec AMM) chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique dMMR/MSI-H, en première ligne de traitement.

Il s'agit d'une méta-analyse en réseau (NMA) précédée d'une revue systématique de la littérature.

Au final, le réseau ne comprend que l'étude CheckMate 8HW (présentée dans cet avis) et l'étude KEYNOTE-177 (présentée dans l'avis CT de KEYTRUDA du 2 juin 2021) ayant comparé le pembrolizumab à une chimiothérapie ± thérapie ciblée. Ces deux études ont pour comparateur commun la chimiothérapie ± thérapie ciblée.

Une analyse Bayésienne par modèle linéaire généralisé des log HR, avec un modèle à effets fixes ainsi qu'une approche de Bucher est appliquée pour comparer l'effet de chaque traitement.

¹³ Thierry André, Elena Elez, Heinz-Josef Lenz, Lars Henrik Jensen et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW) a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2025; 405: 383–95

Cette comparaison indirecte est cependant entachée de plusieurs biais méthodologiques :

- l'hypothèse d'absence d'hétérogénéité ne peut être confortée par les données : on note des différences notables entre les deux études qui peuvent être sources d'hétérogénéités potentielles notamment sur les règles de censures de la survie sans progression (date de chirurgie intercurrente vs. tout autre traitement dont les switches ou en cas de scanner manquant), la durée de suivi (32 mois vs. 22 mois), et la médiane de SSP du bras contrôle dans les deux études (8,2 mois vs. 5,8 mois). On observe également des différences sur certaines caractéristiques des malades inclus sur les traitements antérieurs (73% vs. 69% non traités), la forme de la maladie (récidivante dans 50% vs. 56%), l'existence d'un syndrome de lynch (21% vs. 13%) et les sites ayant inclus les malades. Enfin, des données sont manquantes pour s'assurer de la distribution homogène entre groupes notamment pour l'expression PD-L1 et la nature des traitements adjuvants/néoadjuvants antérieurs ;
- l'hypothèse de cohérence entre effets directs et indirects est non vérifiable sur ce réseau constitué de seulement deux essais ;
- aucune garantie que les modificateurs d'effet aient été équilibrés entre les essais (notamment, pour l'expression PD-L1), hypothèse nécessaire à la validité de cette comparaison indirecte ;
- il n'y pas eu de mise en perspective par rapport aux effets indésirables observés pour les traitements considérés et de comparaison sur la survie globale (le seul critère de jugement retenu était la survie sans progression) ;

En conclusion, ces résultats ne permettent pas de tirer de conclusion formelle et de hiérarchiser ces deux traitements (nivolumab/ipilimumab et pembrolizumab) en première ligne du cancer colorectal métastatique dMMR/MSI-H.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Tolérance de l'étude

Seul le profil de tolérance de la population de patients traités en 1^{ère} ligne dans les groupes nivolumab + ipilimumab (n=200) et chimiothérapie (n=88) est disponible.

A la date du cut-off du 12/10/2023, les trois événements indésirables (EI) les plus fréquents (fréquence $\geq 20\%$) ont été :

- groupe nivolumab + ipilimumab : la diarrhée (33,5%), le prurit (27,0 %), l'asthénie (22,0 %).
- groupe chimiothérapie : la diarrhée (56,8 %), les nausées (48,9 %) et l'asthénie (39,8 %)

Événements indésirables (EI) graves

Les EI graves ont été de 45,5% dans le groupe nivolumab + ipilimumab et 51,1% dans le groupe chimiothérapie.

Événements indésirables (EI) de grades 3-4

Au total, 48,0% des patients ont eu un événement indésirable (EI) de grades 3-4 dans le groupe nivolumab + ipilimumab et 67,0% dans le groupe chimiothérapie.

- groupe nivolumab + ipilimumab les plus fréquents ont été : les douleurs abdominales (3,5%), l'anémie (3,5%), l'augmentation de la lipase et l'insuffisance surrénalienne (3,0% chaque),

- groupe chimiothérapie les plus fréquents ont été : la neutropénie (10,2 %), la diminution du nombre de neutrophiles (6,8 %), l'hypertension artérielle (6,8 %) et l'asthénie (5,7 %).

Événements indésirables (EI) ayant conduit à l'arrêt du traitement

Un EI ayant entraîné l'interruption totale du traitement a été rapporté chez 20,0% des patients dans le groupe nivolumab + ipilimumab et 39,8% dans le groupe chimiothérapie.

Événements indésirables (EI) ayant conduit au décès

Deux EI conduisant au décès ont été rapportés dans le groupe nivolumab + ipilimumab (pneumopathie inflammatoire et myocardite) et un décès dans le groupe chimiothérapie (myocardite aigüe). Ce décès du groupe chimiothérapie est survenu **après le switch** dans le groupe nivolumab + ipilimumab et a été considéré comme lié à ce traitement.

Événements indésirables (EI) immunomédiés

- groupe nivolumab + ipilimumab : hypothyroïdie/thyroïdite (17%), insuffisance surrénalienne (10,5%), hyperthyroïdie (9,0%).
- groupe chimiothérapie : la diarrhée/colite, hypersensibilité/réaction à la perfusion, hypothyroïdie/thyroïdite, et hyperthyroïdie (1,1% chaque).

A plus long terme, au nouveau cut-off du 28/08/2024 le profil de tolérance observé des deux produits était similaire.

3.3.2 PGR

Le résumé des risques du PGR d'OPDIVO (nivolumab) (version 40.2) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Effets indésirables d'origine immunologique (incluant pneumopathie inflammatoire, colite, hépatite, néphrite et dysfonction rénale, endocrinopathie, effets 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 parmi les activités additionnelles de pharmacovigilance (CA209816, CA20976K, CA20977T)

Le résumé des risques du PGR de YERVOY (ipilimumab) (version 44.2) est présenté dans le tableau ci-dessous :

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

Un registre est inclus dans le cadre du PGR dans le mélanome.

Un plan de mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) est prévu pour ces deux produits OPDIVO et YERVOY¹⁴.

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

Dans l'indication évaluée, selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt, l'étude CheckMate 8HW de phase III randomisée, en ouvert menée chez des patients atteints d'un cancer colorectal (CRC) récurrent ou métastatique présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) est toujours en cours.

Les données concernant l'association d'OPDIVO (nivolumab) & YERVOY (ipilimumab) vs. nivolumab (en monothérapie) en 1ère ligne de traitement et celles de survie globale sont prévues Q4 2025.

4. Discussion

Au total lors d'une analyse intermédiaire prévue au protocole (cut-off du 12 octobre 2023), l'association d'OPDIVO (nivolumab) & YERVOY (ipilimumab) a démontré sa supériorité **par rapport à la chimiothérapie (au choix de l'investigateur) en 1ère ligne de traitement** dans une étude de phase III randomisée, en ouvert (étude CheckMate 8HW) conduite chez des patients atteints d'un cancer colorectal (CRC) récurrent ou métastatique présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), **sur la survie sans progression évaluée par un CRI (HR=0,21 IC97,91% [0,13 ; 0,35] ; p<0,0001)**. La médiane de SSP n'a pas été atteinte dans le groupe nivolumab + ipilimumab (IC95% [38,44 ; NA]) et a été de 5,85 mois (IC95% [4,37 ; 7,79]) dans le groupe chimiothérapie.

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

- l'étude CheckMate 8HW a été réalisée en ouvert ; néanmoins la survie sans progression (SSP) a été évaluée par un comité de revue indépendant (critère de jugement principal) ;

¹⁴ Liste des MARR en cours consultable sur le site internet de l'ANSM. [Mesures additionnelles de réduction du risque \(MARR\) - ANSM](#)

- l'étude CheckMate 8HW a fait l'objet de nombreux amendements en cours d'inclusion et tardivement au cours de l'étude dont notamment l'amendement n°4 du 17/07/2020 pour augmenter le nombre de participants en 1^{ère} ligne, et l'ajout du deuxième critère de jugement principal sur la SSP comparant nivolumab + ipilimumab par rapport à la chimiothérapie, chez les patients en 1^{ère} ligne et l'amendement n°10 du 01/07/2024 qui a ajouté une analyse intermédiaire de la SSP entre l'association et OPDIVO (nivolumab) en monothérapie toutes lignes confondues avec un changement de dates pour des analyses de survie globale (critère secondaire) ;
- si le comparateur de l'étude était pertinent à l'initiation de l'étude il n'est plus optimal à ce jour car le traitement de référence est actuellement la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) dont l'AMM a été obtenue en janvier 2021. Cette étude ne permet donc pas de positionner l'association OPDIVO (nivolumab) & YERVOY (ipilimumab) par rapport à KEYTRUDA (pembrolizumab), seul traitement ayant actuellement l'indication AMM et recommandé chez les patients atteints d'un cancer colorectal (CRC) métastatique présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ;
- cette étude ne permet pas de connaître formellement à ce jour l'apport de YERVOY (ipilimumab) dans l'association OPDIVO (nivolumab) YERVOY (ipilimumab) par rapport à OPDIVO (nivolumab) en monothérapie, en 1^{ère} ligne (résultats non disponibles et attendus pour Q4 2025) ;
- la population d'analyse principale correspond à un sous-groupe de patients de la population ITT qui inclut uniquement les patients avec confirmation centralisée de la mutation du statut MSI-H/dMMR (représentant 84,7% de la population ITT dans le groupe nivolumab + ipilimumab et 83,2% de la population ITT dans le groupe nivolumab), ce qui a pu introduire un biais de confusion. A noter que dans la population incluse de l'étude, on observe un pourcentage plus élevé de patients avec un statut PDL1 $\geq 1\%$ dans le groupe nivolumab + ipilimumab (21,3%) par rapport au groupe chimiothérapie (11,9%) ;
- tous les patients inclus (comme pour l'étude KEYNOTE-177) étaient à un stade métastatique de la maladie. Pour autant, l'AMM a été extrapolée aux patients atteints de maladie non résécable, sans données spécifiques pour ces patients (cf. EPAR¹⁵) ;
- une discordance (14%) entre les résultats des tests (dMMR)/(MSI-H) locaux et centraux ;
- aucun résultat sur la survie globale n'est actuellement disponible (étude toujours en cours) ;
- de la transposabilité incertaine des résultats de l'étude CheckMate 8HW, obtenus avec une posologie de 480 mg toutes les 4 semaines du nivolumab pendant 30 minutes durant la phase de monothérapie, l'autre posologie étant également validée par l'AMM : 240 mg toutes les deux semaines pendant 30 minutes, compte-tenu de l'absence de donnée clinique spécifique à cette posologie ;
- la qualité de vie était un critère exploratoire, et l'étude ayant été réalisée en ouvert, aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur l'évaluation de ce critère ;
- le profil de tolérance de l'association OPDIVO (nivolumab) YERVOY (ipilimumab) par rapport à la chimiothérapie seule est acceptable avec une fréquence globalement moindre par rapport à la chimiothérapie (EI de grade 3 et EIG) mais marqué par des effets indésirables immunomédiés (notés comme risques importants identifiés dans le PGR).

¹⁵ EPAR (EMA/H/C/xxxx/WS/2672) disponible sur le site de l'EMA : [Yervoy, INN-ipilimumab; Opdivo, INN-nivolumab](#)

Enfin, la comparaison indirecte fournie pour comparer l'efficacité de l'association OPDIVO (nivolumab) YERVOY (ipilimumab) à celle du pembrolizumab en monothérapie, présente de nombreux biais méthodologiques ne permettant pas de tirer de conclusion formelle de ses résultats.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de l'association OPDIVO (nivolumab) YERVOY (ipilimumab) sur la morbidité sans impact supplémentaire démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Dans le cancer colorectal métastatique, chez les patients résécables d'emblée, une chirurgie métastatique à visée curative est recommandée, accompagnée d'une chimiothérapie péri-opératoire (pré et post-opératoire).

