

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

EMA/RCP Yervoy® [Rév. 52 du 15/06/2023](#)

- Mélanome avancé (non résecable ou métastatique) **en monothérapie** chez les adultes

AMM européenne	■ 25/07/2011 ; 31/10/2013 (extension 1 ^{ère} ligne)
Avis de la transparence	■ 14/12/2011 ; 06/11/2013 ; 19/11/2014 (extension à la L1), 07/06/2017
Agrément aux collectivités	■ 24/04/2012 (uniquement si pas de mutation B-RAF)
Liste en sus	■ Radiation de la liste en sus le 01/03/2018 (JO du 24/11/2017)

Chez les patients naïfs de traitement (quel que soit le statut B-RAF) : **SMR insuffisant.**

En 2^{ème} ligne en présence de mutation B-RAF : **SMR insuffisant.**

En 2^{ème} ligne et plus en l'absence de mutation B-RAF : **SMR important, ASMR V.**

En 3^{ème} ligne et plus en présence de mutation B-RAF : **SMR important, ASMR V.**

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 1^{ère} 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**.

En 2^{ème} ligne : **l'utilisation de l'ipilimumab est recommandée.**

- **Traitement médical chez les patients BRAF muté :**

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

3^{ème} ligne : L'ipilimumab, une chimiothérapie et/ou des soins de support sont à discuter **en fonction de l'état clinique du malade, son taux de LDH, son indice de performance et le nombre de sites métastatiques** (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).

► **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 l'ipilimumab (voir [article](#) pour les résultats en lien avec les autres traitements systémiques) :

- Anti-CTLA4 + chimiothérapie vs chimiothérapie : l'association anti-CTLA4 + chimiothérapie améliore la SSP (HR 0,76 IC_{95%} (0,63-0,92) ; niveau de preuve NP modéré) par rapport à la chimiothérapie seule, sans effet significatif sur la SG (HR 0,81 IC_{95%} (0,65-1,01)), avec une toxicité plus importante (RR 1,69 IC_{95%} (1,19-2,42)).
- 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):

- Association anti-CTLA4 + anti-PD1 > chimiothérapie (HR 0,30 IC_{95%} (0,17-0,51)).
- Les inhibiteurs de BRAF (HR 0,40 IC_{95%} (0,23-0,68)) ainsi que l'association inhibiteurs de BRAF + anti-MEK (HR 0,22 IC_{95%} (0,12-0,39)) sont associés à une meilleure SSP que les anti-CTLA4.
- 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)).

► **Etude MDX010-20** (Robert et al. 2013; McDermott et al. 2013) : étude pivot de phase III, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ipilimumab par rapport au gp100 (vaccin peptidique sans AMM) en termes de survie globale chez des patients HLA-A2*0201 positifs avec mélanome non résecable de stade III et IV, en échec à une 1^{ère} ligne de traitement.

Les patients ont été randomisés en 3 bras : ipilimumab 3 mg/kg en monothérapie, ipilimumab 3 mg/kg + vaccin peptidique expérimental (gp100) (n=403), ou le gp100 seul (n=136).

Les patients ont été inclus **quel que soit leur statut mutationnel BRAF initial**.

Critère principal = Survie globale (SG) : les bras de traitement contenant ipilimumab ont démontré un **avantage statistiquement significatif** par rapport au bras gp100. Le hazard ratio (HR) issu de la comparaison des SG entre les bras ipilimumab en monothérapie et le bras gp100 seul était de **0,66** ([0,51, 0,87] ; p = 0,0026). La **médiane de survie globale** a été augmentée avec l'ipilimumab par rapport au gp100 (10,1 mois vs 6,4 mois, HR 0,66 [0,51 ; 0,87], p=0,0026), soit une amélioration absolue de **3,7 mois**.

Bien qu'une différence de survie globale ait été observée, l'apport thérapeutique de l'ipilimumab est **difficilement quantifiable** compte-tenu du **choix du comparateur** (gp100 ne disposant pas d'AMM).

► **Etude CA184-024** (Robert et al. 2011) : phase III multicentrique, en double-aveugle, randomisée en deux-bras, chez des atteints de mélanome (non résecable) de stade III ou IV **non traités**, comparant l'association dacarbazine + ipilimumab (10 mg/kg) vs. dacarbazine + Placebo.

Amélioration **significative** de la SG dans le bras ipilimumab (11,2 mois vs 9,1 mois), soit un bénéfice de **2,1 mois**. Le CHMP a estimé que les résultats observés étaient suffisants pour supporter l'extension d'indication d'ipilimumab chez les **patients naïfs** et à la dose de **3 mg/kg**.

Le taux de survie à 5 ans était de 18,2% (IC 95%, de 13,6% à 23,4%) pour les patients traités avec l'ipilimumab + dacarbazine contre 8,8% (IC 95%, de 5,7% à 12,8%) pour les patients traités avec placebo + dacarbazine (p = 0,002). Un plateau dans la courbe de survie est apparu à environ 3 ans (Maio et al. 2015).

► Une analyse agrégée de la survie à long terme à partir de 10 études prospectives et 2 études rétrospectives avec l'ipilimumab, dont 2 essais de phase III (n=1861) (Schadendorf et al. 2015) a montré que la médiane de survie globale était de 11,4 mois (IC à 95%, de 10,7 à 12,1 mois) parmi les 1861 patients analysés. A noter que 254 patients avaient au moins 3 ans de survie.

► **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 résecable 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 2015b)) : 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 avancé (non résecable ou métastatique) [en monothérapie](#) chez les adolescents ≥ 12 ans

AMM européenne	■ 18/01/2018
Avis de la transparence	■ <u>27/06/2018</u>
Agrément aux collectivités	■ Non
Liste en sus	■ Non

SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale. **Yervoy® n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique actuelle du mélanome avancé chez l'adolescent** (âgés de 12 à 17 ans inclus) dans la mesure où la prise en charge des adolescents ayant un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) est **globalement superposable à celle des adultes**, et que des **traitements (nivolumab ou pembrolizumab) ont démontré chez l'adulte une efficacité supérieure et présentent un meilleur profil de tolérance** par rapport à Yervoy®.

Pertinence scientifique :

► Etude CA184-178 (Geoerger et al. 2017) : Phase II, non randomisée, multicentrique, en ouvert chez des adolescent âgés entre 12 et 18 ans, en L≥1, présentant un mélanome malin non résecable de stade III ou IV et traités à une posologie de 3mg/kg (A, n=4) ou 10mg/kg (B, n=8) toutes les 3 semaines pour 4 doses. Le taux de survie à un an (critère principal) a été de 75 % (IC_{95%} 12,8-96,1) dans le bras A et 62,5% (IC_{95%} 22,9-86,1) dans le bras B.

► Etude CA184-070 : phase 1, multicentrique, en ouvert, d'escalade de doses d'ipilimumab chez des patients de 1 an à 21 ans ayant une tumeur solide mesurable, non traitable, récidivante ou réfractaire, sans option curative avec une thérapie standard (n=33).

- **Mélanome avancé (non résecable ou métastatique) en association au nivolumab, 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 phase 1/2 CA209070.

- Mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patients adultes en association au nivolumab. *Comparativement au nivolumab en monothérapie, une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale est observée avec cette association uniquement chez les patients ayant une faible expression de PD-L1.*

AMM européenne	■ 31/05/2018, le nivolumab avait quant à lui obtenu une AMM dans cette indication le 11/05/2016
Avis de la transparence	■ <u>Avis du 25/07/2018</u> : se référer à l' <u>avis du nivolumab du 03/05/2017</u> : SMR important, ASMR V uniquement en 1^{ère} 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
Agrément aux collectivités	■ <u>30/04/2019</u> : uniquement en 1^{ère} 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.
Liste en sus	■ <u>30/04/2019</u> et <u>rectificatif 24/05/2019</u> : uniquement en 1^{ère} 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.

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 1^{ère} 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 :

1^{ère} 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).

► **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 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 résecable de stade III ou IV naïfs de traitement.

Objectifs principaux : survie globale et survie sans progression.

La médiane de survie sans progression était de 11,5 mois (IC_{95%} [8,9 ; 22,2]) pour l'association, 6,9 mois (IC_{95%} [4,3 ; 9,5]) pour le nivolumab seul et 2,9 mois (IC_{95%} [2,8 ; 3,4]) pour l'ipilimumab seul.

L'analyse de la survie globale (effectuée après un suivi minimum de 36 mois) montre une médiane de 37,6 mois (IC_{95%} [29,1 ; NA]) 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.

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

► **Recommandations ESMO dans le mélanome cutané (08/2020).**

● **Carcinome à cellules rénales** avancé de l'adulte, de **pronostic intermédiaire/défavorable**, en **1^{ère} ligne**, en association au nivolumab

AMM européenne

■ 11/01/2019

Avis HAS/CT

■ 10/07/2019

JO agrément aux collectivités

■ 03/03/2020 : uniquement pour les carcinomes à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires

Inscription liste en sus

■ 03/03/2020 : uniquement pour les carcinomes à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires

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 entraînant 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,

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** « Utilisation des immunothérapies aux stades précoce et avancé du carcinome à cellules rénales » (12/2021)

- **Cancer bronchique non à petites cellule métastatique** en association au **nivolumab** 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	■ <u>16/06/2021</u> ; <u>19/10/2022</u>
JO agrément aux collectivités	■ Non
Inscription liste en sus	■ Non

Résumé de l'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 surcroît 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 $\geq 50\%$, 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.**

Pertinence scientifique :

► **Etude CA2099LA (Martin Reck et al)** : étude randomisée de phase III comparant l'ipilimumab en association au nivolumab 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 l'ipilimumab en association avec le nivolumab 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 ipilimumab en association au nivolumab et à la chimiothérapie.

- **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 nivolumab** 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 : 20/09/21 ; 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

JO agrément aux collectivités

■ 03/12/2021 : uniquement chez les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure

Inscription liste en sus

■ Non

- **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.

Pertinence scientifique :

► Etude CA209412 (Phase II, multicentrique en ouvert) : l'ipilimumab a été étudié en association à nivolumab 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).

- **Mésothéliome pleural malin** non résecable, en **1^{ère} ligne, en association au nivolumab** (Opdivo®) 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

JO agrément aux collectivités

■ 15/02/2022 + rectificatif (JO 02/03/22)

Inscription liste en sus

■ **15/02/2022**

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 1^{ère} 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.**

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 [IC95% (16,8 ; 21,4)] dans le bras nivolumab+ipilimumab, versus 14,1 mois [IC95% (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 / diagnostic, traitement et suivi du mésothéliome pleural malin (02/2022)** : l'association nivolumab-ipilimumab est recommandée dans cette indication peu importe l'histologie ou le statut PD-L1.

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

AMM européenne

■ **01/04/2022**

Avis HAS/CT

■ **Non**

JO agrément aux collectivités

■ **Non**

Inscription liste en sus

■ **Non**

Pertinence scientifique :

► **Etude CA209648** de phase 3 randomisée.

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

Lien [PUT-RD V03/2022](#)

- **Mésothéliome pleural malin en progression** après une 1^{ère} ligne de traitement à base de pemetrexed-cisplatine, traitement en **association au nivolumab (Opdivo®)**

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 2^{ème} ou 3^{ème} ligne.
- ▶ Recommandations ESMO / diagnostic, traitement et suivi du **mésothéliome pleural malin** (02/2022).

Références

- 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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30778-2).
- Georger, Birgit, Christophe Bergeron, Lia Gore, Leonard Sender, Ira J. Dunkel, Cynthia Herzog, Lieve Brochez, et al. 2017. « Phase II Study of Ipilimumab in Adolescents with Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma ». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 86: 358-63. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.09.032>.
- Kaufman, Howard L., John M. Kirkwood, F. Stephen Hodi, Sanjiv Agarwala, Thomas Amatruda, Steven D. Bines, Joseph I. Clark, et al. 2013. « The Society for Immunotherapy of Cancer Consensus Statement on Tumour Immunotherapy for the Treatment of Cutaneous Melanoma ». *Nature Reviews. Clinical Oncology* 10 (10): 588-98. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2013.153>.
- Lacouture M.E, Sibaud V, Gerber P.A, van den Hurk C, Fernández-Peñas, Santini D, Jahn F, Jordan K, ESMO Guidelines Committee. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. European Society for Medical Oncology. Volume 32, Issue 2, 2021.
- 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>.
- Maio, Michele, Jean-Jacques Grob, Steinar Aamdal, Igor Bondarenko, Caroline Robert, Luc Thomas, Claus Garbe, et al. 2015. « Five-Year Survival Rates for Treatment-Naive Patients with Advanced Melanoma Who Received Ipilimumab plus Dacarbazine in a Phase III Trial ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 33 (10): 1191-96. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.6018>.
- McDermott, D., J. Haanen, T.-T. Chen, P. Lorigan, S. O'Day, et MDX010-20 Investigators. 2013. « Efficacy and Safety of Ipilimumab in Metastatic Melanoma Patients Surviving More than 2 Years Following Treatment in a Phase III Trial (MDX010-20) ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 24 (10): 2694-98. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt291>.
- 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>.
- Robert, Caroline, Dirk Schadendorf, Marianne Messina, F. Stephen Hodi, Steven O'Day, et MDX010-20 investigators. 2013. « Efficacy and Safety of Retreatment with Ipilimumab in Patients with Pretreated Advanced Melanoma Who Progressed after Initially Achieving Disease Control ». *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 19 (8): 2232-39. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3080>.

- Robert, Caroline, Luc Thomas, Igor Bondarenko, Steven O'Day, Jeffrey Weber, Claus Garbe, Celeste Lebbe, et al. 2011. « Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma ». *The New England Journal of Medicine* 364 (26): 2517-26.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104621>.
- Schadendorf, Dirk, F. Stephen Hodi, Caroline Robert, Jeffrey S. Weber, Kim Margolin, Omid Hamid, Debra Patt, Tai-Tsang Chen, David M. Berman, et Jedd D. Wolchok. 2015. « Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 33 (17): 1889-94.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2736>.
- 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>.
- 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.