omedit ILE DE FRANCE
JUSTE PRESCRIPTION
Ile-de-France

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale
NIVOLUMAB
Nom commercial
OPDIVO®

OMEDIT IDF 2023
Version : 67
Création : Octobre 2015
Révision : Octobre 2023

Recommandations/gestion des toxicités

►**Recommandations ESMO (05/2017) pour la gestion de la toxicité des immunothérapies (diagnostic, traitement et suivi)**.
►**Recommandations NCCN (03/2020) pour la gestion de la toxicité immunomédiée des immunothérapies**.
►**Recommandations ESMO (11/2020) pour la prévention et la gestion des toxicités dermatologiques liées aux anticancéreux**.

INDICATIONS AMM
RCP Opdivo® (EPAR/EMA) Rév. 55 du 08/09/2023

- **Mélanome avancé** (non résécable ou métastatique) de l'adulte, **en monothérapie**

AMM européenne	■ 19/06/2015
Avis de la HAS	■ 13/01/2016 (fl. 4 ml, 10 ml) ; 05/12/2018 (nouvelle posologie à dose fixe) ; 12/12/2018 (fl. 24 ml) ; 23/03/2022 (fl. 12 ml)
Avis d'efficience	■ 13/01/2016
Agrément aux collectivités	■ JO 27/12/2016 (fl. 4 ml, 10 ml) JO 30/04/2019 (fl. 24 ml) JO 04/08/2022 (fl. 12 ml)
Inscription liste en sus	■ JO 27/12/2016 (fl. 4 ml, 10 ml) JO 30/04/2019 (fl. 24 ml) JO 04/08/2022 (fl. 12 ml)

Résumé des avis HAS :
Avis du 13/01/2016 : **SMR important // ASMR modéré (niveau III)** dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des adultes atteints d'un mélanome avancé.

Avis du 05/12/2018 (nouvelle posologie à dose fixe) : La Commission prend acte de la modification de posologie qui **n'est pas de nature à modifier ses précédentes évaluations**. Elle **s'interroge néanmoins sur l'intérêt clinique de la modification de la posologie d'Opdivo®** qui repose sur une modélisation de la relation dose exposition dans le mélanome métastatique, le carcinome à cellules rénales et le cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde et non épidermoïde, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 240 mg de nivolumab dans les indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient.

Avis du 12/12/2018 et du 23/03/2022 (fl. 24 ml et 12 ml) : SMR important, ASMR V. Complément de gamme.

❖ **Stratégie thérapeutique** :
La prise en charge actuelle est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou non d'une mutation BRAF de la tumeur :
Absence de mutation BRAF: selon les recommandations de l'ESMO (Dummer et al. 2015) et du NCCN (NCCN 2015),
- **En 1ère ligne** : nivolumab (Opdivo®) et le pembrolizumab (Keytruda®) = option préférentielle.
- **En 2ème ligne** : ipilimumab (Yervoy®) = option thérapeutique bien qu'il n'existe pas de données sur l'efficacité des anti-CTL4 (ipilimumab), après évolution sous anti-PD1.

Mutation BRAF positive :
- **En 1ère ligne** : thérapie ciblée par inhibiteurs de BRAF : le vemurafenib (Zelboraf®) ou le dabrafenib (Tafinlar®). La place du nivolumab (Opdivo®) et du pembrolizumab (Keytruda®) en

alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue, notamment le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en 1ère ligne.

- **En 2ème ligne** : le nivolumab (Opdivo®) et le pembrolizumab (Keytruda®) sont recommandés. Enfin, les chimiothérapies classiques (dacarbazine, etc..) restent des alternatives en l'absence d'accès à un essai clinique ou aux nouvelles thérapies.

❖ **Pertinence scientifique**

► **INCA/** thésaurus pour la prise en charge des patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV (12/2017) :

- Traitement médical chez les patients BRAF sauvage :

En 1ère ligne : L'utilisation d'un **anti-PD1 est recommandée**. L'association **nivolumab+ipilimumab peut être proposée chez des patients en bon état général, porteurs de peu de comorbidités**. Il est important de disposer d'un **environnement médical permettant le traitement des complications**. Compte-tenu de la fréquence des effets secondaires de grade 3 ou 4, cette association ne doit être utilisée que par des **équipes entraînées** à l'utilisation de l'immunothérapie anticancéreuse et dans des centres disposant des ressources médicales indispensables à la gestion de ces effets indésirables (avis d'experts).

- Traitement médical chez les patients BRAF muté :

1ère ligne : Une association anti-BRAF et anti-MEK est recommandée. L'utilisation d'un anti-PD1 peut être proposée chez les **malades à évolution lente** et avec une **masse tumorale limitée** (avis d'experts). **L'association ipilimumab-nivolumab n'est pas recommandée** en raison de la toxicité potentielle sévère (avis d'experts).

2ème ligne : L'utilisation d'un **anti-PD1 est recommandée** (si non utilisé en 1ère ligne)

- Traitement médical chez les patients NRAS ou c-Kit mutés :

1ère ligne : L'utilisation d'un **anti-PD1 est recommandée**.

Conditions d'arrêt du traitement par immunothérapie (hors toxicité limitante) :

- En cas de progression modérée lors d'un bilan d'évaluation, il est conseillé de ne pas arrêter le traitement avant d'avoir documenté cette progression par une seconde imagerie, 2 à 3 mois plus tard (avis d'experts).
- En cas de réponse complète clinique et par imagerie confirmée à 6 mois, il est envisageable de discuter de l'arrêt de l'immunothérapie en RCP et avec le patient (avis d'experts).
- En cas de réponse partielle suivie d'une stabilisation prolongée au-delà de 6 mois, le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement doit être réévalué en vue de l'arrêt du traitement ou de la décision de proposer la destruction de la ou des cibles résiduelles (avis d'experts).

► Recommandation du collège de la HAS du 18/05/2016 « Prise en charge du mélanome par les nouvelles immunothérapies anti-PD1 Opdivo® et Keytruda® ».

► **Revue Cochrane** (Pasquali et al. 2018) évaluant l'efficacité (survie globale SG et survie sans progression SSP) et la tolérance des traitements systémiques dans le mélanome malin métastatique.

Principaux résultats en lien avec les anti-PD1 (voir article pour les résultats en lien avec les autres traitements systémiques) :

- Anti-PD1 *vs* chimiothérapie : les anti-PD1 améliorent de la SG (HR 0,42 $IC_{95\%}$ (0,37-0,48) ; **niveau de preuve =NP** élevé) et la SSP (HR 0,49 $IC_{95\%}$ (0,39-0,61) ; NP modéré), avec une moindre toxicité (RR 0,55 $IC_{95\%}$ (0,31-0,97) ; NP faible).
- Anti-PD1 *vs* anti-CTLA4 : les anti-PD1 sont associés à une meilleure SG (HR 0,63 $IC_{95\%}$ (0,60-0,66) ; NP élevé), une meilleure SSP (HR 0,54 $IC_{95\%}$ (0,50-0,60) ; NP élevé), et une moindre toxicité (RR 0,70 $IC_{95\%}$ (0,54-0,91) ; NP faible).

- Anti-CTLA4+ anti-PD1 *vs* anti-PD1 : la combinaison est associée à une meilleure SSP (HR 0,40 $IC_{95\%}$ (0,35-0,46) ; NP élevé), pas de différence significative observée en termes de toxicité (RR 1,57 $IC_{95\%}$ (0,85-2,92) ; NP faible).

Comparaison indirects :
En termes de SSP (NP modéré): combinaison de petites molécules (inhibiteurs de BRAF + anti-MEK, pour les patients exprimant une mutation BRAF) > anti-PD1 (HR 0,38 $IC_{95\%}$ (0,21-0,68)).
Les **anti-PD1** semblent être les traitements systémiques les **moins toxiques**.

► **Etude CheckMate-066 (CA209066)** (Robert et al. 2015) : Phase III, randomisée, en double aveugle / en 1ère ligne de traitement de patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique BRAF sauvage N=206, comparant le nivolumab à la dacarbazine.
Les résultats ont montré que le nivolumab **augmentait de manière significative la survie globale** des **patients naïfs de traitement** par rapport à la dacarbazine (RR : 0,42 ; IC 99,79 % : [0,25-0,73] ; p < 0,0001) : après 12 mois, le taux de survie des patients traités par nivolumab était de 73% contre 42 % dans le groupe dacarbazine.
► **Etude CheckMate-037 (CA209037)** (J. S. Weber et al. 2015) : Phase III, randomisée, en ouvert conduite auprès de 268 patients adultes ayant progressé sous ou après traitement par ipilimumab et, dans le cas de mutation BRAF V600 positif, ayant également progressé sous ou après traitement par inhibiteur de BRAF. Le comparateur était laissé au choix de l'investigateur (soit dacarbazine, soit carboplatine et paclitaxel). Les résultats ont montré que le nivolumab **améliorait le taux de réponse objective confirmée** *versus* chimiothérapie (31,7 % *vs* 10,6 % respectivement) chez les **patients prétraités**.
► **Recommandations ESMO dans le mélanome cutané** (08/2020).

- **Mélanome avancé** (non résécable ou métastatique) en monothérapie ou en association à l'ipilimumab, chez les **adolescents** ≥12 ans

AMM européenne	■ 31/05/2023
Avis de la HAS	■ NON
Agrément aux collectivités	■ NON
Inscription liste en sus	■ NON

Pertinence scientifique :
► Etude de phase 1/2 CA209070.

- **Mélanome avancé** (non résécable ou métastatique) de l'adulte, **en association à l'ipilimumab** (A). *La supériorité (en termes de PFS et de survie globale) de l'association à l'ipilimumab par rapport à la monothérapie n'a été observée que chez les patients avec un faible niveau d'expression de PD-L1.*

AMM européenne ■ 11/05/2016
Avis HAS/CT ■ 03/05/2017 (fl. 4 ml, 10 ml) ; 05/12/2018 (modification de la posologie à une dose fixe lors de la 2ème phase de traitement) ; 12/12/2018 (fl. 24 ml) ; 23/03/2022 (fl. 12 ml)

Agrément aux collectivités	■ JO 19/12/2017 (fl. 4 ml, 10 ml) JO 30/04/2019 (fl. 24 ml) JO 04/08/2022 (fl. 12 ml)	Uniquement en **L1** chez l'adulte avec un ECOG 0 ou 1 dont la tumeur est **B-RAF non muté**, ne présentant **pas de métastase cérébrale active** et avec une **administration dans des centres disposant d'une réanimation**
Inscription liste en sus	■ JO 19/12/2017 + rectificatif 01/02/2018 (fl. 4 ml, 10 ml) JO 30/04/2019 (fl. 24 ml) JO 04/08/2022 (fl. 12 ml)	

Résumé des avis HAS :
Avis du 03/05/2017 (modification de posologie) : **SMR important, ASMR V** uniquement en **1ère ligne** chez les patients **ECOG 0 ou 1** dont la tumeur **B-RAF est non mutée**, ne présentant **pas de métastase cérébrale active** et avec une administration dans des **centres disposant d'une réanimation médicale** polyvalente ou équivalent :

→ Gain en efficacité démontré par rapport à une monothérapie par ipilimumab

→ Augmentation de la toxicité (arrêt de traitement pour événement indésirable chez environ 1 patient sur 2) chez des patients sélectionnées (99,8% ayant un bon état général ou en état général conservé)

SMR insuffisant dans les autres cas pour une prise en charge par la solidarité nationale.

Avis du 05/12/2018 (nouvelle posologie à dose fixe) : La Commission prend acte de la modification de posologie qui **n'est pas de nature à modifier ses précédentes évaluations**. Elle **s'interroge néanmoins sur l'intérêt clinique de la modification de la posologie d'Opdivo®** qui repose sur une modélisation de la relation dose exposition dans le mélanome métastatique, le carcinome à cellules rénales et le cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde et non épidermoïde, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 240 mg de nivolumab dans les indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient.

Avis du 12/12/2018 et du 23/03/2022 (fl. 24 ml et 12 ml) : SMR important, ASMR V. Complément de gamme.

Pertinence scientifique :
► **INCA/** thésaurus pour la prise en charge des patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV (12/2017) :
- Traitement médical chez les patients BRAF sauvage :

1ère ligne : L'utilisation d'un anti-PD1 est recommandée. L'association **nivolumab+ipilimumab peut être proposée chez des patients en bon état général, porteurs de peu de comorbidités**. Il est important de disposer d'un **environnement médical permettant le traitement des complications**. Compte-tenu de la fréquence des effets secondaires de grade 3 ou 4, cette association ne doit être utilisée que par des **équipes entraînées** à l'utilisation de l'immunothérapie anticancéreuse et dans des centres disposant des ressources médicales indispensables à la gestion de ces effets indésirables (avis d'experts).

Il n'y a **pas d'indication pour l'ipilimumab seul**.

- Traitement médical chez les patients BRAF muté :

1ère ligne : **L'association ipilimumab-nivolumab n'est pas recommandée** en raison de la toxicité potentielle sévère (avis d'experts).

Conditions d'arrêt du traitement par immunothérapie (hors toxicité limitante) :
- En cas de progression modérée lors d'un bilan d'évaluation, il est conseillé de ne pas arrêter le traitement avant d'avoir documenté cette progression par une seconde imagerie, 2 à 3 mois plus tard (avis d'experts).
- En cas de réponse complète clinique et par imagerie confirmée à 6 mois, il est envisageable de discuter de l'arrêt de l'immunothérapie en RCP et avec le patient (avis d'experts).
- En cas de réponse partielle suivie d'une stabilisation prolongée au-delà de 6 mois, le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement doit être réévalué en vue de l'arrêt du traitement ou de la décision de proposer la destruction de la ou des cibles résiduelles (avis d'experts).

► Recommandation du collège de la HAS du 18/05/2016 « Prise en charge du mélanome par les nouvelles immunothérapies anti-PD1 Opdivo® et Keytruda® ».

► **Revue Cochrane** (Pasquali et al. 2018) évaluant l'efficacité (survie globale SG et survie sans progression SSP) et la tolérance des traitements systémiques dans le mélanome malin métastatique.
Principaux résultats en lien avec les anti-PD1+/-anti-CTLA4 (voir article pour les résultats en lien avec les autres traitements systémiques):
- Anti-PD1 *vs* chimiothérapie : les anti-PD1 améliorent de la SG (HR 0,42 $IC_{95\%}$ (0,37-0,48) ; **niveau de preuve =NP** élevé) et la SSP (HR 0,49 $IC_{95\%}$ (0,39-0,61) ; NP modéré), avec une moindre toxicité (RR 0,55 $IC_{95\%}$ (0,31-0,97) ; NP faible).
- Anti-PD1 *vs* anti-CTLA4 : les anti-PD1 sont associés à une meilleure SG (HR 0,63 $IC_{95\%}$ (0,60-0,66) ; NP élevé), une meilleure SSP (HR 0,54 $IC_{95\%}$ (0,50-0,60) ; NP élevé), et une moindre toxicité (RR 0,70 $IC_{95\%}$ (0,54-0,91) ; NP faible).
- Anti-CTLA4+ anti-PD1 *vs* anti-PD1 : la combinaison est associée à une meilleure SSP (HR 0,40 $IC_{95\%}$ (0,35-0,46) ; NP élevé), pas de différence significative observée en termes de toxicité (RR 1,57 $IC_{95\%}$ (0,85-2,92) ; NP faible).

Comparaisons indirects :
En termes de SSP (NP modéré):
- Association anti-CTLA4 + anti-PD1 > chimiothérapie (HR 0,30 $IC_{95\%}$ (0,17-0,51)).
- Combinaison de petites molécules (inhibiteurs de BRAF + anti-MEK, pour les patients exprimant une mutation BRAF) > anti-PD1 (HR 0,38 $IC_{95\%}$ (0,21-0,68)).
- Biochimiothérapie (chimiothérapie + IFN-alpha et IL-2) < association anti-CTLA4 + anti-PD1 (HR 2,81 $IC_{95\%}$ (1,54-5,11)).

En termes de **toxicité** (NP modéré):
- Toxicité association anti-CTLA4 + anti-PD1> chimiothérapie (RR 3,49 $IC_{95\%}$ (2,12-5,77))
- Toxicité association anti-CTLA4 + anti-PD1> inhibiteur de BRAF (RR 2,50 $IC_{95\%}$ (1,20-5,20))
- Toxicité association anti-CTLA4 + anti-PD1> anti-PD-1 (RR 3,83 $IC_{95\%}$ (2,59-5,68))
- Toxicité association anti-CTLA4 + anti-PD1> biochimiothérapie (RR 0,41 $IC_{95\%}$ (0,24-0,71)).

Les **anti-PD1** semblent être les traitements systémiques les **moins toxiques**.

►**Etude CheckMate 067** (Larkin et al. 2015) **;** (Wolchok et al. 2017) Phase III, double aveugle, randomisée évaluant le nivolumab en monothérapie (n=316) *vs* ipilimumab en monothérapie (n=315) *vs* nivolumab + ipilimumab (n=314) chez des patients avec un mélanome non résécable de stade III ou IV naïfs de traitement.
Objectifs principaux : survie globale et survie sans progression.
Après un suivi minimum de 60 mois, la médiane de survie sans progression était de 11,5 mois ($IC_{95\%}$ [8,7 ; 19,3]) pour l'association, 6,9 mois ($IC_{95\%}$ [5,1 ; 10,2]) pour le nivolumab seul et 2,9 mois ($IC_{95\%}$ [2,8 ; 3,2]) pour l'ipilimumab seul. L'analyse de la survie globale montre une médiane de 36 ,9 mois ($IC_{95\%}$ [28,3 ; 58,7]) pour le nivolumab ; 19,9 mois ($IC_{95\%}$ [16,9 ; 24,6]) pour l'ipilimumab et une médiane non atteinte pour l'association ($IC_{95\%}$ [38,2 ; NA]).
►**Etude CheckMate 069** (Postow et al. 2015) : phase II, randomisée, en double aveugle comparant l'association nivolumab+ipilimumab *vs* ipilimumab seul chez 142 patients atteints de mélanome avancé naïfs de traitement. L'analyse principale a été effectuée chez les patients atteints d'un mélanome BRAF sauvage. Le taux de réponse objective évalué par l'investigateur était de 61% ($IC_{95\%}$ [48,9 ; 72,4]) dans le bras en association (n=72) *vs* 11% ($IC_{95\%}$ [3,0 ; 25,4]) dans le bras ipilimumab (n=37). Les taux estimés de survie globale à 12 et 18 mois étaient de 79% ($IC_{95\%}$ [67 ; 87]) et 73% ($IC_{95\%}$ [61 ; 82]), respectivement pour l'association et 62% ($IC_{95\%}$ [44 ; 75]) et 56% ($IC_{95\%}$ [39 ; 70]), respectivement pour ipilimumab.
►**CheckMate-064 (en cours,** (Clinical Trials.gov s. d.)**)** : les résultats préliminaires de cette étude de phase II, comparant les deux séquences de traitements (nivolumab puis ipilimumab & ipilimumab puis nivolumab) semblent en faveur de la première séquence. Le taux de réponse était meilleur en

commençant par nivolumab, avec 35,3% de réponses contre 10% en commençant par l'ipilimumab à la semaine 13 et 41,2% *vs* 20% à la semaine 25.
► **Recommandations ESMO dans le mélanome cutané** (08/2020).

- **Mélanome** chez l'adulte avec **atteinte des ganglions lymphatiques** ou **maladie métastatique** et ayant subi une résection complète : traitement **adjuvant** en monothérapie

AMM européenne	■ 30/07/2018
Avis HAS/CT	■ 05/12/2018 (fl. 4 ml, 10 ml, 24 ml) ; 12/12/2018 (fl. 24 ml) ; 05/02/2020 (nouvelle posologie à dose fixe) ; 02/06/2021 ; 23/03/2022 (fl. 12 ml)
Agrément aux collectivités	■ JO 16/07/2019 (fl. 4 ml, 10 ml, 24 ml) JO 04/08/2022 (fl. 12 ml)
Inscription liste en sus	■ JO 16/07/2019 (fl. 4 ml, 10 ml, 24 ml) JO 04/08/2022 (fl. 12 ml)

Résumé des avis HAS :
Avis du 05/12/2018 : **SMR important**, **ASMR III** dans la stratégie thérapeutique incluant uniquement le traitement historique par interféron compte-tenu :
- de la démonstration de la supériorité de nivolumab par rapport à un traitement actif (ipilimumab disposant d'une AMM, en adjuvant, aux Etats Unis) sur la réduction du risque de récidive (HR= 0,65 ; $IC_{97,5\%}$ [0,51 ; 0,83]),
- de l'immaturité des données de survie globale pour conclure sur un avantage de nivolumab par rapport à ipilimumab sur ce critère de jugement,
- de la moindre survenue d'événements indésirables graves avec nivolumab, dans un contexte où ipilimumab est connu pour un profil de toxicité moins favorable,
- du besoin médical important compte tenu du risque de récidive élevé en cas d'atteinte ganglionnaire même après résection complète et de la faible efficacité du comparateur historique (interféron).

- Au vu de la démonstration de la supériorité du nivolumab par rapport à l'ipilimumab (médicament actif disposant d'une AMM en adjuvant aux Etats Unis) en termes de réduction de la récidive dans le contexte d'un traitement adjuvant du mélanome à haut risque de récidive et avec un profil de tolérance acceptable, **le nivolumab est le traitement à privilégier** par rapport au traitement historique (interféron).
- En l'absence de donnée de comparaison directe, sa place vis-à-vis des nouvelles alternatives (pembrolizumab, dabrafenib/trametinib en cas de mutation V600 de Braf) n'est pas connue.
- La commission souhaite disposer des résultats de survie globale de l'étude pivot CA209238 dans un délai maximal de 2 ans.

Avis du 12/12/2018 et du 23/03/2022 (fl. 24 ml et 12 ml) : SMR important, ASMR V. Complément de gamme.

Avis du 05/02/2020 (nouvelle posologie à dose fixe) : La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont **pas de nature à modifier ses conclusions précédentes** (avis du 05/12/2018).
Néanmoins, elle rappelle que la modification de la posologie d'opdivo® repose sur une modélisation de la relation dose-exposition dans le traitement adjuvant du mélanome en monothérapie. En effet, aucune donnée clinique d'efficacité et de tolérance de nivolumab à la posologie fixe de 240 mg toutes les 2 semaines ou 480 mg toutes les 4 semaines n'est disponible dans cette indication où le nivolumab a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient. Dans ce contexte, la Commission questionne l'utilisation d'une posologie fixe quel que soit le poids du patient, en particulier considérant les patients de moins de 80 kg pour lesquels une dose inférieure à 240 mg toutes les 2

semaines pouvait être prescrite avant la modification du RCP. Elle aurait souhaité que soit conservée dans l'AMM la possibilité de prescrire en mg/kg.
Avis CT-HAS du 02/06/2021 : Réévaluation du SMR et ASMR de l'Opdivo® suite à la diffusion des résultats de l'étude **CHECKMATE 238** → maintien **SMR important** et **ASMR modéré (III) c**ompte tenu, de la démonstration de la supériorité d'OPDIVO (nivolumab), en monothérapie, par rapport à un traitement actif (ipilimumab disposant d'une AMM en adjuvant aux Etats-Unis) sur la survie sans récidive (HR= 0,65 ; $IC_{97,56\%}$ [0,51 ; 0,83] lors de l'analyse principale), dans une étude de phase III randomisée en double-aveugle ; des données de suivi confirmant ce gain en termes de survie sans récidive, critère de jugement jugé pertinent dans le contexte du traitement adjuvant du mélanome et malgré l'absence de démonstration d'un gain de survie globale versus traitement actif (ipilimumab) lors de l'analyse finale mais prenant en compte les données de comparaison indirecte suggérant un gain versus placebo ; l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie.

Pertinence scientifique :
► Etude CA209238 (J. Weber et al. 2017) : Phase III randomisée en double aveugle comparant le nivolumab (n=453) *versus* ipilimumab (n=453) pour le traitement de patients présentant une résection complète d'un mélanome avec atteinte ganglionnaire ou métastatique. Le taux de survie sans récidive à 24 mois (critère principal) était de 62,6% dans le groupe nivolumab versus 50,2% dans le groupe ipilimumab (p<0,0001).
► **Recommandations ESMO dans le mélanome cutané** (08/2020).

- **Mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou maladie métastatique** et après résection complète : traitement **adjuvant** en monothérapie chez les **adolescents ≥12 ans**

AMM européenne	■ 31/05/2023
Avis de la HAS	■ NON
Agrément aux collectivités	■ NON
Inscription liste en sus	■ NON

Pertinence scientifique :
► Etude de phase 1/2 CA209070.

- **Mélanome de stade IIB ou IIC** avec atteinte des ganglions lymphatiques ou maladie métastatique et après résection complète : traitement **adjuvant** en monothérapie chez les **adultes**

AMM européenne	■ 21/08/2023
Avis de la HAS	■ NON
Agrément aux collectivités	■ NON
Inscription liste en sus	■ NON

Pertinence scientifique :
► Etude de phase III randomisée en double aveugle CA20976K.

- **Mélanome de stade IIB ou IIC** avec atteinte des ganglions lymphatiques ou maladie métastatique et après résection complète : traitement **adjuvant** en monothérapie chez les **adolescents ≥12 ans**

AMM européenne	■ 21/08/2023
Avis de la HAS	■ NON
Agrément aux collectivités	■ NON
Inscription liste en sus	■ NON

Pertinence scientifique :
► Etude de phase III randomisée en double aveugle CA20976K.

- **Cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde localement avancé ou métastatique** après une chimiothérapie antérieure

AMM européenne	■ 20/07/2015 (Nivolumab BMS) – 28/10/2015 (Opdivo®)
Avis HAS/CT	■ 03/02/2016 (fl. 4 ml, 10 ml) ; 05/09/2018 ; 05/12/2018 (nouvelle posologie à dose fixe) ; 12/12/2018 (fl. 24 ml) ; 23/03/2022 (fl. 12 ml)
Agrément aux collectivités	■ JO 27/12/2016 (fl. 4 ml, 10 ml) JO 30/04/2019 (fl. 24 ml) JO 04/08/2022 (fl. 12 ml)
Inscription liste en sus	■ JO 27/12/2016 (fl. 4 ml, 10 ml) JO 30/04/2019 (fl. 24 ml) JO 04/08/2022 (fl. 12 ml)

Résumé des avis HAS :
Avis des 03/02/2016 et 05/09/2018 : **SMR important // ASMR modéré (niveau III) par rapport au docétaxel** dans le traitement du CBNPC de type **épidermoïde** localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

Avis du 05/12/2018 (nouvelle posologie à dose fixe) : La Commission prend acte de la modification de posologie qui **n'est pas de nature à modifier ses précédentes évaluations**. Elle **s'interroge néanmoins sur l'intérêt clinique de la modification de la posologie d'Opdivo®** qui repose sur une modélisation de la relation dose exposition dans le mélanome métastatique, le carcinome à cellules rénales et le cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde et non épidermoïde, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 240 mg de nivolumab dans les indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient.

Avis du 12/12/2018 et du 23/03/2022 (fl. 24 ml et 12 ml) : SMR important, ASMR V. Complément de gamme.

Pertinence scientifique :
►**Etude CheckMate 017**/ CA209017(Brahmer et al. 2015) : Phase III, multicentrique internationale randomisée, en ouvert, comparant le nivolumab (n=135) au docétaxel (n=137), en 2ème ligne du CBNPC de type **épidermoïde**, chez des patients avec une progression au cours ou après une première chimiothérapie à base de platine et avec un statut ECOG de 0 ou 1.
Lors de l'analyse principale, le taux de survie globale à 1 an était de 42,1% (IC 95%, 33,7 à 50,3) avec nivolumab contre 23,7% (IC 95%, 16,9 à 31,1) avec docétaxel (HR : 0,59; IC 95%, 0,43 à 0,81).
Le bénéfice en termes de survie globale demeure toujours démontré dans une analyse actualisée (suivi minimum de 62,6 mois) : taux de survie globale à 60 mois de 12,3 mois (IC 95% 7,4 à 18,5) avec nivolumab contre 3,6 mois (1,4 à 7,8) avec doxétaxel (HR=0,62 (0,48-0,79)).

- **Cancer bronchique non à petites cellules de type NON épidermoïde localement avancé ou métastatique** après une chimiothérapie antérieure

AMM européenne	■ 04/04/2016	
Avis HAS/CT	■ 11/01/2017 (fl. 4 ml, 10 ml); 05/12/2018 (nouvelle posologie à dose fixe) ; 12/12/2018 (fl. 24 ml) ; 23/03/2022 (fl. 12 ml)	
Agrément aux collectivités	■ JO 04/03/2017 (fl. 4 ml, 10 ml) JO 30/04/2019 (fl. 24 ml) JO 04/08/2022 (fl. 12 ml)	Uniquement chez les patients avec un ECOG 0 ou 1
Inscription liste en sus	■ JO 04/03/2017 (fl. 4 ml, 10 ml) JO 30/04/2019 (fl. 24 ml) JO 04/08/2022 (fl. 12 ml)	

Résumé des avis HAS :
Avis du 11/01/2017 : **SMR important** uniquement chez les patients en **bon état général** (ECOG 0 ou 1). **ASMR IV par rapport au docétaxel** compte-tenu des résultats d'efficacité sur la survie globale en faveur du nivolumab, des limites méthodologiques relevées pour l'appréciation de la survie globale, de l'excès de décès dans le groupe nivolumab dans les 3 premiers mois de traitement et de l'absence de possibilité d'identifier les patients répondeurs à nivolumab.

Avis du 05/12/2018 (nouvelle posologie à dose fixe) : La Commission prend acte de la modification de posologie qui **n'est pas de nature à modifier ses précédentes évaluations**. Elle **s'interroge néanmoins sur l'intérêt clinique de la modification de la posologie d'Opdivo®** qui repose sur une modélisation de la relation dose exposition dans le mélanome métastatique, le carcinome à cellules rénales et le cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde et non épidermoïde, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 240 mg de nivolumab dans les indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient.

Avis du 12/12/2018 et du 23/03/2022 (fl. 24 ml et 12 ml) : SMR important, ASMR V. Complément de gamme.

►**Etude Checkmate 057/** CA209057 (Borghaei et al. 2015) : Phase III, 2ème ligne et plus, comparant le nivolumab au docetaxel (N=582 patients).
Les patients porteurs d'une mutation EGFR ou ALK devaient avoir reçu un inhibiteur de tyrosine kinase avant l'inclusion. À 1 an, le taux de survie globale était de 50,5% (IC 95%, 44,6 à 56,1) avec nivolumab contre 39,0% (IC 95% 33,3 à 44,6) avec le docétaxel (HR : 0,73 ; IC 95% 0,59 ; 0,89).
Avec un suivi supplémentaire, le taux de survie globale :
- à 24 mois était de 28,7% (IC 95% 23,6 ; 34,0) avec nivolumab contre 15,8% (IC 95% 11,9 ; 20,3) avec le docétaxel (HR : 0,75 ; IC 95% 0,63 ; 0,91).
- à 60 mois était de 14,0% (IC 95% 10,2 ; 18,3) mois avec nivolumab contre 2,1% (0,9 ; 4,4) mois avec le docétaxel (HR : 0,70 ; IC 95% 0,58 ; 0,83).

- **CBNPC résécable à haut risque de récidive** chez l'adulte dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil ≥ 1%, traitement néoadjuvant en association à une chimiothérapie à base de sels de platine

AMM européenne	■ 26/06/2023
Avis HAS/CT	■ NON
Agrément aux collectivités	■ NON

Inscription liste en sus ■ NON

Pertinence scientifique :
► Etude randomisée de phase III, en ouvert CA209816.

- **Carcinome à cellules rénales** avancé de l'adulte, de **pronostic intermédiaire/défavorable**, en **1ère ligne**, en association à l'ipilimumab.

AMM européenne ■ 11/01/2019
Avis HAS/CT ■ 10/07/2019 (fl. 4 ml, 10 ml, 24 ml) ; 23/03/2022 (fl. 12 ml)
Agrément aux collectivités ■ JO 03/03/2020 (fl. 4 ml, 10 ml, 24 ml) JO 04/08/2022 (fl. 12 ml)
Inscription liste en sus ■ JO 03/03/2020 (fl. 4 ml, 10 ml, 24 ml) JO 04/08/2022 (fl. 12 ml)
} uniquement pour les carcinomes à cellules claires ou comportant

SMR important, **ASMR III** par rapport au sunitinib uniquement dans le traitement du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires compte tenu :
- De la démonstration de supériorité de l'association nivolumab/ipilimumab par rapport au sunitinib, considéré comme un comparateur acceptable, en termes de survie globale (HR = 0,63, $IC_{99,8\%}$ = [0,44 ; 0,89]) dans la seule population des patients ayant un carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires,
- du surcroît de toxicité de cette association par rapport au sunitinib avec notamment une fréquence plus élevée d'événements indésirables graves (55,8% vs 39,8%) ou entrainant l'arrêt du traitement (30,7% vs 21,3%),
- du besoin médical partiellement couvert dans cette maladie,
- et dans l'attente des résultats de l'étude clinique post-autorisation demandée par l'EMA devant déterminer l'apport de l'ipilimumab dans cette association,

Avis HAS du 23/03/2022 (fl. 12 ml) : SMR important, ASMR V. Complément de gamme.

Pertinence scientifique :
► Etude CheckMate 214 (Motzer et al. 2018) : phase III, randomisée, évaluant l'association nivolumab+ipilimumab (bras A, n=550) *vs* sunitinib (bras B, n=546) dans le traitement du carcinome rénal avancé ou métastatique, avec une composante à cellules claires, non précédemment traité. Le taux de survie globale à 18 mois chez les patients de pronostic intermédiaire/défavorable (bras A : n=425, bras B : n=422) a été de 75% ($IC_{95\%}$: 70%-78%) dans le bras A *vs* 60% ($IC_{95\%}$: 55%-65%) dans le bras B. Au moment de l'analyse, la survie médiane n'a pas été atteinte pour le bras A *vs* 26,0 mois pour le bras B (p<0,001). Le taux de réponse objective a été respectivement de 42% *vs* 27% (p<0,001) dont 9% *vs* 1% de réponses complètes. La médiane de survie sans progression a été de 11,6 mois vs 8,4 mois (p=0 ,03 ; NS). Des effets indésirables liés au traitement ont été observés chez 93% (46% grade 3/4) des patients du bras A *vs* 97% (63% grade 3/4) du bras B.
► Etude CheckMate 214 sur la qualité de vie (Cella et al. 2019).
► **Recommandations ESMO 2020** *(Lacouture M.E et al)* : Prévention et gestion des **toxicités dermatologiques** liées aux anticancéreux

- **Carcinome à cellules rénales avancé en monothérapie après un traitement antérieur**

AMM européenne ■ 04/04/2016
Avis HAS/CT ■ 05/10/2016 (fl. 4 ml, 10 ml) ; 05/12/2018 (nouvelle posologie à dose fixe) ; 12/12/2018 (fl. 24 ml) ; 23/03/2022 (fl. 12 ml)

Agrément aux collectivités	■ JO 27/12/2016 (fl. 4 ml, 10 ml) JO 30/04/2019 (fl. 24 ml) JO 04/08/2022 (fl. 12 ml)	**uniquement** dans le traitement du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires **après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF**
Inscription liste en sus	■ JO 27/12/2016 (fl. 4 ml, 10 ml) JO 30/04/2019 (fl. 24 ml) JO 04/08/2022 (fl. 12 ml)	

Résumé des avis HAS :
Avis du 05/10/2016 : **SMR important** et **ASMR III par rapport à évérolimus** uniquement dans le traitement du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF. La supériorité par rapport à évérolimus a été établie en termes de survie globale.

Avis du 05/12/2018 (nouvelle posologie à dose fixe) : La Commission prend acte de la modification de posologie qui **n'est pas de nature à modifier ses précédentes évaluations**. Elle **s'interroge néanmoins sur l'intérêt clinique de la modification de la posologie d'Opdivo®** qui repose sur une modélisation de la relation dose exposition dans le mélanome métastatique, le carcinome à cellules rénales et le cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde et non épidermoïde, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 240 mg de nivolumab dans les indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient.

Avis du 12/12/2018 et du 23/03/2022 (fl. 24 ml et 12 ml) : SMR important, ASMR V. Complément de gamme.

Pertinence scientifique :
► Revue Cochrane (Unverzagt et al. 2017) sur les immunothérapies dans le cancer rénal métastatique : chez les patients précédemment traités, le nivolumab montre une réduction de la mortalité à un an par rapport à everolimus (RR 0,70 (IC 95%, 0,56 à 0,87) ; une étude, 821 patients ; niveau de preuve modéré), une amélioration de la qualité de vie (RR 1,51 (IC 95%, 1,28 à 1,78) ; une étude ; 704 patients ; niveau de preuve modéré) et une diminution de l'incidence des effets indésirables de grade≥3 (RR 0,51 (IC 95%, 0,40 à 0,65) ; une étude ; 803 patients, niveau de preuve modéré).
►**CheckMate-025** (Motzer et al. 2015) : Phase III, randomisée, en ouvert. Le but de l'étude est de comparer le bénéfice clinique, mesuré par la durée de la survie globale, de nivolumab vs évérolimus, chez des patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires **préalablement traités** par une thérapie anti-angiogénique.
La médiane de survie globale était de 25 mois avec nivolumab et 19,6 mois avec l'évérolimus.
Le taux de réponse objective était plus important avec nivolumab qu'avec évérolimus (25% vs 5%; odds ratio 5,98 [IC 95%, 3,68 à 9,72]; P <0,001). La médiane de survie sans progression était de 4,6 mois (IC à 95%, 3,7 à 5,4) avec nivolumab et 4,4 mois (IC à 95%, 3,7 à 5,5) avec évérolimus (hazard ratio 0,88; IC 95%, 0,75 à 1,03; P = 0,11).
►**CheckMate-214, étude en cours :** (Rexer 2015; Clinical Trials.gov s. d.) : phase III, randomisée, en ouvert comparant (nivolumab + ipilimumab) au sunitinib en monothérapie chez des sujets **non précédemment traités**.

- **Carcinome à cellules rénales** avancé, en **1ère ligne** chez l'adulte, en **association au cabozantinib**

AMM européenne	■ 13/04/2021

Avis HAS/CT	■ 22/09/2021 (fl. 4 ml, 10 ml, 24 ml) ; 23/03/2022 (fl. 12 ml)	
Agrément aux collectivités	■ JO 15/02/2022 (fl. 4 ml, 10 ml, 24 ml) JO 04/08/2022 (fl. 12 ml)	**uniquement** pour les carcinomes à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires
Inscription liste en sus	■ JO 15/02/2022 (fl. 4 ml et 24 ml) JO 11/05/2022 (fl.10ml) JO 04/08/2022 (fl. 12 ml)	

Avis du 22/09/21 : **SMR important** uniquement dans le traitement du carcinome rénal **à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires**. **ASMR III** par rapport au sunitinib compte tenu :
- de la démonstration de la supériorité de l'association nivolumab + cabozantinib par rapport au sunitinib, considéré comme un comparateur acceptable à la date de réalisation de l'étude CHECKMATE 9ER, avec une durée médiane de suivi de 15,70 mois dans le bras cabozantinib + nivolumab et de 14,59 mois dans le bras sunitinib sur :
• la survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant (critère de jugement principal) : 16,59 mois vs 8,31 mois en médiane ; HR=0,51 $IC_{95\%}$ [0,41 ; 0,64],
• la survie globale (critère secondaire hiérarchisé) : la médiane n'a été atteinte dans aucun des 2 groupes : HR=0,60 $IC_{98,89\%}$ [0,40 ;0,89]
malgré :
- Un surcroît de toxicité de cette association par rapport au sunitinib en termes notamment d'EI graves (46,3% vs 39,7%), de grades 3-4 (70,3% vs 65,3%) ou entraînant l'arrêt du traitement (19,7% vs 16,9%),
- Des données de qualité de vie exploratoires.

- SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement du carcinome rénal avec une histologie autre qu'à cellules claires compte tenu de l'absence de données.

Avis du 23/03/2022 : même niveau de SMR que les autres dosages, ASMR V (complément de gamme).

Pertinence scientifique :
► **Etude CheckMate 9ER (CA2099ER)** (Choueiri et al. 2021) : étude de phase III randomisée et en ouvert comparant nivolumab en association au cabozantinib à sunitinib chez des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé ou métastatique, indépendamment du niveau d'expression de PD-L1. Une amélioration significative de la survie sans progression (critère principal) a été démontré pour l'association nivolumab-cabozantinib (HR : 0,52 $IC_{95\%}$ [0,44 ; 0,64]) après un suivi minimum de 16 mois.

- **Lymphome de Hodgkin** classique en rechute ou réfractaire chez l'adulte **après une greffe de cellules souches autologue et un traitement par brentuximab vedotin**

AMM européenne	■ 21/11/2016
Avis HAS/CT	■ 19/04/2017 (fl. 4ml, 10 ml) ; 05/12/2018 (nouvelle posologie à dose fixe) ; 12/12/2018 (fl. 24 ml) ; 05/06/2019 (réévaluation) ; 23/03/2022 (fl. 12 ml)
Agrément aux collectivités	■ JO 29/11/2017 (fl. 4 ml, 10 ml) JO 30/04/2019 (fl. 24 ml) JO 04/08/2022 (fl. 12 ml)
Inscription liste en sus	■ Non

Résumé des avis HAS :
Réévaluation du 05/06/2019 : Il n'y a pas de nouvelle donnée ou information susceptible de modifier l'appréciation précédente de la Commission (avis du 19/04/2019).

Avis du 19/04/2017 : **SMR important, ASMR V** (données d'efficacité très limitées issues d'une phase II non comparative, multi-cohortes, montrant une réponse objective proche de 70% ; nombre de cas de réactions aiguës du greffon contre l'hôte (40%), et de la mortalité liée à la transplantation, plus élevée qu'attendu ; besoin médical important).
- La CT souhaite que la mise en place du traitement par nivolumab soit discutée dans le cadre d'une **RCP**.

Avis du 05/12/2018 (nouvelle posologie à dose fixe) : La Commission prend acte de la modification de posologie qui **n'est pas de nature à modifier ses précédentes évaluations**. Elle **s'interroge néanmoins sur l'intérêt clinique de la modification de la posologie d'Opdivo®** qui repose sur une modélisation de la relation dose exposition dans le mélanome métastatique, le carcinome à cellules rénales et le cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde et non épidermoïde, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 240 mg de nivolumab dans les indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient.

Avis du 12/12/2018 et du 23/03/2022 (fl. 24 ml et 12 ml) : SMR important, ASMR V. Complément de gamme.

Pertinence scientifique :
►**Etude CA209-039** (Ansell et al. 2015) : Etude de phase Ib, d'escalade de doses évaluant la sécurité, la pharmacocinétique, l'activité immuno-régulatrice et antitumorale du nivolumab, et la combinaison de nivolumab et ipilimumab ou nivolumab et lirilumab chez des sujets avec pathologies hématologique malignes récidivantes ou réfractaires
Le but de cette étude est de déterminer les effets secondaires du traitement avec nivolumab seul et en combinaison avec l'ipilimumab ou lirilumab et de déterminer la dose pour une utilisation dans de futures études.
Sur 23 patients, un taux de réponse de 87% dont 17 % de réponse complète et une survie sans progression de 86 % à 24 semaines, chez des patients atteint de lymphome de Hodgkin résistant et/ou réfractaire au Brentuximab Vedotin et/ou en rechute après une autogreffe.
►**Etude CHECK Mate 205** de phase II (Younes et al. 2016a). La cohorte B de cette étude de phase II a inclus 80 patients ayant un lymphome hodgkinien classique en rechute ou progression après une greffe de cellules souches autologue suivie d'un traitement par le brentuximab vedotin. L'objectif principal était le taux de réponse déterminé par un comité radiologique indépendant. Il a atteint 66,3% (73% quand la réponse était évaluée par les investigateurs, critère secondaire d'évaluation). Le délai médian de réponse était de 2,1 mois et le délai médian de rémission de 7,8 mois. La majorité des réponses (62,3%) était toujours en cours au moment de l'analyse. Les patients qui n'avaient pas répondu au brentuximab vedotin juste avant (43 patients) ont très bien répondu au nivolumab (avec un taux de réponse de 72%).
►**Etude CA209-205** (Younes et al. 2016b) : phase 2 en ouvert, multicohorte, monobras évaluant l'efficacité du nivolumab. Le taux de réponse objective (critère principal) a été de 68% $IC_{95\%}$ [56-78] chez les patients ayant reçu un traitement pas brentuximab vedotin après échec de greffe de cellules souches autologue (n=80), dont 13% de réponse complète.

► **Revue Cochrane** (Goldkuhle et al. 2018) évaluant le nivolumab dans le traitement du lymphome de Hodgkin, quel que soit le stade de la maladie. Trois essais cliniques (n=283 patients en rechute) non contrôlés et de petite taille ont été inclus (risque de biais modéré à élevé). Tous les patients étaient en rechute, la plupart d'entre eux lourdement prétraités (au moins 2 lignes de traitement +/- greffe de

CSH de CSH autologue). Les critères évalués étaient : survie globale (SG), qualité de vie, survie sans progression le taux de réponse et tolérance.
SG : 2 études (n=260 patients) ont évalué la SG. La SG était de 100% dans une étude après une médiane de suivi de 6 mois. La médiane de SG n'était pas atteinte dans la seconde étude après une médiane de suivi de 18 mois (niveau de preuve très faible, études observationnelles, hétérogénéité des populations de patients traités).
PFS : Les 3 études ont évalué la PFS (niveau de preuve très faible). Le taux de PFS à 6 mois était compris entre 60% et 86% et la médiane de PFS comprise entre 12 et 18 mois selon les études.
Taux de réponse : Les 3 études ont rapporté un taux de réponse complète compris entre 12% et 29% (niveau de preuve très faible).
Qualité de vie : les données sont issues d'une seule étude dans laquelle une partie des patients a complété un questionnaire, aussi aucune conclusion ne peut être formulée (niveau de preuve très faible).
Tolérance : Une étude (243 participants) a évalué les effets indésirables (EI) de grades 3 ou 4 après une de médiane de suivi de 18 mois. Les EI rapportés étaient : fatigue (23%), diarrhée (15%), réaction liée à la perfusion (RLP, 14%) et rash (12%). Les 2 autres études (40 participants) ont rapporté 23% à 52% d'EI de grades 3/4 après 6 mois de suivi (niveau de preuve très faible). Seule une étude (243 participants) a rapporté des EI graves : 2% de RLP et 1% de pneumonie (niveau de preuve très faible).
Les auteurs concluent que les données sont trop clairsemées pour évaluer clairement la place du nivolumab dans le traitement du lymphome de Hodgkin en échec ou en rechute, sauf pour les patients lourdement prétraités (brentuximab ou greffe de CSH autologue). Cette revue devra être actualisée car 14 essais (dont 2 randomisés) sont actuellement en cours.

- **Cancer épidermoïde de la tête et du cou** en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine, traitement en monothérapie chez l'adulte

AMM européenne	■ 28/04/2017, **avis CHMP positif** le 28/06/2018 pour l'ajout de la mention «**récurrent ou métastatique** » pour cette indication.
Avis HAS/CT	■ 31/01/2018 (fl. 4 ml, 10 ml) ; 05/12/2018 (nouvelle posologie à dose fixe) ; 12/12/2018 (fl. 24 ml) ; 23/03/2022 (fl. 12 ml)
Agrément aux collectivités	■ JO 05/06/2018 (fl. 4 ml, 10 ml) JO 30/04/2019 (fl. 24 ml) JO 04/08/2022 (fl. 12 ml)
Inscription liste en sus	■ JO 05/06/2018 (fl. 4 ml, 10 ml) JO 30/04/2019 (fl. 24 ml) JO 04/08/2022 (fl. 12 ml)

Résumé des avis HAS :
Avis du 31/01/2018 : **SMR important**, **ASMR IV** par rapport à une monothérapie par docétaxel, cétuximab ou méthotrexate.

Avis du 05/12/2018 (nouvelle posologie à dose fixe) : La Commission prend acte de la modification de posologie qui **n'est pas de nature à modifier ses précédentes évaluations**. Elle **s'interroge néanmoins sur l'intérêt clinique de la modification de la posologie d'Opdivo®** qui repose sur une modélisation de la relation dose exposition dans le mélanome métastatique, le carcinome à cellules rénales et le cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde et non épidermoïde, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 240 mg de nivolumab dans les indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient.

Avis du 12/12/2018 et du 23/03/2022 (fl. 24ml et 12ml) : SMR important, ASMR V. Complément de gamme.

Pertinence scientifique :
► Phase III, randomisée en ouvert (Ferris et al. 2016) comparant le nivolumab (n=240) à d'autres chimiothérapies (cetuximab : n=15, methotrexate : n= 52, docétaxel : n=54) chez des patients (ECOG 0 ou 1) atteints de cancer épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou en rechute après une chimiothérapie à base de sels de platine. Une amélioration statistiquement significative de la survie globale (critère principal) a été observée avec le nivolumab (HR : 0,69 $IC_{95\%}$[0,53-0,91]). La réponse au traitement semble être associée au niveau d'expression de PD-L1 des cellules tumorales et des cellules immunitaires liées à la tumeur (analyse exploratoire).

- **Carcinome urothélial** localement avancé non résécable ou métastatique en monothérapie chez l'adulte, après **échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine**

AMM européenne	■ 02/06/2017
Avis HAS/CT	■ Non : demande d'avis retirée par le laboratoire le 08/11/2017 suite à une évaluation défavorable (cf . projet d'avis du 25/10/2017) ; 05/12/2018 (nouvelle posologie à dose fixe) ; 23/03/2022 (fl. 12 ml)
Agrément aux collectivités	■ Non
Inscription liste en sus	■ Non

Résumé des avis HAS :
Projet d'avis du 25/10/2017 (avis non publié) et avis du 23/03/2022 : SMR insuffisant.
Avis du 05/12/2018 (nouvelle posologie à dose fixe) : La Commission prend acte de la modification de posologie qui **n'est pas de nature à modifier ses précédentes évaluations**. Elle **s'interroge néanmoins sur l'intérêt clinique de la modification de la posologie d'Opdivo®** qui repose sur une modélisation de la relation dose exposition dans le mélanome métastatique, le carcinome à cellules rénales et le cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde et non épidermoïde, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 240 mg de nivolumab dans les indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient.

Pertinence scientifique :
Phase II, multicentrique, en ouvert, monobras (Sharma et al. 2017), évaluant l'efficacité du nivolumab chez 270 patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique. Une réponse objective (suivi médian : 11,5 mois) a été atteinte chez 54 patients (20% $IC_{95\%}$ (15,4-25,3)). La médiane de survie globale a été de 8,6 mois ($IC_{95\%}$ (6,1 ; 11,3)).
Une réponse objective a été observée chez 25% des patients ($IC_{95\%}$ (17,7-33,6)) parmi 124 patients ayant une tumeur PD-L1≥1% et chez 16% des patients ($IC_{95\%}$ (10,3-22,7)) parmi 146 patients ayant une tumeur PD-L1<1%.
Les résultats d'analyses post-hoc exploratoires indiquent que chez les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 faible à nulle, d'autres caractéristiques propres aux patients (par exemple métastases hépatiques, métastases viscérales, taux d'hémoglobine initiale < 10g/dL et statut de performance ECOG = 1) pourraient contribuer au résultat clinique.
►**Recommandations ESMO (11/2021) pour le diagnostic, le traitement et le suivi du cancer de la vessie**.

- **Carcinome urothélial infiltrant le muscle** (CUIM) à haut risque de récidive après exérèse complète, traitement **adjuvant en monothérapie** chez l'adulte dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥ 1%

AMM européenne	■ 01/04/2022
Pour rappel : indication ayant fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce (début : 13/07/2022 ; fin : 10/03/2023)	
Avis HAS/CT	■ 12/10/2022
Agrément aux collectivités	■ 10/03/2023 UNIQUEMENT chez les patient ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine
Inscription liste en sus	■ 10/03/2023 UNIQUEMENT chez les patient ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine

SMR important, ASMR IV uniquement chez les patients :
– a) ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ;
– b) ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles/ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine
Et ce, compte tenu de :
– la démonstration d'un gain en survie sans maladie par rapport à la simple surveillance dans une étude randomisée en double aveugle (médiane non atteinte ($IC_{95\%}$: 21,19 ; N.A) dans le groupe nivolumab versus 8,41 mois ($IC_{95\%}$: 5,59 ; 21,19) dans le groupe placebo, HR : 0,55 (IC à 98,72% : 0,35 ; 0,85), p = 0,0005),
– l'impossibilité de tirer de conclusion sur la survie globale liée à l'immaturité des données sur ce critère.

SMR insuffisant dans le reste du champ de l'AMM.

Pertinence scientifique :
► **Etude CA209274** de phase 3, multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo.

- **Cancer bronchique non à petites cellule métastatique en association à l'ipilimumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine** en **1ère ligne** chez les patients adultes dont les tumeurs ne présentent **pas de mutation sensibilisante de l'EGFR et ni la translocation ALK**

AMM européenne	■ 05/11/2020
Avis HAS/CT	■ 16/06/2021 (fl. 4 ml, 10 ml, 24 ml); 23/03/2022 (fl. 12 ml) ; 19/10/2022
Agrément aux collectivités	■ NON
Inscription liste en sus	■ NON

Résumé des Avis HAS :

Avis du 19/10/2022 (pas de changement par rapport à l'avis du 16/06/2021) : **SMR modéré. ASMR mineure (IV)** par rapport à la chimiothérapie compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité de l'association nivolumab/ipilimumab en association à 2 cycle de chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie en terme de survie globale (HR= 0,69 [$IC_{95\%}$: 0,56-0,86], avec une estimation ponctuelle du gain absolu de 3,4 mois, jugé cliniquement pertinent) dans une étude de phase III randomisée en ouvert
- des résultats de suivi à plus long cours, exploratoires, ayant suggéré des résultats similaires en termes d'efficacité et de tolérance

et malgré :

- un comparateur qui n'est pas optimal à la date de l'évaluation,
- l'absence de donnée permettant de distinguer la part attribuable (efficacité et toxicité) à chaque immunothérapie (nivolumab ou ipilimumab) et donc de l'intérêt propre de la combinaison de ces 2 molécules par rapport à une monothérapie (nivolumab ou ipilimumab),
- un surcroit de toxicité avec la survenue d'EI de grade ≥3 chez 70% des patients notamment immunologiques.
- L'absence d'impact démontré sur la qualité de vie

La commission regrette l'absence de données permettant de positionner l'association nivolumab/ipilimumab vis-à-vis des standards de traitement actuels : pembrolizumab en monothérapie uniquement si PD-L1≥ 50%, ainsi que l'association pembrolizumab + chimiothérapie quelle que soit l'expression de PD-L1.
Compte tenu de ces éléments, la place de l'association nivolumab/ipilimumab associée à 2 cycles de chimiothérapie, vis-à-vis de ces différents protocoles n'est donc pas connue. La Commission considère que la **décision thérapeutique doit être prise après proposition documentée issue d'une RCP**.

Avis du 23/03/2022 (fl. 12 ml) : SMR modéré, ASMR V. Complément de gamme.

Pertinence scientifique :
► **Etude CA2099LA** (Martin Reck et al) **:**étude randomisée de phase III comparant nivolumab en asssociation à l'ipilimumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine (n=361) versus 4 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine (n=358) chez des patients atteints de CBNPC non épidermoïde ou épidermoïde de stade IV ou récurrent présentant un score ECOG de 0 à 1 et n'ayant reçu aucun traitement anticancéreux antérieur (y compris inhibiteur EGFR et ALK) et indépendamment du statut PD-L1 de la tumeur. Une amélioration statistiquement significative de la survie globale (critère principal) a été observée avec le nivolumab en association avec l'ipilimumab et 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine (HR : 0,66 $IC_{95\%}$ [0,55 ;0,80]), lorsque tous les patients avaient atteint un suivi minimal de 12,7 mois. Tolérance : des événements indésirables de grade 3 à 4 ont été rapportés respectivement chez 47% des patients vs 38% dans le bras nivolumab en association à l'ipilimumab et à la chimiothérapie.
► **Revue Cochrane 2020** *(Ferrara et al)* comparant **immunothérapie** (seules ou en association) versus **chimiothérapie** (à base de platine avec ou sans bevacizumab) chez les patients atteints d'un **CBNPC avancé** et n'ayant **jamais été traités** auparavant.

- **Carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique**, en monothérapie chez l'adulte, après une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine

AMM européenne	■ 20/11/2020
Avis HAS/CT	■ 21/07/2021 (fl. 4 ml, 10 ml, 24 ml) ; 23/03/2022 (fl. 12 ml)
Agrément aux collectivités	■ NON
Inscription liste en sus	■ NON

SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale compte tenu :

- de la supériorité du nivolumab démontrée versus une monothérapie par taxanes (docetaxel ou paclitaxel) sur la survie globale (critère de jugement principal) dans une étude de phase III, randomisée, ouverte (ATTRACTION-III) avec un gain absolu modeste de 2,5 mois et des courbes de survie qui se croisent (quantité d'effet supplémentaire difficilement interprétable) ;
- du profil de tolérance plus favorable du nivolumab par rapport aux taxanes (EI grades 3-4 : 38,3% vs 70,7% ; EI graves : 32,5% vs 63,2% ; EI ayant entrainé l'arrêt du traitement : 13,9% vs 15,9%) avec toutefois des EI de grade 5 plus fréquents avec le nivolumab : 3,3% versus 2,4%) ;

Mais tenant compte d'autre part :
- des préoccupations liées à la **surmortalité observée avec le nivolumab comparé à la chimiothérapie dans les 5 premiers mois** après la randomisation dans un contexte où aucun facteur spécifique associé à ces décès précoces n'ait pu être identifié ;
- la transposabilité des résultats aux patients français non assurée (patients originaires d'Asie en majorité [95,7%]) et l'exclusion des patients en mauvais état général (score ECOG ≥ 2), qui sont pourtant les plus représentés en pratique courante à ce stade de la maladie ;
- l'absence de conclusion possible sur la survie sans progression du fait de l'interruption de la séquence hiérarchique en amont ;
- l'**absence de conclusion formelle sur la qualité de vie** (critère exploratoire et étude en ouvert) ;

Pertinence scientifique :
►**Recommandations SFNGE « cancer de l'œsophage et de la jonction œso-gastrique » (07/2022)**
► **Etude ATTRACTION-3 :** étude contrôlée, multicentrique, ouvert et randomisée de phase III comparant nivolumab à une chimiothérapie à base de taxanes (au choix de l'investigateur) chez des patient réfractaires ou intolérant à un schéma thérapeutique associant un traitement à base de fluoropyrimidine et de sels de platine et indépendamment du niveau d'expression de PD-L1 de la tumeur. Une amélioration statistiquement significative de la survie globale (critère principal) a été observée avec le nivolumab (HR : 0,77 $IC_{95\%}$ [0,62 ; 0,96]) après un suivi minimum de 17,6 mois. Tolérance : proportion plus élevée de décès dans les 2,5 premiers mois de suivi dans le bras nivolumab sans qu'aucun facteur spécifique associée à ces décès précoces ait pu être identifié.

- **Carcinome épidermoïde de l'œsophage** avancé non résécable, récurrent ou métastatique en **1ère ligne**, chez les adultes dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 %, traitement en association à l'ipilimumab

AMM européenne	■ **01/04/2022**
Avis HAS/CT	■ **Non**
Agrément aux collectivités	■ **Non**
Inscription liste en sus	■ **Non**

Pertinence scientifique :
►**Recommandations SFNGE « cancer de l'œsophage et de la jonction œso-gastrique » (07/2022)**
► **Etude CA209648** de phase 3 randomisée.

- **Carcinome épidermoïde de l'œsophage** avancé non résécable, récurrent ou métastatique en **1ère ligne** chez l'adulte dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥ 1%, traitement e**n association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine**

AMM européenne	■ **01/04/2022**
Avis HAS/CT	■ **12/10/2022**
Agrément aux collectivités	■ **16/06/2023**
Inscription liste en sus	■ **16/06/2023**

SMR important, ASMR III par rapport à la chimiothérapie seule compte-tenu :
– de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, ouverte, de la supériorité du nivolumab en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine par rapport à la chimiothérapie seule chez les patients dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥1% en termes de :
– de survie globale, avec une médiane de survie globale de 15,4 mois dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 9,1 mois dans le groupe chimiothérapie, soit un gain absolu de 6,3 mois (HR=0,54, $IC_{99,5\%}$ [0,37 ; 0,80] ; p<0,0001).
– de survie sans progression, avec une médiane de survie sans progression de 6,9 mois dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 4,4 mois dans le groupe chimiothérapie, soit un gain absolu de 2,5 mois (HR=0,65, $IC_{98,5\%}$ [0,46; 0,92] ; p=0,0023).
et ce malgré :
– un surcroît de toxicité rapporté avec notamment la survenue d'EI d'origine immunologique. La proportion de patients ayant des EI de grades 3-4 est plus élevée dans le groupe chimiothérapie + nivolumab par rapport à la chimiothérapie seule (72,9% vs. 55,9%), ainsi que pour les EI graves (60% vs. 42,8%) et les EI ayant entrainé un arrêt de traitement (41,9% vs. 26,6%).
– l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie.

Pertinence scientifique :
►**Recommandations SFNGE « cancer de l'œsophage et de la jonction œso-gastrique » (07/2022)**
► **Etude CA209648** de phase 3 randomisée.

• **Cancer colorectal métastatique** avec une **instabilité microsatellitaire élevée** (MSI-H) ou une **déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN** (dMMR), traitement en **association à** l'ipilimumab chez les patients adultes antérieurement traités par une association de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine

AMM européenne ■ 24/06/2021
Pour rappel : indication ayant fait l'objet d'une ATUc EIT : début ATUc : 20/09/2021 ; début de prise en charge : JO du 17/09/21 ; fin de prise en charge : JO 22/10/21. Refus HAS d'octroi le 22/09/21 d'une AAP dans cette indication (avec un libellé plus restrictif).

Avis HAS/CT ■ 03/11/2021 (fl. 4 ml, 10 ml, 24 ml) ; 23/03/2022 (fl. 12 ml)
Agrément aux collectivités ■ JO 03/12/2021 (fl. 4 ml, 10 ml, 24 ml) JO 04/08/2022 (fl. 12 ml) } UNIQUEMENT chez les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure
Inscription liste en sus ■ NON

Avis du 03/11/2021 :
- **SMR modéré,** chez les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure. **ASMR V** compte tenu :
- des données d'efficacité de l'association nivolumab/ipilimumab, issue d'une étude de phase 2 non comparative, suggérant un taux de réponse objective évaluée par l'investigateur, cliniquement pertinent, et des taux de réponse complète et de survie qui ne sont pas observés habituellement chez ces patients en absence de traitement,
et malgré :
- les incertitudes sur la quantité d'effet propre de cette association, considérant l'absence de comparaison directe et la faiblesse méthodologique de la comparaison indirecte fournie, dans un

contexte où une comparaison directe à une alternative thérapeutique avec une méthodologie robuste aurait été possible.
- le profil de tolérance, marqué par une incidence des EI graves rapportée chez plus de la moitié des patients (55%) et celle des EI de grades ≥3 chez près deux tiers des patients (62%).

- **SMR insuffisant** chez les patients ayant reçu une immunothérapie antérieure.

Avis du 23/03/2022 : même niveau de SMR que les autres dosages, ASMR V (complément de gamme).

Pertinence scientifique :
►**Recommandations SFNGE « cancer colorectal métastatique » (07/2022)**
►Etude CA209412 (Phase II, multicentrique en ouvert) : le nivolumab a été étudié en association à l'ipilimumab dans le traitement du CRC métastatique dMMr ou MSI-H chez les patients précédemment traité par un traitement à base de fluoropyrimidine ou qui ont été intolérant à ce traitement. Les patients devaient présenter une situation de progression pendant ou dans les 6 mois suivant la fin du traitement adjuvant. Les patients présentant un score ECOG =2, des métastases cérébrales actives ou des métastases leptoméningées, une maladie auto-immune active ou un contexte médical nécessitant le recours à un immunosuppresseur par voie systémique ont été exclus de l'étude. Au total, 119 patients ont été traités. Un taux de réponse de 61,3% ($IC_{95\%}$: 52,0 ; 70,1) a été observé dont 20,2% ($IC_{95\%}$: 13,4% ; 28,5) de réponse complète, 41,2% ($IC_{95\%}$: 32,2 ; 50,6) avec une réponse partielle et une maladie stable dans 22,7% des cas. Les réponses confirmées ont été observées indépendamment du statut de mutation BRAF ou KRAS et des niveaux d'expression tumorale de PD-L1. Chez les patients de plus de 75 ans, le taux de réponse était de 45,5% ($IC_{95\%}$: 16,7 ; 76,6).

- **Adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage**, avancé ou métastatique, HER2-négatif, en 1ère ligne chez les adultes dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score combiné positif (CPS) ≥ 5, **en association avec une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine**

AMM européenne	■ 19/10/2021

Pour rappel : indication ayant fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce (début : 21/02/2022 ; renouvellement : 23/02/23 ; fin : 10/03/2023)

Avis HAS/CT	■ 23/03/2022
Agrément aux collectivités	■ 10/03/2023
Inscription liste en sus	■ 10/03/2023

SMR important, ASMR III par rapport à la chimiothérapie seule compte-tenu :
- de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert, de la supériorité d'Opdivo® en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine par rapport à cette chimiothérapie seule chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 5 en termes de :
- survie globale (HR=0,71, $IC_{98,4\%}$ [0,59 ; 0,86] ; p<0,0001)
- survie sans progression (HR=0,68, $IC_{98\%}$ [0,56 ; 0,81] ; p<0,0001)
et malgré :
- un profil de tolérance d'Opdivo® en association à la chimiothérapie moins favorable qu'avec la chimiothérapie seule, marqué par un surcroit de toxicité avec notamment plus d'EI ayant conduit à l'arrêt de traitement dans le groupe nivolumab + chimiothérapie (47,4% versus 32,7%)
- l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie.

Pertinence scientifique :

► **Etude CA209649/CheckMate649 :** étude de phase III, randomisée, en ouvert

- **Mésothéliome** pleural malin non résécable, **en 1ère ligne, en association au Yervoy®** (ipilimumab) chez les patients adultes.

AMM européenne ■ **01/06/2021**
Pour rappel : indication ayant fait l'objet d'une ATUc (début : 01/04/21 ; fin : 28/09/21) puis d'une AAP post-AMM.
Avis HAS/CT ■ **17/11/2021** (fl. 4 ml, 10 ml, 24 ml) **;** 23/03/2022 (fl. 12 ml)
Agrément aux collectivités ■ JO **15/02/2022** (fl. 4 ml, 10 ml, 24 ml) + rectificatif (JO 02/03/22)
JO 04/08/2022 (fl. 12 ml)
Inscription liste en sus ■ JO **15/02/2022** (fl. 4 ml, 10 ml, 24 ml)
JO 04/08/2022 (fl. 12 ml)

Avis du 17/11/2021 : **SMR important, ASMR IV par** rapport à la chimiothérapie à base de pemetrexed et de sels de platine.
Cette association a démontré sa supériorité en termes de survie globale par rapport à l'association cisplatine-pemetrexed. Cependant, on ne dispose pas de données l'ayant comparé à l'association bevacizumab (hors AMM) + cisplatine-pemetrexed qui a démontré un gain en survie globale versus l'association cisplatine-pemetrexed dans le MPM en 1ère ligne de traitement. Compte tenu du risque de décès et de progression initialement augmenté (5 premiers mois pour les décès et 8 premiers mois pour la progression tumorale) chez les patients ayant reçu l'association nivolumab/ipilimumab, par rapport à ceux ayant reçu de la chimiothérapie, **la Commission recommande une utilisation prudente de la double immunothérapie chez les patients à haut risque de progression/décès précoce**. La Commission considère que la **décision thérapeutique concernant ces patients doit être prise après proposition documentée issue d'une RCP**.

Avis du 23/03/2022 (fl. 12ml) : SMR important, ASMR V. Complément de gamme.

Pertinence scientifique :
►**Etude CA209743 :** étude de phase III, randomisée, en ouvert, chez des patients (âgés de 18 ans ou plus) avec un mésothéliome pleural malin histologiquement confirmé et non préalablement traité, d'histologie épithélioïde ou non-épithélioïde, avec un statut de performance ECOG de 0 ou 1, et sans radiothérapie palliative dans les 14 jours précédant le premier traitement de l'étude. Les patients ont été inclus indépendamment du statut PD-L1 de leur tumeur. Le critère principal d'efficacité était la Survie Globale (SG). L'étude a démontré une **amélioration statistiquement significative de la SG chez les patients ayant reçu nivolumab + ipilimumab versus chimiothérapie** :
- la médiane de SG était de 18,1 mois [$IC_{95\%}$ (16,8 ; 21,4)] dans le bras nivolumab+ipilimumab, versus 14,1 mois [$IC_{95\%}$ (12,4 ; 16,2)] dans le bras chimiothérapie [HR 0,74 (0,60 ; 0,91)]
- le taux de SG à 2 ans était de 41% versus 27%.
► Recommandations ESMO (02/2022) pour le diagnostic, le traitement et le suivi du mésothéliome pleural malin.

- **Cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique** chez l'adulte présentant une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure : traitement **adjuvant en monothérapie**

AMM européenne ■ 28/07/2021
Indication ayant fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce dans cette indication avec un périmètre plus restreint (patients ayant eu une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines : début AAP le 24/01/2022 ; fin le 01/01/2023 – pour mémoire : lien AAP et PUT-RD)

Avis HAS/CT **Agrément aux collectivités**	■ 02/02/2022 (fl. 4 ml, 10 ml, 24 ml) ; 23/03/2022 (fl. 12ml) ■ Uniquement chez les patients ayant eu une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines Flacons 4 ml, 10 ml, 24 ml / entrée en vigueur le 01/01/2023 : cf. JO du 21/06/22 + JO du 28/06/22 Flacon 12ml / JO du 21/02/2023
Inscription liste en sus	■ Uniquement chez les patients ayant eu une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines Flacons 4 ml, 10 ml, 24 ml / entrée en vigueur le 01/01/2023 : cf. JO du 21/06/22 + JO du 28/06/22 Flacon 12ml / JO du 21/02/2023

Avis HAS-CT le 02/02/22 : **SMR important,** uniquement en cas de résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines ; **ASMR IV** par rapport à la stratégie de prise en charge actuelle compte tenu :
- de la démonstration de la supériorité du nivolumab par rapport au placebo dans une étude de phase III, randomisée, en double insu, en termes de survie sans maladie (gain en médiane de survie sans maladie de 11,4 mois, HR=0,69, $IC_{96,4\%}$ [0,56 ; 0,86] ; p=0,0003).

Et malgré :
- l'immaturité des données de survie globale pour conclure à un avantage du nivolumab par rapport au placebo sur ce critère de jugement,
- le nombre d'événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement plus important dans le groupe nivolumab (13,3% versus 8,1%),
- l'absence de données de qualité de vie à valeur démonstrative.

SMR insuffisant dans les autres situations.
Avis HAS-CT le 23/03/2022 (fl. 12 ml) : SMR important, ASMR V.

Pertinence scientifique :
►**Recommandations SFNGE « cancer de l'œsophage et de la jonction œso-gastrique » (07/2022)**
►Etude CA209577 (Kelly et al. 2021) : phase III, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle évaluant l'efficacité du nivolumab (n=532) vs placebo (n=262).
Les patients adultes inclus ont reçu une radiochimiothérapie, suivie par une résection chirurgicale complète du carcinome dans les 16 semaines précédant la randomisation, et présentaient une maladie résiduelle, avec au moins un stade ypN1 ou ypT1.
Les patients ont reçu nivolumab 240mg par voie IV pendant 30 min toutes les 2 semaines durant 16 semaines, suivi de 480 mg par voie IV pendant 30 min toutes les 4 semaines à partir de la semaine 17.
Le placebo était administré avec le même schéma d'administration que le nivolumab.
Le traitement était poursuivi jusqu'à récidive de la maladie, toxicité inacceptable ou pour une durée totale maximale d'un an.
Le critère d'évaluation principal était la survie sans maladie (SSM), définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de première récidive (locale, régionale, ou à distance du site primaire réséqué) ou le décès quelle que soit la cause.
Après un suivi médian de 32,2 mois, une amélioration statistiquement significative de la SSM a été observée. Nombre d'évènements 268 (50%) pour nivolumab vs 171 (65%) pour placebo (HR= 0,67 ; ($IC_{95\%}$: [0,55 ; 0,81]). La SSM médiane était de 22,4 mois ($IC_{95\%}$: 17,0 ; 33,6) pour nivolumab vs 10,4 mois ($IC_{95\%}$: 8, 3 ; 13,9) pour le placebo. Le bénéfice en SSM a été observé indépendamment de l'histologie et de l'expression PDL1 de la tumeur.

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)
Lien PUT-RD V03/2022

- **Mésothéliome pleural malin en progression** après une 1ère ligne de traitement à base de pemetrexed-cisplatine, traitement en **monothérapie** ou en **association à l'ipilimumab**

Avis ANSM ■ RTU établie le 28/10/2020 (cf. protocole de suivi), avis HAS rendu en 07/2021 entrée en vigueur **le 17/02/2022** (JO de prise en charge publié le 16/02/2022)

Pertinence scientifique :
► Etude IFCT-1501 MAPS2 : phase II randomisée non comparative évaluant la tolérance de nivolumab en monothérapie ou en association à l'ipilimumab en 2ème ou 3ème ligne.

► Recommandations ESMO (02/2022) pour le diagnostic, le traitement et le suivi du mésothéliome pleural malin.

AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

- **CBNPC résécable à haut risque de récidive** chez l'adulte dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil ≥ 1% et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue ni de translocation ALK connue, traitement néoadjuvant en association à une chimiothérapie à base de sels de platine

Cette indication est prise en charge dans le cadre d'une **Autorisation d'Accès Précoce (AAP** – Cf. décision HAS du 07/09/23 : autorisation **valable un an** à compter de sa date de notification).

AMM européenne	■ 26/06/2023 dans une indication plus large que l'AAP (sans restriction en lien avec le statut EGFR ou ALK).
Avis de la transparence	■ NON
JO agrément aux collectivités	■ NON
JO inscription liste en sus	■ NON

SITUATIONS HORS AMM, HORS RTU, POUR LESQUELLES UNE ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTERATURE A ETE REALISEE A UN TEMPS T

- **Mélanome de stade IIB ou IIC, traitement adjuvant** en monothérapie chez les patients adultes et adolescents (≥12 ans) ayant eu une résection complète

HAS-CT/ refus d'Autorisation d'Accès Précoce (AAP) ■ 06/07/2023
Le laboratoire a déposé une demande d'AMM dans cette indication. L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées. Néanmoins, la commission de la transparence (CT) a considéré que la mise en œuvre du traitement pouvait être différée compte tenu de la présence d'une alternative thérapeutique (La spécialité Keytruda® possédant une AMM superposable à cette indication.)

- **Cancer bronchique non à petites cellules métastatique, EGFR- et ALK-, en 1ère ligne en association à l'ipilimumab**

Retrait de demande d'AMM par le laboratoire ■ 30/01/2020
EMA – 28/02/2020 : Les résultats des données de l'essai CheckMate 227 (CA209227) n'ont pas permis au CHMP de trancher en faveur d'un rapport B/R positif.

- **Carcinome hépatocellulaire avancé** chez les patients adultes **précédemment traités par sorafenib**

Retrait de demande d'AMM par le laboratoire ■ 20/07/2017
EMA – 15/09/2017 : Résultats présentés par le laboratoire insuffisants pour déterminer le rapport bénéfice/risque : étude non comparative et détails des caractéristiques des patients insuffisants pour permettre une comparaison aux résultats d'autres études.

Pertinence scientifique :
► Etude CheckMate 040 (El-Khoueiry et al. 2017), ouverte non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance du nivolumab chez 145 patients adultes atteints de carcinome hépatocellulaire et précédemment traités par sorafenib. Une réponse objective a été observée chez 27 patients (19%) dont 5 réponses complètes.

- **Lymphome de Hodgkin réfractaire ou récidivant à 4 lignes de polychimiothérapie** (incluant brentuximab vedotin) et ne pouvant recevoir une greffe de cellules souches autologue

Situation clinique hors référentiel ■ Situation ayant bénéficié d'une **ATU nominative** jusqu'au 31/08/2015
Pertinence scientifique :
►**Etude CA209-039** (Ansell et al. 2015) : Etude de phase Ib, d'escalade de doses évaluant la sécurité, la pharmacocinétique, l'activité immuno-régulatrice et antitumorale du nivolumab, et la combinaison de nivolumab et ipilimumab ou nivolumab et lirilumab chez des sujets avec pathologies hématologique malignes récidivantes ou réfractaires
Le but de cette étude est de déterminer les effets secondaires du traitement avec nivolumab seul et en combinaison avec l'ipilimumab ou lirilumab et de déterminer la dose pour une utilisation dans de futures études.
Sur 23 patients, un taux de réponse de 87 % dont 17 % de réponse complète et une survie sans progression de 86 % à 24 semaines, chez des patients atteint de lymphome de Hodgkin résistant et/ou réfractaire au Brentuximab Vedotin et/ou en rechute après une autogreffe.).

- **Cancer gastrique ou de la jonction gastroœsophagienne récurrent** non résécable ou ne pouvant être traité par un traitement standard

Retrait de demande d'AMM par le laboratoire ■ 27/06/2018
EMA – 27/07/2018 : En l'absence de données supplémentaires, rapport bénéfice/risque non établi chez les patients d'origine européenne. L'amélioration de la survie observée dans l'étude présentée par le laboratoire est faible (environ 1 mois). De plus, le traitement n'a pas été évalué dans la population européenne mais uniquement chez des patients d'origine asiatique (atteintes différentes chez ces patients).

Pertinence scientifique :
► Phase III, randomisée en double aveugle (Kang et al. 2017) évaluant l'efficacité du nivolumab (n=330) *vs* placebo (n=163) chez des patients d'origine japonaise, coréenne ou Taïwanaise atteints d'un cancer gastrique ou de la jonction gastroœsophagienne récurrent, non résécable ou ne pouvant être traité par un traitement standard. Les patients étaient intolérants ou réfractaires à au moins 2 lignes de traitement. La médiane de survie globale (critère de jugement principal) a été de 5,26 mois dans le groupe nivolumab *vs* 4,14 mois dans le groupe placebo (HR 0,63 ; $IC_{95\%}$ (0,51-0,78)). La survie globale à 12 mois a été respectivement de 26,2% *vs* 10,9%. Des effets indésirables de grade 3-4 sont survenus chez 34 patients (10%) du groupe nivolumab *vs* 7 patients (4%) du groupe placebo.
► Revue Cochrane 2020 (*Tomita Y. et al*) relative au cancer gastrique et adénocarcinome avancé de la jonction gastro-oesophagienne.

Références bibliographiques :

Ansell, Stephen M., Alexander M. Lesokhin, Ivan Borrello, Ahmad Halwani, Emma C. Scott, Martin Gutierrez, Stephen J. Schuster, et al. 2015. « PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma ». *The New England Journal of Medicine* 372 (4): 311-19. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411087.

Borghaei, Hossein, Luis Paz-Ares, Leora Horn, David R. Spigel, Martin Steins, Neal E. Ready, Laura Q. Chow, et al. 2015. « Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer ». *The New England Journal of Medicine*, septembre. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643.

Brahmer, Julie, Karen L. Reckamp, Paul Baas, Lucio Crinò, Wilfried E. E. Eberhardt, Elena Poddubskaya, Scott Antonia, et al. 2015. « Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer ». *The New England Journal of Medicine* 373 (2): 123-35. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627.

Cella, David, Viktor Grünwald, Bernard Escudier, Hans J. Hammers, Saby George, Paul Nathan, Marc-Oliver Grimm, et al. 2019. « Patient-Reported Outcomes of Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Treated with Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib (CheckMate 214): A Randomised, Phase 3 Trial ». *The Lancet. Oncology*, janvier. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30778-2.

Choueiri, Toni K., Thomas Powles, Mauricio Burotto, Bernard Escudier, Maria T. Bourlon, Bogdan Zurawski, Victor M. Oyervides Juárez, et al. 2021. « Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma ». *The New England Journal of Medicine* 384 (9): 829-41. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026982.

Clinical Trials.gov. s. d. « Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214) - Tabular View - ClinicalTrials.gov ». Consulté le 7 octobre 2015a. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02231749?term=CheckMate+214&rank=1.

———. s. d. « Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma (CheckMate 064) - Tabular View - ClinicalTrials.gov ». Consulté le 9 octobre 2015b. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01783938?term=CheckMate-064&rank=1.

Dummer, R., A. Hauschild, N. Lindenblatt, G. Pentheroudakis, U. Keilholz, et ESMO Guidelines Committee. 2015. « Cutaneous Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 26 Suppl 5 (septembre): v126-32. https://doi.org/10.1093/annonc/mdv297.

El-Khoueiry, Anthony B., Bruno Sangro, Thomas Yau, Todd S. Crocenzi, Masatoshi Kudo, Chiun Hsu, Tae-You Kim, et al. 2017. « Nivolumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (CheckMate 040): An Open-Label, Non-Comparative, Phase 1/2 Dose Escalation and Expansion Trial ». *Lancet (London, England)* 389 (10088): 2492-2502. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31046-2.

Ferris, Robert L., George Blumenschein, Jerome Fayette, Joel Guigay, A. Dimitrios Colevas, Lisa Licitra, Kevin Harrington, et al. 2016. « Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck ». *The New England Journal of Medicine* 375 (19): 1856-67. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602252.

Goldkuhle, Marius, Maria Dimaki, Gerald Gartlehner, Ina Monsef, Philipp Dahm, Jan-Peter Glossmann, Andreas Engert, Bastian von Tresckow, et Nicole Skoetz. 2018. « Nivolumab for Adults with Hodgkin's Lymphoma (a Rapid Review Using the Software RobotReviewer) ».

The Cochrane Database of Systematic Reviews 7 (juillet): CD012556. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012556.pub2.

Kang, Yoon-Koo, Narikazu Boku, Taroh Satoh, Min-Hee Ryu, Yee Chao, Ken Kato, Hyun Cheol Chung, et al. 2017. « Nivolumab in Patients with Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer Refractory To, or Intolerant Of, at Least Two Previous Chemotherapy Regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial ». *Lancet (London, England)* 390 (10111): 2461-71. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31827-5.

Kelly, Ronan J., Jaffer A. Ajani, Jaroslaw Kuzdzal, Thomas Zander, Eric Van Cutsem, Guillaume Piessen, Guillermo Mendez, et al. 2021. « Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer ». *The New England Journal of Medicine* 384 (13): 1191-1203. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032125.

Larkin, James, Vanna Chiarion-Sileni, Rene Gonzalez, Jean Jacques Grob, C. Lance Cowey, Christopher D. Lao, Dirk Schadendorf, et al. 2015. « Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma ». *The New England Journal of Medicine* 373 (1): 23-34. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030.

Motzer, Robert J., Bernard Escudier, David F. McDermott, Saby George, Hans J. Hammers, Sandhya Srinivas, Scott S. Tykodi, et al. 2015. « Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma ». *The New England Journal of Medicine*, septembre. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665.

Motzer, Robert J., Nizar M. Tannir, David F. McDermott, Osvaldo Arén Frontera, Bohuslav Melichar, Toni K. Choueiri, Elizabeth R. Plimack, et al. 2018. « Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma ». *The New England Journal of Medicine* 378 (14): 1277-90. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126.

NCCN. 2015. « Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma ». version 3. National Comprehensive cancer network. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

Overman, Michael J., Ray McDermott, Joseph L. Leach, Sara Lonardi, Heinz-Josef Lenz, Michael A. Morse, Jayesh Desai, et al. 2017. « Nivolumab in Patients with Metastatic DNA Mismatch Repair-Deficient or Microsatellite Instability-High Colorectal Cancer (CheckMate 142): An Open-Label, Multicentre, Phase 2 Study ». *The Lancet. Oncology* 18 (9): 1182-91. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30422-9.

Pasquali, Sandro, Andreas V. Hadjinicolaou, Vanna Chiarion Sileni, Carlo Riccardo Rossi, et Simone Mocellin. 2018. « Systemic Treatments for Metastatic Cutaneous Melanoma ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2 (février): CD011123. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011123.pub2.

Postow, Michael A., Jason Chesney, Anna C. Pavlick, Caroline Robert, Kenneth Grossmann, David McDermott, Gerald P. Linette, et al. 2015. « Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma ». *The New England Journal of Medicine* 372 (21): 2006-17. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414428.

Rexer, H. 2015. « [Therapy of untreated local advanced or metastatic renal cell carcinoma : Phase III, randomized, open-label study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in subjects with previously untreated, local advanced or metastatic renal cell carcinoma (CheckMate 214 - AN 36/15 of the AUO)] ». *Der Urologe. Ausg. A*, septembre. https://doi.org/10.1007/s00120-015-3946-5.

Robert, Caroline, Georgina V. Long, Benjamin Brady, Caroline Dutriaux, Michele Maio, Laurent Mortier, Jessica C. Hassel, et al. 2015. « Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation ». *The New England Journal of Medicine* 372 (4): 320-30. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412082.

Sharma, Padmanee, Margitta Retz, Arlene Siefker-Radtke, Ari Baron, Andrea Necchi, Jens Bedke, Elizabeth R. Plimack, et al. 2017. « Nivolumab in Metastatic Urothelial Carcinoma after

Platinum Therapy (CheckMate 275): A Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Trial ». *The Lancet. Oncology* 18 (3): 312-22. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30065-7.

Weber, Jeffrey, Mario Mandala, Michele Del Vecchio, Helen J. Gogas, Ana M. Arance, C. Lance Cowey, Stéphane Dalle, et al. 2017. « Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma ». *The New England Journal of Medicine* 377 (19): 1824-35. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709030.

Weber, Jeffrey S., Sandra P. D'Angelo, David Minor, F. Stephen Hodi, Ralf Gutzmer, Bart Neyns, Christoph Hoeller, et al. 2015. « Nivolumab versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma Who Progressed after Anti-CTLA-4 Treatment (CheckMate 037): A Randomised, Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial ». *The Lancet. Oncology* 16 (4): 375-84. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70076-8.

Wolchok, Jedd D., Vanna Chiarion-Sileni, Rene Gonzalez, Piotr Rutkowski, Jean-Jacques Grob, C. Lance Cowey, Christopher D. Lao, et al. 2017. « Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma ». *The New England Journal of Medicine* 377 (14): 1345-56. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684.

Younes, Anas, Armando Santoro, Margaret Shipp, Pier Luigi Zinzani, John M. Timmerman, Stephen Ansell, Philippe Armand, et al. 2016a. « Nivolumab for Classical Hodgkin's Lymphoma after Failure of Both Autologous Stem-Cell Transplantation and Brentuximab Vedotin: A Multicentre, Multicohort, Single-Arm Phase 2 Trial ». *The Lancet. Oncology* 17 (9): 1283-94. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30167-X.

———. 2016b. « Nivolumab for Classical Hodgkin's Lymphoma after Failure of Both Autologous Stem-Cell Transplantation and Brentuximab Vedotin: A Multicentre, Multicohort, Single-Arm Phase 2 Trial ». *The Lancet. Oncology* 17 (9): 1283-94. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30167-X.

Martin Reck, Tudor-Eliade Ciuleanu, Manuel Cobo Dols, Michael Schenker, Bogdan Zurawski, Juliana Menezes, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA.

Kadowaki, et al. 2019. « Nivolumab versus Chemotherapy in Patients with Advanced Oesophageal Squamous Cell Carcinoma Refractory or Intolerant to Previous Chemotherapy (ATTRACTION-3): A Multicentre, Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial ». *The Lancet. Oncology* 20 (11): 1506-17. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30626-6