Chez les patients non résécables d'emblée, l'utilisation d'une chimiothérapie en association à des thérapies ciblées, est recommandée en première ligne (sauf en cas de contre-indication : défaillance d'organe, score ECOG dégradé, insuffisance cardiaque).

Certaines tumeurs (environ 15% des cas de cancer colorectaux) peuvent présenter une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR). Depuis 2021, KEYTRUDA (pembrolizumab) est le traitement recommandé pour ces patients en 1ère ligne de traitement, avec une démonstration de supériorité notamment en survie sans progression par rapport à la chimiothérapie ± thérapies ciblées et sans démonstration sur la survie globale.

→ Dans le périmètre du remboursement :

L'association OPDIVO (nivolumab) YERVOY (ipilimumab) est une option de traitement de première ligne chez les patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR).

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

En l'absence de données cliniques spécifiques chez les patients non métastatiques (non inclus dans l'étude CheckMate 8HW) la commission de la Transparence n'a pas recommandé l'utilisation de cette association.

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) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- Le cancer colorectal métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important chez les patients non résécables d'emblée.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- L'association OPDIVO (nivolumab) YERVOY (ipilimumab) est un traitement de première ligne chez les patients atteints d'un cancer colorectal **métastatique** et non résécable d'emblée avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu d'une démonstration sur la survie sans progression versus la chimiothérapie ± thérapie ciblée mais sans démonstration formelle de l'ajout de l'ipilimumab dans le cadre de l'association avec le nivolumab en première ligne de traitement exclusivement, et de l'absence d'impact supplémentaire démontré en termes de survie globale et de qualité de vie,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins,

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu de l'association OPDIVO (nivolumab) YERVOY (ipilimumab) est :

- important uniquement en traitement de première ligne chez des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CRC) métastatique et non résécables d'emblée avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H),
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.

La Commission donne un avis :

- **favorable à l'inscription de OPDIVO (nivolumab) YERVOY (ipilimumab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés uniquement dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) non résécables d'emblée et aux posologies de l'AMM,**
- **défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations de l'AMM.**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

→ Dans le périmètre du remboursement

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de OPDIVO YERVOY (nivolumab/ipilimumab) par rapport à une chimiothérapie standard ± thérapie ciblée, en termes de survie sans progression en première ligne de traitement : (HR=0,21 IC_{97,91%} [0,13 ; 0,35] ; p<0,0001) dans une étude de phase III, randomisée, et avec de multiples amendements substantiels réalisés en cours d'étude ;
- de l'absence de données disponibles sur la survie globale et l'apport de YERVOY (ipilimumab) à OPDIVO (nivolumab) par rapport à OPDIVO (nivolumab) en monothérapie en termes de survie sans progression en première ligne de traitement exclusivement ;
- de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;
- d'un profil de tolérance marqué par une fréquence moindre d'événements indésirables de grades 3-4 et d'événements indésirables graves, avec néanmoins une fréquence plus importante d'événements indésirables immunomédiés (identifiés comme risques importants dans le PGR) ;

la Commission considère que l'association d'OPDIVO (nivolumab) & YERVOY (ipilimumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) **par rapport à la chimiothérapie ± thérapie ciblée** dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) non résécables d'emblée

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

Sans objet.

5.5 Population cible

→ Dans le périmètre du remboursement

La population cible de l'association OPDIVO YERVOY dans l'indication concernée par cette demande correspond à l'ensemble des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique non résécable avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR).

Selon l'INCa (registres des cancers du réseau Francim), le nombre de nouveaux cas de cancer colorectal en France a été estimé à 47 582 en 2023⁵.

La proportion de patients ayant des métastases dès le diagnostic est estimé à 25%, soit 11 896 patients¹⁶. Parmi les patients non métastatiques d'emblée, 50% développeront des métastases, soit 17 844 patients¹⁷.

Ainsi, le cancer colorectal métastatique concernerait environ 30 000 patients par an.

¹⁶ HAS. Avis CT du 02/06/2021 concernant l'extension d'indication de KEYTRUDA dans le cancer colorectal métastatique.

¹⁷ Van Cutsem E et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. Ann Oncol 2014

Parmi les patients présentant un cancer colorectal métastatique, la proportion de patients avec une tumeur non résécable est estimée à environ 80%, soit 24 000 patients.

La proportion de patients, atteints d'un cancer colorectal métastatique avec un statut MSI-H/dMMR est estimée à 5%, soit 1 200 patients.

La population cible de l'association OPDIVO YERVOY est estimée à environ 1 200 patients par an.

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

Sans objet.

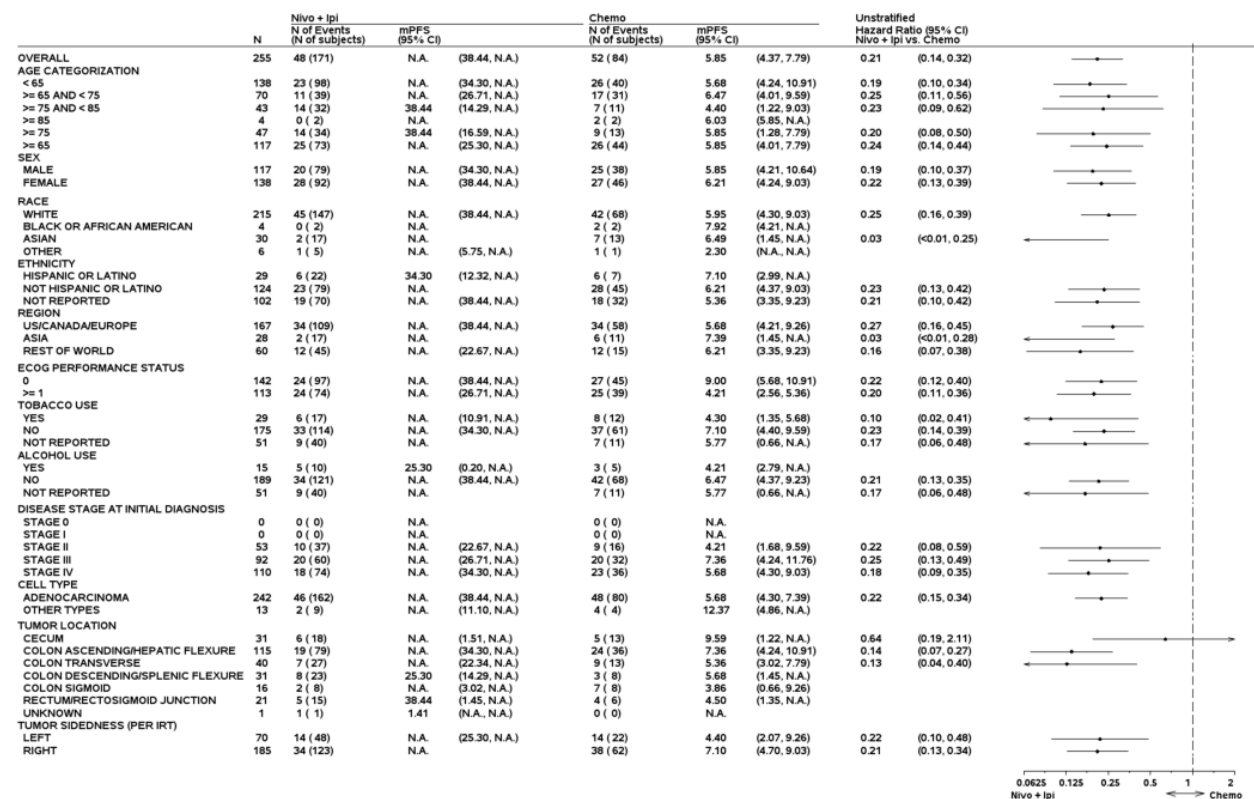
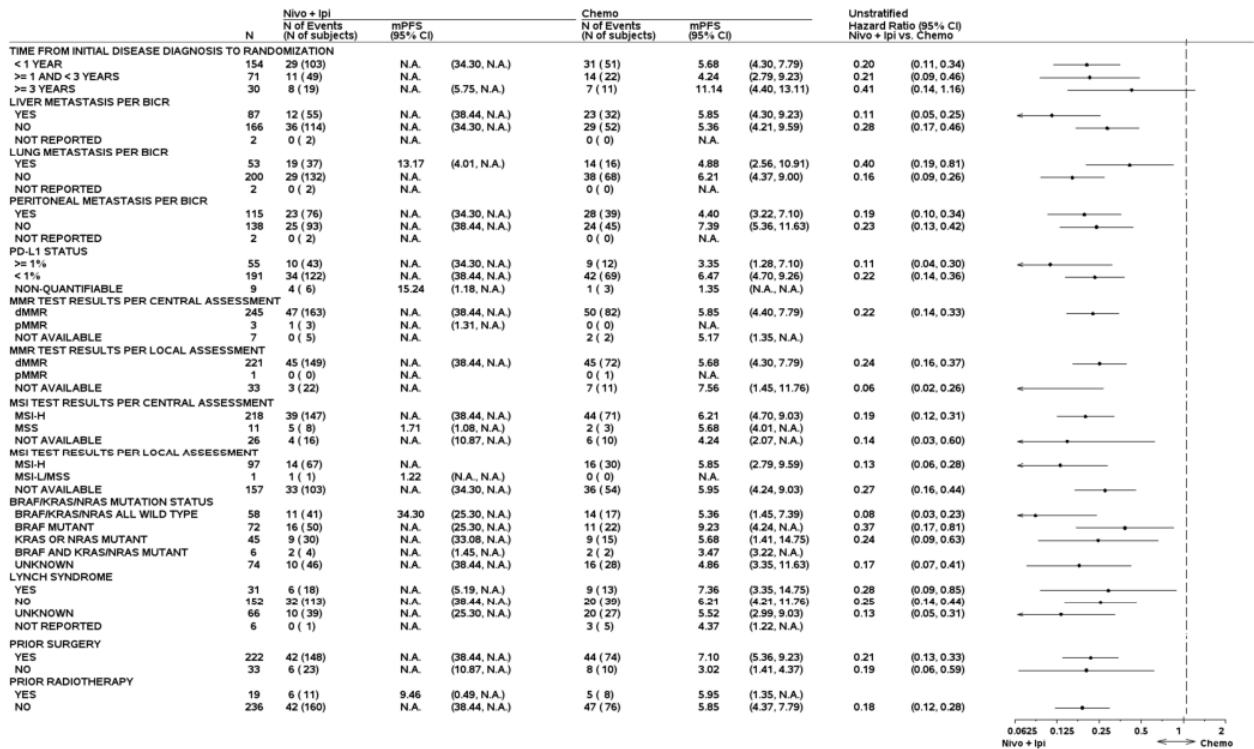
5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de survie (en première ligne exclusivement : survie sans progression de OPDIVO YERVOY vs. OPDIVO et survie globale) de l'étude en cours CheckMate 8HW (résultats attendus pour Q4 2025).

La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 1 an à compter de la date de cet avis.

6. Annexes

Analyses en sous-groupes préspecifiées sur la SSP patients en 1L et confirmé MSI-H/dMMR- nivo + Ipi vs. Chimio-thérapie



OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml, 24 septembre 2025
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr