

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
27 juin 2018***Date d'examen par la Commission : 13 juin 2018****ipilimumab*****YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**

Boite de 1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 580 877 0 7)

Boite de 1 flacon de 40 ml (CIP : 34009 580 878 7 5)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

Code ATC	L01XC11 (anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	Extension d'indication aux adolescents de 12 ans et plus
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement des patients [...] et adolescents de 12 ans et plus atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique). »

Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	<p>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des patients adolescents (âgés de 12 à 17 ans inclus) atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique), naïfs de traitement ou prétraités, compte tenu notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données d'efficacité et de tolérance particulièrement limitées chez l'adolescent, - de la supériorité des anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab) démontrée par rapport à l'ipilimumab chez les patients adultes naïfs de traitement et de l'absence de donnée d'efficacité ou de tolérance chez l'adulte après échec des traitements standards (anti-PD1 ou anti-B-RAF/anti-MEK), - de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique actuelle du mélanome avancé chez l'adolescent.
ASMR	Sans objet
ISP	YERVOY n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans la mesure où la prise en charge des adolescents ayant un mélanome avancé (non résécable 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, la Commission considère que la monothérapie par ipilimumab (YERVOY) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle du mélanome avancé chez l'adolescent (âgés de 12 à 17 ans inclus).</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 13/07/2011 chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement ; Puis extensions d'indication : - 31/10/2013 : aux adultes naïfs de traitement - 18/01/2018 : aux adolescents (naïfs ou prétraités).</p> <p><u>Engagement dans le cadre de l'AMM</u> : étude CA184143 internationale, prospective, observationnelle chez les patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique (rapport final : 2018)</p> <p>YERVOY fait l'objet d'un PGR contenant :</p> <ul style="list-style-type: none">- des mesures d'évaluation des risques- la mise à disposition des professionnels de santé et des patients des documents sur le bon usage du produit.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement</p>
Classification ATC	<p>2018 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC11 ipilimumab</p>

02 CONTEXTE

Depuis juillet 2011, la spécialité YERVOY (ipilimumab) dispose d'une AMM chez les patients adultes dans le traitement du mélanome avancé prétraité. En 2013, cette indication a été élargie aux adultes naïfs de traitement. Ces indications chez l'adulte ont fait l'objet d'une réévaluation par la Commission en juin 2017¹ à l'issue de laquelle la spécialité YERVOY en monothérapie a obtenu :

- un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale en 1^{ère} ligne chez les patients BRAF non muté et en 1^{ère} et 2^{ème} ligne chez les patients BRAF muté ;
- un SMR important et une ASMR V en 2^{ème} ligne et plus chez les patients BRAF non muté et en 3^{ème} ligne et plus chez les patients BRAF muté.

Dans le cadre du plan d'investigation pédiatrique (PIP) mis en place dans le mélanome, l'AMM de YERVOY a été étendue le 18/01/2018 aux adolescents (de 12 à 17 ans inclus), avec une posologie identique à celle de l'adulte. Le libellé de l'AMM est large et inclut les adolescents naïfs de traitement (1^{ère} ligne) ainsi que les prétraités (2^{ème} ligne et plus).

Dans le cadre de cette variation d'AMM, le laboratoire avait revendiqué auprès de l'EMA une AMM en pédiatrie incluant à la fois chez les enfants et les adolescents. En raison de données disponibles particulièrement limitées chez les enfants de moins de 12 ans, l'indication a été restreinte aux adolescents².

¹ Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité YERVOY en date du 07/06/2017, HAS

² EPAR relatif à la spécialité YERVOY en date du 14/12/2017, p11/81, 79/81, EMA

Le présent avis concerne ainsi la demande d'inscription aux Collectivités dans la nouvelle population élargie aux adolescents, naïfs de traitement ou prétraités, au stade avancé.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **Yervoy est indiqué dans le traitement des patients adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique) (voir section 4.4 pour plus d'informations).** »

04 POSOLOGIE

« *Adultes et adolescents de 12 ans et plus*

Le traitement d'induction de Yervoy se fait à la dose de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse sur une période de 90 minutes, toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses. Sauf en cas d'intolérance, les patients doivent recevoir l'intégralité du traitement d'induction (4 doses), sans tenir compte de l'apparition de nouvelles lésions ou de la croissance des lésions existantes. L'évaluation de la réponse tumorale ne doit être effectuée qu'à la fin du traitement d'induction.

Les fonctions hépatique et thyroïdienne doivent être évaluées avant l'instauration d'un traitement par YERVOY et avant chaque administration. De plus, tout signe ou symptôme évocateur d'effets indésirables immunologiques, tels que diarrhée et colite, doit être évalué pendant le traitement par YERVOY (voir tableaux 1A, 1B et la rubrique 4.4 du RCP).

Enfants de moins de 12 ans

La sécurité et l'efficacité d'ipilimumab chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies. »

05 BESOIN MEDICAL

Le mélanome est un cancer cutané à fort potentiel métastatique, lié à la transformation maligne de cellules pigmentaires de la peau, les mélanocytes. Le mélanome, en dehors de sa forme ophtalmologique, est exceptionnel chez l'enfant, rare avant 20 ans. Moins de 2% de l'ensemble des cas de mélanome surviennent chez les patients de moins de 20 ans. Selon les données recueillies entre 2000 et 2004 par le registre national des tumeurs solides de l'enfant (RNTSE), en France métropolitaine, le taux d'incidence standardisé chez les enfants de moins de 15 ans est estimé à 0,8 cas sur 1 000 000 par an³. D'après les données épidémiologiques de l'INCa sur les cancers en France en 2016⁴, sur la période 2007-2011, le nombre moyen de mélanomes (et autres tumeurs malignes épithéliales) chez l'enfant entre 0 et 14 ans a été estimé à 53 par an (3% des cancers de l'enfant). En 2011, 42 cas de ont été recensés chez les adolescents de 15 à 17 ans, comparé à 14 325 nouveaux cas estimés en 2015 chez l'adulte.

La survie globale à cinq ans pour tous les stades est de 87-95%. Parmi les patients ayant un mélanome métastatique de stade IV, la survie médiane est inférieure à 1 an et la survie globale à 5 ans inférieure à 12%⁵ (données antérieures à l'utilisation des nouveaux traitements).

³ INSERM. Estimation de l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant en France, 2004-2008. Registre national des hémopathies malignes de l'enfant, 2004-2008 : <http://rnce.inserm.fr/statistiques-incidence-tableau-1.php>

⁴ Les cancers en France, édition 2016, www.e-cancer.fr

⁵ Lange JR, Palis BE, Chang DC, et al. Melanoma in children and teenagers: an analysis of patients from the National Cancer Data Base. J Clin Oncol. 2007 ; 25:1363-68

En pédiatrie, le mélanome est de diagnostic difficile. Au stade initial, il existe des risques de sous-diagnostic lié à la rareté de la maladie et de sur-diagnostic lié aux formes histologiques trompeuses à cet âge. Au stade métastatique, il n'y a plus de doute diagnostic possible.

Avant l'obtention de l'AMM de YERVOY chez l'adolescent, aucun médicament ne disposait d'une AMM en pédiatrie dans le mélanome. Les recommandations de prise en charge se concentrent sur la prise en charge des patients adultes atteints de mélanome avancé⁶. Selon les experts et comme rapporté dans l'EPAR⁵, la prise en charge des formes initiales chez les adolescents est la même que celle des adultes et faute de médicaments disposant d'une AMM en pédiatrie, les médicaments validés chez l'adulte sont utilisés chez les adolescents.

Pour rappel, chez l'adulte, la prise en charge actuelle du mélanome avancé est orientée dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou non d'une mutation B-RAF de la tumeur et repose sur les anti-PD1 et les thérapies ciblées. Depuis l'arrivée de ces nouvelles molécules, la place du YERVOY¹ a été reléguée en traitement de :

- 2^{ème} ligne et plus en l'absence de mutation B-RAF ;
- 3^{ème} ligne et plus en présence de mutation B-RAF.

De plus, en fonction du profil du patient (état général, comorbidités, taux de LDH, toxicités liées aux lignes antérieures de traitement, etc), les alternatives de la monothérapie par YERVOY sont la chimiothérapie et les soins de support.

Alors que l'arsenal thérapeutique s'est considérablement enrichi chez l'adulte ces dernières années avec l'intégration de nouvelles classes thérapeutiques (anti-B-RAF, anti-MEK et immunothérapies), le besoin médical chez l'adolescent peut être considéré comme non couvert en raison de l'absence de médicaments disposant d'une AMM spécifiquement en pédiatrie.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Aucun autre médicament que YERVOY (ipilimumab) ne dispose d'une AMM spécifiquement chez l'adolescent dans le traitement du mélanome avancé.

Selon les experts, la stratégie thérapeutique chez l'adolescent est similaire à celle de l'adulte qui repose en premier lieu sur les anti-PD1 ou les thérapies ciblées. Ainsi, les adolescents sont traités en pratique avec les mêmes traitements que ceux validés chez les adultes. Des plans d'investigation pédiatrique (PIP) incluant le mélanome sont en cours, notamment concernant les anti-PD1.

06.2 Compareteurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à YERVOY disposant d'une AMM chez l'adolescent.

Cependant, des traitements de référence (anti-PD1) disposant d'une AMM chez l'adulte et ayant un meilleur profil d'efficacité et de tolérance par rapport à YERVOY chez l'adulte sont en cours de développement en pédiatrie.

⁶ Recommandations et référentiels, Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV, INCa/SFD (Institut National du Cancer/Société Française de Dermatologie), septembre 2017

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Le laboratoire indique dans son dossier les informations suivantes concernant l'extension d'indication chez les adolescents atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique) :

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/Évaluation en cours	Périmètres (indications) et conditions particulières
Allemagne	Oui (janvier 2018)	Traitement des patients adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique)
Angleterre	Oui (janvier 2018)	
Autriche	Oui (janvier 2018)	
Finlande	Oui (janvier 2018)	
Pays Bas	Oui (janvier 2018)	
Suède	Oui (janvier 2018)	
Danemark	Oui	
Norvège	Oui	
Luxembourg	Non	-
Italie	Évaluation en cours	-
Belgique	Demande non déposée à ce jour	-
Espagne	Demande non déposée à ce jour	-
Portugal	Demande non déposée à ce jour	-
Suisse	Demande non déposée à ce jour	-

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS CHEZ L'ADULTE

08.1 Patient adulte prétraité

Date de l'avis	14/12/2011 (inscription)
Indication	YERVOY est indiqué dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement
SMR	Compte-tenu de la gravité de la pathologie concernée, de l'absence d'alternative validée par une AMM et de l'efficacité modeste observée, l'ipilimumab apporte un service médical rendu <u>important</u> .
ASMR	En l'absence d'alternative validée par une AMM, l'ipilimumab (YERVOY) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<u>ASMR IV</u>) dans la stratégie thérapeutique.
Recommandations	Compte-tenu de l'efficacité modeste démontrée dans l'étude pivot par rapport au gp100, molécule qui ne dispose pas d'AMM, de la fréquence et la sévérité des effets indésirables observés avec l'ipilimumab, des études post-AMM en cours pour justifier le choix posologique (3 versus 10 mg/kg) et de l'évolution en cours de la stratégie thérapeutique, comprenant notamment l'arrivée du vémurafenib (en ATU de cohorte depuis 2011, accepté par la FDA en août 2011 et ayant obtenu l'avis positif du CHMP le 15 décembre 2011), la Commission de la Transparence souhaite réévaluer cette spécialité dans un an.

Date de l'avis	06/11/2013 (réévaluation)
Indication	YERVOY est indiqué dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement
SMR	Non réévalué
ASMR	Au regard des nouvelles données disponibles, l'ipilimumab (YERVOY) conserve son amélioration du service médical rendu mineure (<u>ASMR IV</u>) dans la stratégie thérapeutique.

08.2 Patient adulte naïf de traitement

Date de l'avis	19/11/2014 (inscription dans une extension d'indication)
Indication	YERVOY est indiqué dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les patients adultes naïfs de traitement
SMR	Compte tenu du faible niveau de preuve des études présentées, la Commission considère que le SMR est <u>modéré</u> dans l'extension d'indication en première ligne de traitement des patients adultes ayant un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) sans mutation B-RAF et chez des patients à évolutivité lente, dans un état général conservé et une espérance de vie supérieur à 3 mois.
ASMR	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 (<u>ASMR V</u> , inexistante).

08.3 Réévaluation chez l'adulte naïf et prétraité

Date de l'avis	07/06/2017 (réévaluation)
Indication	Yervoy est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique).
SMR	<p>Le SMR de YERVOY en monothérapie pour le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) est :</p> <ul style="list-style-type: none">- <u>insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale :<ul style="list-style-type: none">o chez les patients naïfs de traitement (quel que soit le statut B-RAF de la tumeur)o en 2^{ème} ligne en présence de la mutation B-RAF- <u>important</u> :<ul style="list-style-type: none">o en 2^{ème} ligne et plus en l'absence de mutation B-RAFo en 3^{ème} ligne et plus en présence de la mutation B-RAF.
ASMR	<p><u>Chez les patients naïfs de traitement</u> : Sans objet.</p> <p><u>Chez les patients ayant déjà reçu un traitement</u> :</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Traitement de 2^{ème} ligne du mélanome avancé en présence de la mutation B-RAF</i> Sans objet.• <i>Traitement de 2^{ème} ligne et plus du mélanome avancé en l'absence de mutation B-RAF et de 3^{ème} ligne et plus du mélanome avancé en présence de la mutation B-RAF</i> <p>Prenant en compte l'absence de données méthodologiquement recevables documentant l'efficacité et la tolérance de YERVOY dans les situations où il est désormais utilisé (2^{ème} ligne thérapeutique et plus en l'absence de mutation B-RAF et 3^{ème} ligne et plus en présence de mutation B-RAF), la Commission considère que YERVOY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) dans la stratégie de prise en charge de ces patients qui comporte la chimiothérapie et les soins de supports.</p>

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les données issues de 2 études :

- étude CA184178 de phase II multicentrique, mono bras, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'ipilimumab chez des adolescents atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) et ayant reçu ou non un traitement préalable (naïfs et pré-traités). Cette étude a été prématurément arrêtée en raison des difficultés de recrutement (autres essais cliniques en cours et rareté de la maladie dans cette population). Au final, 12 patients ont reçu l'ipilimumab : 4 à la posologie de 3 mg/kg validée par l'AMM et 8 à la dose de 10 mg/kg. Seules les données disponibles à la posologie de 3 mg/kg validée par l'AMM seront décrites ci-après.
- étude CA184070 de phase I multicentrique, mono bras, d'escalade de doses d'ipilimumab (1, 3, 5 et 10 mg/kg) chez des patients de moins de 21 ans atteints d'une tumeur solide maligne (dont le mélanome), non traitable, en rechute ou réfractaire et n'ayant pas d'autre option curative parmi les traitements standards disponibles. Cette étude a inclus 12 patients atteints d'un mélanome, dont 5 âgés de 12 ans et plus (3 patients à la dose de 5 mg/kg et 2 à celle de 10 mg/kg). Dans la mesure où aucun adolescent de 12 ans et plus atteint d'un mélanome n'a été traité à la dose de 3 mg/kg validée par l'AMM, cette étude ne sera pas présentée dans cet avis.

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des conclusions chez l'adulte (avis du 7 juin 2017)

« Dans le cadre de cette réévaluation, aucune nouvelle étude randomisée n'a été fournie par le laboratoire. Pour rappel, les deux études pivots de YERVOY dans le traitement du mélanome avancé déjà analysées par la Commission sont :

- une étude, randomisée double aveugle, ayant comparé l'ipilimumab en association et par rapport au gp100 un vaccin peptidique expérimental sans AMM et non disponible sur le marché français chez des patients prétraités pour leur maladie avancée,
- et une étude randomisée, double aveugle, ayant comparé l'ipilimumab à 10 mg/kg en association à la dacarbazine versus la dacarbazine seule chez des patients naïfs de traitement. Cette étude n'avait pas été retenue par la Commission dans son avis du 19/11/2014 car l'ipilimumab a été étudié à la dose de 10 mg/kg non retenue à l'AMM dans le cadre d'une association à la dacarbazine non retenue à l'AMM.

Depuis, l'ipilimumab a été utilisé comme traitement comparateur des études pivots des spécialités OPDIVO (nivolumab) et KEYTRUDA (pembrolizumab) (cf. avis du Collège de la HAS du 16/01/2016 et du 16/03/2016). Dans ces deux études, l'efficacité de l'ipilimumab en termes de survie globale et de survie sans progression a été inférieure à celles du nivolumab⁷ ou du pembrolizumab⁸ chez les patients naïfs de traitement. La monothérapie par ipilimumab n'est donc plus recommandée en 1^{ère} ligne de traitement des patients B-RAF non muté ou en 2^{ème} ligne de traitement des patients B-RAF muté.

Seules les données descriptives de 57 patients issus de la phase d'extension de l'étude pivot d'OPDIVO documentent l'efficacité de l'ipilimumab en tant que traitement de 2^{ème} ligne après échec d'une monothérapie par anti-PD1. La médiane de survie (depuis la randomisation de l'étude de phase III) de ces 57 patients a été de 16,62 mois (IC_{95%} = [12,68 ; NE]). Ces données

⁷ Larkin J et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med 2015; 373: 23-34

⁸ Robert C et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2015;372:2521-32

exploratoires, non comparatives et concernant un effectif très limité de patients ne permettent pas la quantification de l'effet d'un traitement par ipilimumab après échec d'un anti-PD1.

Les autres données déposées par le laboratoire pour cette réévaluation correspondent à des études de suivi ou à des études observationnelles mais qui sont aujourd'hui obsolètes puisque ayant été réalisées avant l'arrivée des nouveaux traitements du mélanome (thérapies ciblées ou immunothérapie anti PD1). Elles ne reflètent donc plus la séquence de traitement et la prise en charge actuelle des patients.

Concernant la tolérance, les principaux risques importants identifiés au PGR restent la toxicité gastro-intestinale et la toxicité immunologique.

En l'absence de données d'efficacité ou de tolérance au stade où l'ipilimumab est désormais susceptible d'être utilisé, il n'est pas attendu d'impact de YERVOY sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie des patients atteints d'un mélanome avancé.

En conséquence, YERVOY n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical insuffisamment couvert identifié. »

9.1.2 Données chez l'adolescent : étude CA184178 de phase II

Référence	A phase II study of ipilimumab in children and adolescent (12 to <18 years) with previously treated or untreated, unresectable stage III or stage IV malignant melanoma ⁹
Type d'étude	Etude de phase II multicentrique, mono bras, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'ipilimumab chez des enfants et des adolescents âgés de plus de 12 et moins de 18 ans atteints d'un mélanome avancé non résecable (stade III) ou métastatique (stade IV) ayant reçu ou non un traitement préalable.
Schéma de l'étude	<p style="text-align: right;"><i>Sem : semaine</i></p>
Cadre et lieu de l'étude	11 centres dans 5 pays : Belgique, Danemark, Espagne, Etats-Unis et France (3 patients dans 2 sites).
Date et durée de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> - Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 24/04/2013 - Date d'extraction de la base pour l'analyse principale : 01/08/2016
Objectifs de l'étude	<p><u>Objectifs principaux</u> :</p> <p>Chez les enfants et les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans atteints d'un mélanome avancé non résecable (stade III) ou métastatique (stade IV) ayant reçu ou non un traitement préalable, estimer à la dose de 3 mg/kg :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le taux de survie globale (SG) à 1 an ; et - la tolérance, notamment les événements indésirables sévères (grade 3-5) d'origine immunologique (imAR). <p><u>Objectifs secondaires</u> :</p> <p>Estimer à la dose de 3 mg/kg :</p>

⁹ Georger B et al. Phase II study of ipilimumab in adolescents with unresectable stage III or IV malignant melanoma. European Journal of Cancer 2017, 86 : 358-363

	<ul style="list-style-type: none"> - le taux de meilleure réponse objective, - le taux de contrôle de la maladie, - la survie sans progression (SSP), - la survie globale (SG).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés d'au moins 12 ans et de moins de 18 ans ; - atteints d'un mélanome cytologiquement ou histologiquement confirmé, avancé (stade III) non résecable ou métastatique (stade IV) ; - naïfs ou prétraités ; - avec une maladie mesurable dans les 28 jours précédant la première administration d'ipilimumab ; - avec un score de Karnofsky ou de Lansky ≥ 50 ; - avec une fonction hématologique, rénale et hépatique adéquate.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Présence d'un mélanome oculaire ; - Métastases cérébrales actives, les patients sans symptôme neurologique et qui ne nécessitaient pas de corticostéroïdes par voie systémique ou qui n'en recevaient pas dans les 10 jours précédant le traitement par ipilimumab pouvant être inclus ; - Antécédent ou présence d'une maladie auto-immune active, - Antécédent de traitement ciblant CTLA-4, PD-1, PD-L1 ou CD137 ; - Antécédent de traitement systémique immunosuppresseur comme la cyclosporine - Traitement corticostéroïde à forte dose dans les 4 semaines précédant le traitement par ipilimumab.
Traitement étudié	<p>Ipilimumab à la dose de 3 ou 10 mg/kg, administré en perfusion IV de 90 minutes toutes les 3 semaines et jusqu'à 4 injections (1^{ère}, 4^{ème}, 7^{ème} et 10^{ème} semaine).</p> <p>Pour les patients ayant eu une réponse (complète ou partielle) ou une stabilisation de la maladie pendant au moins 3 mois suivi d'une progression confirmée selon les critères irRC, une phase de retraitement selon les mêmes modalités était autorisée.</p> <p>Aucun ajustement de la dose n'était permis, mais un report de cure pouvait être autorisé. Des critères d'arrêt de traitement, notamment pour des raisons de tolérance, étaient établis dans le protocole.</p>
Critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de survie globale (SG) à 1 an après l'instauration du traitement, défini par : <ul style="list-style-type: none"> - la probabilité que le patient soit en vie à 1 an estimée selon la méthode de Kaplan-Meier ; - la proportion de patients en vie à 1 an ; - Tolérance, définie par la fréquence des événements indésirables (EI – totaux et jugés liés au traitement), des EI graves (EIG – totaux et jugés liés au traitement), des EI conduisant à l'arrêt du traitement (totaux et jugés liés au traitement), des EI immuno-médié (imEI – totaux et grades 3-5), des EI immunologiques liés au traitement (irEI), des décès et des anomalies biologiques parmi les patients traités et dans un délai de 90 jours suivant la dernière dose de traitement.
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de meilleure réponse objective, défini par la proportion de patients obtenant une réponse complète ou une réponse partielle au cours du traitement, - Taux de contrôle de la maladie, défini par la proportion de patients obtenant une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable, - Survie sans progression, définie par le délai entre la date d'instauration du traitement et la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues), - Survie globale, définie par le délai entre la date d'instauration du traitement et la date de décès du patient (toutes causes confondues). <p>La réponse au traitement était évaluée par les investigateurs selon les critères OMS modifiés.</p>
Taille de l'échantillon	<p><u>Calcul du nombre de sujets nécessaires :</u></p> <p>Dans le cadre de cette étude non comparative, il était initialement prévu d'inclure 30 patients traités par ipilimumab à la dose de 3 ou 10 mg/kg.</p>

Méthode d'analyse des résultats

Population d'analyse :

Les critères de jugement ont été analysés par dose et sur l'ensemble des patients ayant reçu au moins une fois le traitement.

Méthode de gestion des données manquantes :

Les dates d'évènements manquants ont été imputées de la manière suivante :

1) En cas d'absence de dates de progression :

- si le jour du mois était manquant, le premier jour du mois a été imputé en remplacement ;
- si le jour et le mois étaient manquants ou si la date était complètement manquante, la date a été considérée comme manquante.

2) En cas d'absence de dates de décès :

- si le jour du mois était manquant, le premier jour du mois a été imputé en remplacement ;
- si le jour et le mois étaient manquants, le 1^{er} janvier a été imputé en remplacement ;
- si la date était complètement manquante, la date du dernier jour en vie plus 1 jour a été imputée en remplacement.

Indépendamment de la présence de données manquantes, tous les sujets ont contribué aux calculs des mesures de réponse tumorale (taux de meilleure réponse objective et taux de contrôle de la maladie) par leur inclusion dans les analyses utilisant la méthode de Kaplan-Meier.

Méthode d'analyse statistique pour les critères principaux, le taux de survie à 1 an et la tolérance :

Le taux de survie à 1 an a été calculé selon :

- la méthode de Kaplan-Meier, avec l'obtention du taux médian de survie et de son intervalle de confiance à 95% selon la méthode de Brookmeyer et Crowley ;
- et de manière purement descriptive, en calculant la proportion de patients en vie 1 an après le début du traitement divisé par le nombre total de patients traités, avec son intervalle de confiance à 95% obtenu selon la méthode de Clopper-Pearson.

La tolérance a été décrite à partir du nombre et du pourcentage de patients ayant présenté des EI, des EIG, des EI conduisant à l'arrêt du traitement, des imEI, des irEI tous grades et de grades 3-5, des décès et des anomalies biologiques dans un délai de 90 jours suivant la dernière dose de traitement.

Méthode d'analyse statistique pour les critères secondaires :

Les analyses sur la SSP et sur la SG étaient basées sur la méthode de Kaplan-Meier, et leurs médianes et intervalles de confiance ont été obtenus selon la méthode Brookmeyer et Crowley. Le meilleur taux de réponse objective et le taux de contrôle de la maladie ont été calculés de manière descriptive, avec leur intervalle de confiance à 95% respectifs obtenus selon la méthode de Clopper-Pearson.

► Caractéristiques des patients

Entre le 24/04/2013 et avril 2016, 14 adolescents ont été inclus dont 12 ont été traités par ipilimumab (2 patients non traités ne remplissaient plus les critères d'inclusion à l'instauration du traitement) :

- 4 patients à la dose de 3 mg/kg (correspondant à la posologie validée par l'AMM) et
- 8 à la dose de 10 mg/kg.

Il était initialement prévu d'inclure 30 patients. Compte tenu du recrutement concomitant dans des études cliniques évaluant d'autres traitements et de la très faible incidence de la maladie chez les adolescents âgés de plus de 12 et moins de 18 ans, la majorité des centres n'ont pas réussi à inclure de patients pendant une période de 3,5 ans. Selon les recommandations du *Data Monitoring Committee* (DMC), il a été décidé d'interrompre l'inclusion de patients dans l'étude.

Les 4 patients avaient un âge médian de 12,5 ans (min : 12 ; max : 16 ans), cf. Tableau 1. A l'instauration du traitement, la maladie était de stade IV. L'ancienneté médiane de la maladie était

de 12,6 mois et 3 patients sur 4 présentaient un taux de lactate déshydrogénase (LDH) normal. Les 4 patients avaient reçu au moins une chirurgie et 3 d'entre eux un autre traitement systémique. A noter que les patients antérieurement traités par anti-PD-L1 ne pouvaient être inclus (critère de non inclusion). Le délai médian entre le diagnostic du mélanome avancé et la première administration d'ipilimumab a été de 3,2 mois. Trois adolescents parmi les 4 ont reçu un traitement systémique antérieur à l'inclusion (quel que soit le stade du mélanome). En mettant en perspective les dates de diagnostic au stade avancé (stade IV) pour les 4 patients traités par ipilimumab à la dose de 3 mg/kg avec les dates d'initiation de traitements antérieurs, le laboratoire indique que :

- 2 adolescents auraient reçu un traitement au stade IV avant l'instauration du traitement par ipilimumab (soit 2 adolescents prétraités au stade IV) ;
- 2 patients seraient naïfs de traitement au stade IV : 1 adolescent aurait reçu un traitement avant le traitement par ipilimumab mais avant le stade IV et l'autre adolescent n'aurait pas reçu de traitement avant le traitement par ipilimumab.

Tableau 1 : caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion

		Ipilimumab 3 mg/kg N=4
Age (ans)		
Médiane (min-max)		12,5 (12-16)
Sexe, n (% patients)		
Filles		2 (50,0)
Garçons		2 (50,0)
Type, n (% patients)		
Caucasien		3 (75,0)
Africain ou afro-américain		1 (25,0)
Ancienneté de la maladie (mois)		
Moyenne		20,4
Médiane (min-max)		12,6 (8,7-47,6)
Stade de la maladie au diagnostic, n (% patients)		
Stade I		0
Stade II		3 (75,0)
Stade III		0
Stade IV		1 (25,0)
Stade de la maladie à l'inclusion, n (% patients)		
Stade III		0
Stade IV		4 (100,0)
Indice de Karnofsky/Lansky, n (% patients)		
100		4 (100,0)
90		0
LDH, n (% patients)		
Elevée (> LNS)		1 (25,0)
Normale		3 (75,0)
Antécédents de traitements, n (% patients)		
Chirurgie		4 (100,0)
Traitement systémique		3 (75,0)
Radiothérapie		0

► Résultats (cf. Tableau 2)

Parmi les 4 adolescents traités à la dose de 3 mg/kg, le taux de survie globale à 1 an (critère de jugement principal) a été de 75% IC_{95%} [12,8 ; 96,1]. La médiane de survie a été de 18,2 mois IC_{95%} [8,9 ; 18,2]. Parmi les 4 patients, aucun n'a présenté de réponse : l'un a eu une maladie stable et les 3 autres ont progressé. La médiane de survie sans progression a été de 2,6 mois IC_{95%} [2,3 ; 8,5].

Tableau 2 : résultats d'efficacité

	Ipilimumab 3 mg/kg N=4
Taux estimé de survie à 1 an (Kaplan-Meier), % [IC ₉₅]	75,0 [12,8 ; 96,1]
Taux brut de survie à 1 an, % [IC ₉₅]	75,0 [19,4 ; 99,4]
Survie globale, médiane [IC ₉₅]	18,2 [8,9 ; 18,2]
Meilleure réponse au traitement, n (%)	
<i>Réponse complète</i>	0
<i>Réponse partielle</i>	0
<i>Maladie stable</i>	1 (25,0)
<i>Progression de la maladie</i>	3 (75,0)
<i>Inconnue</i>	0
Taux de meilleure réponse objective (BORR), % [IC ₉₅]	0 [0 ; 60,2]
Taux de contrôle de la maladie (DCR), % [IC ₉₅]	25,0 [0,6 ; 80,6]
Survie sans progression, médiane [IC ₉₅]	2,6 [2,3 ; 8,5]

Tous les patients ont reçu un traitement ultérieur (pembrolizumab, dabrafenib, trametinib, nivolumab).

Dans le cadre du plan d'investigation pédiatrique (PIP) de YERVOY dans le mélanome, le CHMP a considéré que dans la mesure où les expositions chez les adolescents sont comparables à celles observées chez les adultes recevant la même dose par mg/kg, le même niveau d'efficacité est attendu dans la population pédiatrique et que l'extrapolation des données d'efficacité obtenues chez l'adulte était acceptable.

09.2 Qualité de vie

La qualité de vie n'a pas été étudiée dans l'étude CA184178.

09.3 Tolérance/Effets indésirables

Très peu de données sont disponibles sur la sécurité d'emploi du YERVOY (ipilimumab) à la dose validée par l'AMM (3 mg/kg) chez les adolescents ayant un mélanome avancé. Elles proviennent des 4 patients traités à cette dose dans l'étude CA184178.

9.3.1 Données issues de l'étude CA184178 de phase II chez l'adolescent

Parmi les 4 adolescents traités à la dose de 3 mg/kg (3 patients ont reçu les 4 injections), un adolescent a complété l'étude et 3 ont arrêté l'étude prématurément en raison :

- d'un événement indésirable jugé lié au traitement pour 1 patient,
- d'une progression de la maladie pour les 2 autres patients.

Un patient parmi les quatre a présenté un événement indésirable grave, il s'agissait d'une hépatite, qui a conduit à l'arrêt du traitement. Cet EI a été jugé lié au traitement.

Deux patients ont eu des événements indésirables tous grades considérés comme liés au traitement et un patient un événement indésirable lié au traitement de grades 3-5.

Deux décès sont survenus dans le groupe 3 mg/kg. Aucun n'a été jugé lié au traitement, la progression de la maladie était la cause de ces décès.

Aucun patient n'a présenté d'anticorps anti-ipilimumab à l'inclusion et pendant le traitement.

Tableau 3 : données de tolérance générale

	Ipilimumab 3 mg/kg N=4
Patients présentant au moins 1 EI, n (%) <i>au moins 1 EI jugé lié au traitement, n (%)</i>	4 (100) 2 (50,0)
Patients présentant au moins 1 EIG, n (%) <i>au moins 1 EIG jugé lié au traitement, n (%)</i>	1 (25,0) 1 (25,0)
Patients présentant au moins 1 EI conduisant à l'arrêt du traitement, n (%) <i>au moins 1 EI conduisant à l'arrêt du traitement jugé lié au traitement, n (%)</i>	1 (25,0) 1 (25,0)
Décès ^a	2 (50,0)

^a Tous les décès étaient liés à la progression de la maladie et sont survenus plus de 90 jours après la dernière dose

Evénements indésirables d'intérêt particulier

- événement indésirable immuno-médié (imEI) :

Un patient a présenté un événement indésirable de grade 3-5 identifié par l'investigateur comme ayant une origine immunologique, probablement lié à un traitement par l'ipilimumab.

- événement indésirable immuno-relié (irEI)

Les EI immuno-reliés sont les événements indésirables d'origine non connue mais susceptibles de provenir d'un phénomène immunologique, qui sont identifiés par l'investigateur comme lié au traitement.

Aucun nouveau signal concernant les irEI n'a été rapporté dans cette étude. Leur nature, leur localisation et leur fréquence étaient en accord avec ce qui a été observé chez l'adulte.

Deux patients ont présenté des irEI tous grades confondus dont un irEI de grade ≥ 3 (rapporté chez le patient ayant eu une hépatite), cf. Tableau 4.

Aucun irEI de grade 5 n'a été rapporté au cours de l'étude. Il n'a pas été rapporté d'irEI endocriniens dans le groupe 3 mg/kg.

Tableau 4 : événements indésirables immuno-reliés

Effets indésirables immuno-relié	Ipilimumab 3 mg/kg N=4
irEI tous grades <i>Dont grades 3-4</i>	2 (50) 1 (25)
irEI gastro-intestinaux, n (%) <i>Dont grades 3-4, n (%)</i>	0 0
irEI hépatiques, n (%) <i>Dont grades 3-4, n (%)</i>	1 (25) 1 (25)
irEI cutanés, n (%) <i>Dont grades 3-4, n (%)</i>	2 (50) 0
irEI endocriniens, n (%) <i>Dont grades 3-4, n (%)</i>	0 0
irEI neurologiques, n (%) <i>Dont grades 3-4, n (%)</i>	0 0
Autres irEI, n (%) <i>Dont grades 3-4, n (%)</i>	2 (50) 0

Selon l'EPAR¹⁰, les données disponibles suggèrent que l'ipilimumab serait moins bien toléré chez les adolescents par rapport aux adultes. Compte tenu de ces incertitudes, dans le cadre du Plan de Gestion de Risque, le laboratoire s'est engagé à collecter des données de tolérance à long terme (notamment pour évaluer l'impact endocrinien, sur la croissance et le développement sexuel), cf. Paragraphe 09.5 Programme d'études.

¹⁰ EPAR relatif à la spécialité YERVOY en date du 14/12/2017, 71/81, EMA

9.3.2 Données issues du PGR

La dernière mise à jour du PGR est la version 18.2 en date du 1^{er} novembre 2017. Les risques identifiés, potentiels et les informations manquantes surveillés dans le cadre du PGR sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Risques importants identifiés	Événements gastrointestinaux d'origine immunologique (ex. diarrhées, colites, perforation gastrointestinale)
	Événements hépatiques d'origine immunologique (ex. hépatites)
	Événements cutanés d'origine immunologique (ex. rash, prurit, nécrolyse épidermique toxique, DRESS)
	Événements neurologiques d'origine immunologique (ex. neuropathie)
	Événements endocriniens d'origine immunologique (ex. hypopituitarisme, hypothyroïdie, insuffisance surrénale)
	Autres événements d'origine immunologique (ex. pneumopathie inflammatoire, néphrite, myocardite non infectieuse et pancréatite)
	Réactions sévères au site d'injection
Risques importants potentiels	Immunogénicité
	Réactions cutanées sévères suite à la prise concomitante ou séquentielle (quel que soit l'ordre) entre ipilimumab et vérumafenib ou un inhibiteur PD-1/PD-L1
Informations manquantes	Données sur la reproduction et l'allaitement
	données de tolérance à long terme chez les enfants et les adolescents de 12 ans et plus
	Données ethniques
	Interaction pharmacodynamique potentielle avec des agents immunosuppresseurs systémiques
	Patients ayant une insuffisance hépatique sévère
	Patients ayant une insuffisance rénale sévère
	Patients ayant une maladie auto-immune
Données de tolérance à long terme	

9.3.3 Données issues du RCP

Aucun nouvel effet indésirable n'a été rapporté chez les adolescents de 12 ans et plus.

Depuis la dernière évaluation par la Commission, le RCP de YERVOY a été modifié notamment pour rajouter des informations sur la population pédiatrique :

« Des données limitées de tolérance, mais pas à long terme, sont disponibles sur l'utilisation d'ipilimumab chez les adolescents de 12 ans et plus.

Les données disponibles sont très limitées chez les enfants de moins de 12 ans. Ainsi, ipilimumab ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans.

Avant d'initier un traitement par ipilimumab en monothérapie chez les adolescents de 12 ans et plus, les médecins sont invités à évaluer avec précaution les caractéristiques individuelles du patient, en prenant en considération les données limitées disponibles, les bénéfices observés et la toxicité d'ipilimumab en monothérapie dans la population pédiatrique (voir sections 4.8 et 5.1 du RCP). »

09.4 Données d'utilisation/de prescription

Aucune donnée n'a été fournie par le laboratoire.

09.5 Programme d'études

Le laboratoire indique dans son dossier qu'afin de compléter les données obtenues dans les études, il s'est engagé à collecter des données de tolérance à long terme dans le cadre du Plan de Gestion de Risque grâce à l'inclusion d'enfants et d'adolescents dans le cadre du registre « Dutch Melanoma treatment registry » (rapport final : 2028).

09.6 Résumé & discussion

Les données d'efficacité et de tolérance dans le traitement du mélanome avancé par ipilimumab (YERVOY) en monothérapie chez les adolescents ayant un mélanome avancé et à la posologie de l'AMM (3 mg/kg) sont très limitées.

Elles proviennent des données de 4 adolescents traités par ipilimumab à la dose validée par l'AMM (3 mg/kg) dans l'étude CA184178 de phase II non comparative. Compte tenu des difficultés de recrutement, notamment du fait du recrutement concomitant dans des études cliniques évaluant d'autres traitements (ex : anti-PD1), cette étude a été interrompue prématurément.

Les 4 adolescents traités à la dose de 3 mg/kg avaient un âge médian de 12,5 ans (min : 12 ; max : 16 ans) et un mélanome de stade IV. Le délai médian entre le diagnostic du mélanome avancé et la première administration d'ipilimumab a été de 3,2 mois.

Parmi les 4 adolescents, le taux de survie globale à 1 an (critère de jugement principal) a été de 75% IC_{95%} [12,8 ; 96,1] et la médiane de survie de 18,2 mois IC_{95%} [8,9 ; 18,2]. Aucun des 4 patients n'a présenté de réponse (complète ou partielle) : l'un a eu une maladie stable et les 3 autres ont progressé. La médiane de survie sans progression a été de 2,6 mois IC_{95%} [2,3 ; 8,5].

Parmi les 4 adolescents traités à la dose de 3 mg/kg (3 patients ont reçu les 4 injections), un adolescent a complété l'étude et 3 ont arrêté l'étude prématurément en raison :

- d'un événement indésirable grave lié au traitement (une hépatite) pour 1 patient,
- d'une progression de la maladie pour les 2 autres patients.

Les données disponibles suggèrent que l'ipilimumab serait moins bien toléré chez les adolescents que chez les adultes. Compte tenu des données de tolérance très limitées et des incertitudes, le laboratoire s'est engagé à collecter des données de tolérance dans le cadre du registre « Dutch Melanoma treatment registry ».

Pour rappel, chez l'adulte, depuis l'arrivée des thérapies dites ciblées et des anti-PD1 (nivolumab¹¹ ou pembrolizumab^{12,13}) qui ont démontré leur supériorité en termes de survie sans progression et de survie globale par rapport à l'ipilimumab (YERVOY) en première ligne métastatique, la monothérapie par ipilimumab n'est plus recommandée en 1^{ère} ligne de traitement des patients B-RAF non muté ou en 2^{ème} ligne de traitement des patients B-RAF muté. Sa place a ainsi été reléguée en traitement de 2^{ème} ou 3^{ème} ligne et plus, selon la présence ou non de mutation B-RAF.

Dans ce contexte et compte tenu du peu de données d'efficacité et de tolérance (à court et long terme), l'impact de YERVOY sur la morbi-mortalité n'est pas démontré chez l'adolescent quelle que soit la ligne de traitement au stade avancé.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les recommandations de prise en charge disponibles se concentrent sur la prise en charge des patients adultes atteints de mélanome avancé^{6,14,15}.

Pour rappel, chez l'adulte¹, 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 non d'une mutation B-RAF de la tumeur :

- en l'absence de mutation B-RAF (B-RAF sauvage), le nivolumab (OPDIVO) ou le pembrolizumab (KEYTRUDA) sont recommandés en 1^{ère} ligne de traitement. L'association de

¹¹ Avis du Collège de la HAS relatif à OPDIVO en date du 13/01/2016

¹² Avis du Collège de la HAS relatif à KEYTRUDA en date du 16/03/2016

¹³ Avis de la commission de la Transparence relatif à la réévaluation de KEYTRUDA en date du 03/05/2017

¹⁴ NCCN National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Melanoma

¹⁵ R Dummer et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26: 126-32

l'ipilimumab au nivolumab est une option dans un sous-groupe restreint¹⁶. En 2^{ème} 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 d'échappement, la chimiothérapie dont la dacarbazine se discute en troisième ligne. Selon les caractéristiques du patient et les toxicités apparues sous immunothérapie, l'utilisation de la dacarbazine peut également se discuter dès la seconde ligne en alternative à l'ipilimumab.

- en cas de mutation B-RAF, le traitement de première ligne repose sur une bithérapie ciblée (association d'un inhibiteur de B-RAF et d'un anti-MEK) : dabrafénib (TAFINLAR) associé à tramétinib (MEKINIST) ou vemurafénib (ZELBORAF) associé à cobimétinib (COTELLIC). Dans certains cas, l'utilisation d'une immunothérapie par anti-PD1 pourrait être proposée. En 2^{ème} ligne de traitement, après échec de la bithérapie ciblée, l'utilisation d'un anti PD1, le nivolumab (OPDIVO) ou bien le pembrolizumab (KEYTRUDA), sont recommandés. En troisième ligne, l'ipilimumab peut être proposé. Une chimiothérapie, dont la dacarbazine, se discute en quatrième ligne de traitement. Selon les caractéristiques du patient et les toxicités apparues sous immunothérapie, l'utilisation de la dacarbazine peut également se discuter en troisième ligne en alternative à l'ipilimumab.

Au total, chez l'adulte, dans son avis du 07/06/2017, la Commission de la Transparence a considéré que depuis l'arrivée de l'immunothérapie et des thérapies dites ciblées, la monothérapie par YERVOY n'a plus de place dans le traitement de première ligne du mélanome au stade avancé quel que soit le statut B-RAF de la tumeur ou en 2^{ème} ligne chez les patients B-RAF mutés. La monothérapie par YERVOY reste toutefois chez l'adulte un traitement de :

- 2^{ème} ligne et plus en l'absence de mutation B-RAF ;
- 3^{ème} ligne et plus en présence de mutation B-RAF.

En fonction du profil du patient adulte (état général, comorbidités, taux de LDH, toxicités liées aux lignes antérieures de traitement, etc) les alternatives de la monothérapie par YERVOY sont la chimiothérapie et les soins de support.

Place de YERVOY dans la stratégie thérapeutique de l'adolescent (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, la Commission considère que la monothérapie par ipilimumab (YERVOY) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle du mélanome avancé chez l'adolescent (âgés de 12 à 17 ans inclus).

¹⁶ Cette option ne peut être proposée que dans le cadre d'une RCP à une population sélectionnée atteinte d'un mélanome au stade avancé : patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté et ne présentant pas de métastase cérébrale active, cf. avis de la commission de la Transparence relatif à OPDIVO en date du 3 mai 2017

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le mélanome est un cancer cutané à fort potentiel métastatique, qui peut, lorsqu'il est avancé, se compliquer de métastases et engager le pronostic vital à court ou moyen terme.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▶ Chez l'adolescent, le rapport efficacité/effets indésirables de l'ipilimumab (YERVOY) en monothérapie est mal établi compte tenu :
 - des données d'efficacité et de tolérance particulièrement limitées chez l'adolescent (seulement 4 traités à la dose validée par l'AMM),
 - de la supériorité des anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab) démontrée par rapport à l'ipilimumab chez les patients adultes naïfs de traitement,
 - l'absence de donnée d'efficacité ou de tolérance chez l'adulte après échec des traitements standards (anti-PD1 ou anti-B-RAF/anti-MEK).
- ▶ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique validée par l'AMM dans cette tranche d'âge (de 12 à moins de 18 ans). Cependant, des traitements de référence disposant d'une AMM chez l'adulte sont en cours de développement en pédiatrie.
- ▶ L'ipilimumab (YERVOY) en monothérapie n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle du mélanome avancé chez l'adolescent (cf. Paragraphe 010).

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité du mélanome avancé (non résécable ou métastatique),
 - de sa très faible incidence chez l'adolescent,
 - du besoin médical non couvert par des médicaments disposant d'une AMM dans cette tranche d'âge,
 - de l'absence de réponse de l'ipilimumab au besoin médical identifié (absence d'impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie),
- l'ipilimumab (YERVOY) en monothérapie n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique chez l'adolescent (de 12 à moins de 18 ans).

La Commission considère que le service médical rendu par YERVOY (ipilimumab) en monothérapie est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des patients adolescents (âgés de 12 à 17 ans inclus) atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique), naïfs de traitement ou prétraités, compte tenu notamment :

- des données d'efficacité et de tolérance particulièrement limitées chez l'adolescent,
- de la supériorité des anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab) démontrée par rapport à l'ipilimumab chez les patients adultes naïfs de traitement et de l'absence de donnée d'efficacité ou de tolérance chez l'adulte après échec des traitements standards (anti-PD1 ou anti-B-RAF/anti-MEK),
- de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique actuelle du mélanome avancé chez l'adolescent.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

011.3 Population cible

Sans objet.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les adolescents (de 12 à 17 ans inclus) dans l'indication « Yervoy est indiqué dans le traitement des patients [...] adolescents de 12 ans et plus atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique) (voir section 4.4 du RCP pour plus d'informations) » et à la posologie de l'AMM.