

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

YERVOY (ipilimumab), anticorps monoclonal

Pas d'avantage clinique démontré en première ligne de traitement des mélanomes avancés de l'adulte par rapport aux stratégies thérapeutiques existantes

L'essentiel

- ▶ YERVOY a désormais l'AMM en 1^{ère} ligne du traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patients adultes.
- ▶ Compte tenu du faible niveau de preuve des études présentées, il n'a pu être mis en évidence un avantage clinique de YERVOY par rapport à la stratégie thérapeutique existante en première ligne de traitement des mélanomes avancés de l'adulte.

Indication préexistante

YERVOY a déjà l'AMM dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement. Cette synthèse ne porte pas sur cette indication

Stratégie thérapeutique

La prise en charge actuelle en première ligne de traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique), est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou pas d'une mutation B-RAF. En cas de mutation, le choix du traitement passe par une thérapie ciblée représentée aujourd'hui par le vemurafenib (ZELBORAF) ou le dabrafenib (TAFINLAR) en monothérapie.

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

En première ligne, en l'absence de mutation B-RAF, l'ipilimumab (YERVOY) est considéré comme une option pouvant être choisie. Dans le cas particulier des tumeurs B-RAF non mutées et associées uniquement à des métastases cérébrales, le traitement repose sur l'utilisation de l'ipilimumab (YERVOY) ou de la fotémustine. La place de la radiothérapie complémentaire doit être discutée.

Données cliniques

- Une analyse groupée des données des patients naïfs de chimiothérapie issus de 4 études randomisées (3 études de phase II et 1 étude de phase III) et traités par ipilimumab à la dose de 3 mg/kg (n=78 patients) a été réalisée a posteriori. Le taux de survie globale estimé à 1 an (critère principal) a été de 54,1%. Cette analyse présente plusieurs faiblesses statistiques et méthodologiques qui doivent être soulignées, à savoir, d'une part, les biais potentiels liés à une analyse groupée post-hoc sur des sous-groupes de patients issus de différentes études sans respect de la démarche hypothético-déductive et, d'autre part, l'absence d'analyse comparative à la stratégie thérapeutique existante.
- Une analyse intermédiaire a été réalisée sur deux études de cohorte observationnelles rétrospectives de patients suivis aux Etats-Unis :
 - Dans une étude (n=90 patients), le taux de survie globale observé à 1 an a été de 49,4% et la médiane de survie observée a été de 11,5.
 - Dans une autre étude (n=160 patients), le taux de survie globale observé à 1 an a été de 60,8% et la médiane de survie observée a été de 15,5 mois.Le niveau de preuve de ces résultats reste faible (biais de mémorisation et études non-comparatives).

- Une comparaison indirecte a inclus 16 essais randomisés ; les résultats suggèrent que la survie globale à long terme (≥ 24 mois) avec l'ipilimumab semble supérieur aux autres schémas thérapeutiques évalués, en monothérapie (dacarbazine, temozolomide, vemurafenib). Il a été observé un Hazard Ratio au 24ème mois en faveur de l'ipilimumab par rapport à la dacarbazine : HR = 0,46, ainsi que par rapport au temozolomide : HR = 0,40, et enfin par rapport au vemurafenib : HR = 0,47. L'analyse incluant le vemurafenib fait l'hypothèse d'une équivalence d'efficacité de l'ipilimumab selon que les patients soient porteurs ou non de la mutation B-RAF.
- Des événements indésirables graves (grades ≥ 3) liés au traitement ont été rapportés chez 13 à 14% des patients ; les plus fréquemment observés sont d'origine immunologique. Les données de tolérance fournies dans cette nouvelle indication sont comparables au profil de tolérance connu jusqu'à présent pour cette spécialité.

Conditions de prescription

Médicament à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par YERVOY est modéré dans l'extension d'indication en première ligne de traitement de patients adultes ayant un mélanome avancé (non résecable ou métastatique), sans mutation de B-RAF et chez des patients à évolutivité lente, un état général conservé et une espérance de vie supérieure à 3 mois.
- En l'absence de démonstration d'une efficacité ou d'une tolérance supérieure à la stratégie thérapeutique existante en première ligne de traitement des mélanomes avancés de l'adulte, YERVOY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V, inexistante).
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 19 novembre 2014 (CT-13608) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ * Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »