

**SYNTHÈSE D'AVIS DU COLLEGE DE LA HAS****OPDIVO (nivolumab), anticorps anti-PD1****Progrès thérapeutique modéré en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement du mélanome avancé****L'essentiel**

- ▶ OPDIVO a l'AMM en monothérapie dans le traitement des adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).
- ▶ En l'absence de mutation B-RAF, comme le pembrolizumab (KEYTRUDA), il est recommandé en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement.
- ▶ En cas de mutation B-RAF, comme le pembrolizumab (KEYTRUDA), sa place en alternative aux thérapies ciblées est actuellement débattue, notamment le profil de patients susceptibles de recevoir l'un de ces 2 traitements en 1<sup>ère</sup> ligne.

**Stratégie thérapeutique**

La prise en charge actuelle 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 de la tumeur :

- En l'absence de mutation B-RAF, le nivolumab (OPDIVO) et le pembrolizumab (KEYTRUDA) sont recommandés en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement.  
En 2<sup>ème</sup> ligne de traitement, l'ipilimumab (YERVOY) représente une option thérapeutique bien qu'il n'existe pas de données sur l'efficacité des anti-CTL4 (ipilimumab) après progression sous anti-PD1.
- En cas de mutation B-RAF, le traitement comprend en premier lieu une bithérapie ciblée (inhibiteurs de B-RAF + anti-MEK) : dabrafenib (TAFINLAR) + trametinib (MEKINIST) ou vemurafenib (ZELBORAF) + cobimetinib (COTTELIC). La place du nivolumab et du pembrolizumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue ainsi que le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en première ligne.
- En 2<sup>ème</sup> ligne de traitement, le nivolumab ou le pembrolizumab sont recommandés. L'association dabrafenib + trametinib n'est pas recommandée en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement chez les patients en rechute ayant déjà reçu un inhibiteur de B-RAF en monothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**  
OPDIVO, en monothérapie, est un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients non porteurs d'une mutation B-RAF et de 2<sup>ème</sup> ligne chez les patients B-RAF mutés.

**Données cliniques**

- Dans une étude randomisée en double aveugle, réalisée chez 418 patients B-RAF non mutés en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement versus dacarbazine, la survie globale (% de sujets décédés, critère de jugement principal) a été de 24% (50/210 patients) dans le groupe nivolumab et de 46% (96/208) dans le groupe dacarbazine : HR=0,42 ; IC99,79%=[0,25-0,73] ; p<0,0001.
- Dans une autre étude randomisée en double aveugle, réalisée chez 945 patients, quelle que soit la mutation B-RAF, en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement versus ipilimumab, la médiane de survie sans progression (co-critère principal) a été de 6,9 mois dans le groupe nivolumab versus 2,9 mois dans le groupe ipilimumab. A la date d'analyse intermédiaire, pour un suivi médian des patients de 12,5 mois, le pourcentage d'événements survenus (progression de la maladie ou décès) a été de 55% (174/316 dans le groupe nivolumab et de 74% (234/315) dans le groupe ipilimumab : HR = 0,57 ; IC95%=[0,43-0,76] ; p<0,0001.
- Dans une autre étude randomisée ouverte, réalisée chez 405 patients quelle que soit la mutation B-RAF, en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne de traitement versus chimiothérapie, à l'appréciation de l'investigateur (dacarbazine ou carboplatine+paclitaxel) :

- Le pourcentage de réponse objective (co-critère de jugement principal) a été de 32% (38/120 patients) dans le groupe nivolumab versus 11% (5/47) dans le groupe chimiothérapie.
- Lors de l'analyse intermédiaire prévue après que 169 patients sont décédés, le pourcentage de décès toutes causes (co-critère de jugement principal) a été de 44,5% (121/272 patients) dans le groupe nivolumab et de 45,9% (61/133) dans le groupe chimiothérapie : HR = 0,93 ; IC95% [0,68-1,26], non significatif.
- Le nivolumab semble présenter un meilleur profil de tolérance que les chimiothérapies classiques ou que l'ipilimumab. Des événements indésirables graves (grades  $\geq 3$ ) ont été rapportés chez 34 à 44% des patients selon les études, les plus fréquemment observés sont d'origine immunologique : dysthyroïdies, diarrhée, augmentation ASAT/ALAT/gamma-GT, insuffisance rénale/augmentation de la créatininémie, prurit, rash, vitiligo, érythèmes.
- Aucune valeur seuil d'expression PD-L1 n'est standardisée et validée, celle-ci varie d'une étude à l'autre selon les molécules évaluées. Ce biomarqueur ne peut, en l'état actuel des connaissances, être utilisé à visée pronostique pour apprécier une éventuelle différence selon l'expression de PD-L1.

## Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier.
- Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie et d'oncologie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par OPDIVO est important.
- OPDIVO apporte une amélioration du service médical rendu\*\* modérée (ASMR III), dans cette indication.
- 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 du collège de la HAS du 13 janvier 2016 (CT-14578) disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* 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 »