



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS

3 NOVEMBRE 2021

nivolumab/ipilimumab

OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement chez patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, uniquement chez les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure.

Avis défavorable au remboursement chez les patients ayant reçu une immunothérapie antérieure.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Dans le cancer colorectal métastatique en dehors de la présence d'une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), en cas d'échec du traitement de 1^{ère} ligne à base de fluoropyrimidines (+/- thérapie ciblée), un changement du protocole de chimiothérapie ± thérapie ciblée est recommandé. Les médicaments utilisés en 2nde ligne sont les chimiothérapies à base de 5-FU (FOLFOX, FOLFIRI), l'irinotecan/oxaliplatine, les anti-VEGF (bévacizumab, aflibercept, ramucirumab), les anti-EGFR (panitumumab, cetuximab), le STIVARGA (régorafénib), le LONSULF (trifluridine/tipiracil) et le BRAFTOVI (encorafenib) chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600E.

Chez les patients ayant une tumeur avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), hormis l'immunothérapie de première ligne par pembrolizumab (KEYTRUDA), les traitements utilisés en seconde ligne sont identiques à ceux préconisés en l'absence de l'anomalie génomique MSI-H/dMMR.

Place du médicament

L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) constitue une alternative en tant que traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, uniquement chez les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure

Compte tenu de l'absence de donnée comparative directe et de l'absence de comparaison indirecte de bonne qualité méthodologique, sa place dans la stratégie thérapeutique ne peut pas être précisée vis-à-vis des protocoles de chimiothérapie utilisés en 2^{ème} ligne et au-delà.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	L'association nivolumab/ipilimumab est indiquée dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine
SMR	<ul style="list-style-type: none"> - MODERE dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, chez les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure - INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients ayant reçu une immunothérapie antérieure
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données d'efficacité de l'association OPDIVO/YERVOY (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 événements indésirables (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%), <p>la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel du dossier, l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure.</p>
ISP	L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) constitue une alternative en tant que traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, uniquement chez les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure</p> <p>Compte tenu de l'absence de donnée comparative directe et de l'absence de comparaison indirecte de bonne qualité méthodologique, sa place dans la stratégie thérapeutique ne peut pas être précisée vis-à-vis des protocoles de chimiothérapie utilisés en 2^{ème} ligne et au-delà.</p>
Population cible	Environ 464 patients par an.
Recommandations de la Commission	<p>► Demande de données</p> <p>La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude de phase III en cours (CA2098HW), dont les résultats sont attendus pour fin 2023/début 2024. La Commission réévaluera l'association à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles.</p> <p>Compte tenu des critères d'inclusion de cette étude, notamment l'inclusion d'une population plus large (1^{ère} ligne et plus) que celle ciblée par la présente indication évaluée (2^{ème} ligne et plus), la Commission souhaite qu'une analyse des résultats</p>

soit planifiée, pour le sous-groupe correspondant à l'indication évaluée dans cet avis.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de l'association OPDIVO (nivolumab) et YERVOY (ipilimumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication obtenue le 24/06/2021 : « en association [...], dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée, après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine ».

OPDIVO (nivolumab) et YERVOY (ipilimumab), sont deux immunothérapies (respectivement inhibiteur du PD-L1 et du CTLA-4) utilisées en monothérapie ou en association^{1 2}. Il s'agit de leur première indication dans le cancer colorectal.

L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) a fait l'objet d'une ATU de cohorte octroyée par l'ANSM le 21/05/2021³, et a pris fin le 08/10/2021⁴, dans un périmètre plus restreint que celui de l'AMM car limité aux patients n'ayant pas reçu un traitement antérieur par immunothérapie et présentant un score ECOG de 0 ou 1.

02 INDICATIONS

02.1 OPDIVO (nivolumab)

« Cancer colorectal (CRC) avec déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H)

OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (voir rubrique 5.1).

Mélanome

OPDIVO est indiqué en monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Traitement adjuvant du mélanome

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète (voir rubrique 5.1).

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de

¹ OPDIVO – HAS. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982912/fr/opdivo-nivolumab (consulté le 18/08/2021)

² YERVOY – HAS. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983154/fr/yervoy-ipilimumab (consulté le 18/08/2021)

³ Ministère de la Santé – Produits encore en ATU. Disponible en ligne : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de> (consulté le 18/08/2021)

⁴ OPDIVO/YERVOY – Avis accès précoce. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/opdivo_aap_postamm_pic_avisdef_ctap7.pdf (consulté le 02/11/2021)

platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.

Mésothéliome pleural malin (MPM)

OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable.

Carcinome à cellules rénales (CCR)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.

OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable (voir rubrique 5.1).

OPDIVO est indiqué en association au cabozantinib, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (voir rubrique 5.1).

Lymphome de Hodgkin classique (LHc)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.

Cancer épidermoïde de la tête et du cou (SCCHN)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (voir rubrique 5.1).

Carcinome urothélial

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

Carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.

Traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction oeso-gastrique (CO ou CJOG)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction oeso-gastrique et qui présentent une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure (voir rubrique 5.1). »

02.2 YERVOY (ipilimumab)

« Cancer colorectal (CRC) avec déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H)

YERVOY est indiqué en association à nivolumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une

association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (voir rubrique 5.1).

Mélanome

YERVOY en monothérapie 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).

YERVOY en association à nivolumab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Carcinome à cellules rénales (CCR)

YERVOY est indiqué en association à nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable (voir rubrique 5.1).

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

YERVOY est indiqué en association à nivolumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.

Mésothéliome pleural malin (MPM)

YERVOY est indiqué en association à nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résecable. »

03 POSOLOGIE

Paragraphes communs aux deux RCP :

« Carcinome à cellules rénales (CCR) et cancer colorectal (CRC) dMMR ou MSI-H

La dose recommandée est de 3 mg/kg de nivolumab en association avec 1 mg/kg d'ipilimumab, administré par voie intraveineuse, toutes les 3 semaines pour les 4 premières doses. Ceci est ensuite suivi par une seconde phase durant laquelle nivolumab en monothérapie est administré par voie intraveineuse soit à 240 mg toutes les 2 semaines soit à 480 mg toutes les 4 semaines (CCR uniquement), comme présenté dans le Tableau 3. Pour la phase en monothérapie, la première dose de nivolumab doit être administrée :

- 3 semaines après la dernière dose en association de nivolumab et ipilimumab, en cas d'administration de la dose à 240 mg toutes les 2 semaines ; ou
- 6 semaines après la dernière dose en association de nivolumab et ipilimumab, en cas d'administration de la dose à 480 mg toutes les 4 semaines (CCR uniquement).

Tableau 3: Doses recommandées et temps de perfusion pour l'administration par voie intraveineuse de nivolumab en association à l'ipilimumab dans le CCR et le CRC dMMR ou MSI-H

	Phase en association, toutes les 3 semaines pour 4 cycles d'administration	Phase de monothérapie
Nivolumab	3 mg/kg pendant 30 minutes	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes (CCR uniquement)
Ipilimumab	1 mg/kg pendant 30 minutes	-

»

04 BESOIN MEDICAL

Avec 43 336 nouveaux cas estimés en 2018 dont 54% survenant chez l'homme, le cancer colorectal se situe au 3^{ème} rang des cancers les plus fréquents en France chez l'homme et au 2^{ème} rang chez la femme⁵. Il constitue la deuxième cause de décès par cancer en France. Le stade de la maladie au moment du diagnostic représente le facteur pronostique le plus pertinent. Les taux de survie à cinq ans varient de 90% au stade I à moins de 10% au stade IV (métastatique)⁶. Environ 25% des patients ont une maladie au stade IV d'emblée et jusqu'à 50 % évolueront vers ce stade au cours de la maladie⁷.

Concernant la prise en charge du cancer colorectal métastatique, les recommandations européennes (ESMO)⁵ et françaises (TNCD)⁸ distinguent les patients résécables d'emblée (groupe 0 de l'ESMO et classe I « résécabilité évidente » du TNCD), des autres patients (potentiellement résécables et probablement jamais résécables). Chez les patients résécables d'emblée, une chirurgie métastatique à visée curative est recommandée, accompagnée d'une chimiothérapie périopératoire (pré et post-opératoire). Chez les patients non résécables d'emblée, l'utilisation de thérapies ciblées, en association à une chimiothérapie, est recommandée en première ligne (sauf en cas de contre-indication : défaillance d'organe, score ECOG dégradé, insuffisance cardiaque). Les protocoles de chimiothérapies recommandés comportent quasi systématiquement une fluoropyrimidine (5-FU ou capécitabine).

Certaines tumeurs peuvent s'accompagner d'une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR). Ces tumeurs MSI-H/dMMR représenteraient 5% des cancers colorectaux métastatiques. L'immunothérapie par KEYTRUDA (pembrolizumab) est le traitement de 1^{ère} ligne recommandé chez les patients non résécables d'emblée, qui ont une tumeur MSI-H/dMMR⁹.

Dans le cancer colorectal métastatique en dehors de la présence d'une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), en cas d'échec du traitement de 1^{ère} ligne à base de fluoropyrimidines (+/- thérapie ciblée), un changement du protocole de chimiothérapie ± thérapie ciblée est recommandé. Les médicaments utilisés en 2^{nde} ligne sont les chimiothérapies à base de 5-FU (FOLFOX, FOLFIRI),

⁵ INCa – Cancer colorectal. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-colorectal> (consulté le 18/08/2021)

⁶ Crooke H et al. Estimating 1- and 5-year relative survival trends in colorectal cancer (CRC) in the United States: 2004 to 2014. J Clin Oncol 2018

⁷ Van Cutsem E et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. Ann Oncol 2014

⁸ Thésaurus National de Cancérologie Digestive – Cancer colorectal métastatique. Disponible en ligne : https://www.snfge.org/sites/default/files/recommandations/tncd_chap-04-cancer-colorectal-metastatique_2021-02-22.pdf (consulté le 18/08/2021)

⁹ KEYTRUDA – Avis du 02/06/2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19147_KEYTRUDA_PIC_EI_AvisDef_CT19147.pdf (consulté le 18/08/2021)

l'irinotecan/oxaliplatine, les anti-VEGF (bêvacizumab, aflibercept, ramucirumab), les anti-EGFR (panitumumab, cetuximab), le STIVARGA (régorafénib), le LONSULF (trifluridine/tipiracil) et le BRAFTOVI (encorafenib) chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600E.

Chez les patients ayant une tumeur avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), hormis l'immunothérapie de première ligne par pembrolizumab (KEYTRUDA), les traitements utilisés en seconde ligne sont identiques à ceux préconisés en l'absence de l'anomalie génomique MSI-H/dMMR.

Chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR), après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives citées précédemment.

Malgré ces traitements, la durée médiane de survie des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR, en 2^{ème} ligne de traitement, est d'approximativement 22 mois¹⁰. Il persiste donc un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.

L'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou la déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN étant de connaissance récente, les traitements utilisés dans le cadre du cancer colorectal métastatique indépendamment de la présence ou pas de ces anomalies sont retenus comme les comparateurs cliniquement pertinents de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dans sa nouvelle indication.

¹⁰ Tougeron D et al. Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype inpatients with metastatic colorectal cancer: An AGEOS retrospective multicenter study. Int J Cancer 2020

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
FLUORO-URACILE (5FU) (fluorouracile) <i>Roche</i> et génériques (<i>Accord, Ebewe, Pfizer, Teva</i>)	Non	Adénocarcinomes digestifs évolués	13/07/1994 (Inscription)	Important		Oui
ELOXATINE (oxaliplatine) <i>Sanofi</i> et génériques (<i>Accord, Arrow, EG, Hospira, Kabi, Medac, Mylan, Sun, Teva</i>)	Non	En association avec le 5-fluorouracile et l'acide folinique est indiqué dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques (protocole FOLFOX)	04/11/1998 (Inscription)	Important	En association avec les fluoropyrimidines, amélioration du service médical rendu modeste , par rapport aux traitements de première intention du cancer colo-rectal métastatique disponibles actuellement.	Oui
CAMPTO (irinotécan) <i>Pfizer</i> et génériques (<i>Accord, Arrow, Fresenius, Hikma, Hospira, Kabi, Medac, Mylan</i>)	Non	En monothérapie après échec d'un traitement ayant comporté du 5-FU		Important		
AVASTIN (bévacizumab) <i>Roche</i> et biosimilaires (<i>Samsung, Amgen, Pfizer</i>)	Non	En association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique	20/04/2016 (Réévaluation)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 2ème ligne du cancer colorectal métastatique incluant les anti EGFR	Oui
ZALTRAP (aflibercept) <i>Sanofi</i>	Non	En association au FOLFIRI chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine	24/07/2013 (inscription)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge	Oui

CYRAMZA (ramucirumab) <i>Lilly</i>	Non	En association au FOLFIRI chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique ayant progressé pendant ou après un traitement par bevacizumab, oxaliplatine et une fluoropyrimidine	21/09/2016 (inscription)	Modéré	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge	Oui
ERBITUX (cétuximab) <i>Merck</i>	Non	Cancer colorectal métastatique avec gènes RAS de type sauvage exprimant le récepteur EGFR : - en association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan, - en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotécan et en cas d'intolérance à l'irinotécan	02/12/2015 (RI)	Important	- en traitement de première et de seconde ligne , associé à une chimiothérapie standard : pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à prise en charge habituelle - en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan : amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au traitement symptomatique seul.	Oui
VECTIBIX (panitumumab) <i>Amgen</i>	Non	Cancer colorectal métastatique avec un statut RAS non muté (type sauvage) : - en seconde ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients qui ont reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan) - en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan	03/09/2014 (RI)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge	Oui
STIVARGA (régorafénib) <i>Bayer</i>	Non	Cancer colorectal métastatique traité antérieurement	14/05/2014 (inscription)	Faible chez les ECOG 0-1 Insuffisant chez les ECOG > 1	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge (uniquement ECOG 0-1)	Oui
LONSULF (trifluridine/tipiracil) <i>Servier</i>	Non	Cancer colorectal métastatique traités par les traitements disponibles comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine	09/11/2016	Faible	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge	Oui

		et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et les agents anti-EGFR				
BRAFTOVI (encorafenib) <i>Pierre Fabre</i>	Non	En association au cetuximab, chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E , ayant reçu un traitement systémique antérieur	16/12/2020 (inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à un traitement par irinotecan/cetuximab ou FOLFIRI/cetuximab	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Aucun

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dans l'indication AMM évaluée et dans le périmètre retenu au remboursement sont les médicaments cités dans le tableau.

Compte tenu de développements concomitants, il n'était pas attendu de comparaison directe avec CYRAMZA (ramucirumab), STIVARGA (régorafénib), LONSURF (trifluridine/tipiracil) ou BRAFTOVI (encorafenib) à la date de la présente évaluation.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé plus large : « *adult and pediatric (12 years and older) patients with microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan, as a single agent or in combination with ipilimumab* »

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Population AMM
Allemagne	En cours	-
Pays-Bas	En cours	-
Belgique	En cours	-
Espagne	En cours	-
Italie	En cours	-

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dans son extension d'indication dans le cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée, après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine repose sur une étude de phase 2 (CHECKMATE 142) et sur des données de comparaisons indirectes.

L'étude CHECKMATE 142 est une étude de phase 2 non comparative, réalisée chez 119 patients ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude CHECKMATE 142

Référence	A phase 2 clinical trial of nivolumab, or nivolumab combinations, in recurrent and metastatic microsatellite instability high (MSI-H) and non-MSI-H colon cancer
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02060188
Objectif principal de l'étude	Estimer le taux de réponse objective, évalué par l'investigateur, chez des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée
Type de l'étude	Étude de phase 2 non comparative, multicentrique
Date et durée de l'étude	Date du 1 ^{er} patient inclus : 12/03/2014 Date du dernier patient inclus : 22/09/2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 18/08/2017 Etude conduite dans 31 centres dans 8 pays (dont 1 centre en France ayant inclus 28 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 18 ans - Cancer colorectal métastatique ou récurrent, prouvé histologiquement - Instabilité microsatellitaire élevée ou déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (cohorte MSI-H), mise en évidence par un laboratoire local agréé - Progression après au moins un traitement comprenant une fluoropyrimidine et de l'oxaliplatine ou de l'irinotécan - Maladie mesurable initiale - ECOG 0 ou 1
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Métastase cérébrale active ou leptoméningée - Maladie auto-immune - Corticothérapie (> 10 mg/j prednisone) ou traitement immunosuppresseur - Traitement antérieur par anti-PD1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA-4 ou tout autre traitement visant les <i>checkpoints</i> immunitaires - Infection par le VIH, VHB ou VHC aigue ou chronique
Schéma de l'étude	<p>Le schéma de l'étude illustre le processus de sélection et d'ouverture de deux cohortes. Il commence par une sélection de patients jusqu'à 4 semaines. La cohorte 1 (NIVO monothérapie) est ouverte avec N=19 patients. Si au moins 7 patients sur 19 répondent (Si \geq 7/19), 29 patients supplémentaires sont inclus dans la cohorte 1 (N=74). Si 3 à 6 patients sur 19 répondent (Si 3-6/19), la cohorte 1 est fermée et la cohorte 2 (NIVO + IPI en association) est ouverte avec N=19 patients. Si 7 patients sur 19 répondent (Si 7 patients répondeurs / 19), 29 patients supplémentaires sont inclus dans la cohorte 2 (N=119). Si 2 ou moins patients sur 19 répondent (Si \leq 2/19), l'étude est arrêtée.</p> <p>MSI-High</p> <p><i>NIVO</i> : nivolumab ; <i>IPI</i> : ipilimumab ; <i>mStage</i> : étape en monothérapie ; <i>cStage</i> : étape avec association nivolumab + ipilimumab</p> <p>L'étude CHECKMATE 142 est une étude multi cohortes ayant étudié l'efficacité et la tolérance du nivolumab en monothérapie puis en association avec l'ipilimumab ou d'autres traitements, chez des patients ayant un cancer colorectal MSI-H/dMMR et des patients ayant un cancer colorectal non MSI-H/dMMR, ayant ou non reçu un traitement antérieur.</p> <p>Seuls les résultats concernant les patients atteints d'un cancer MSI-H/dMMR ayant reçu un traitement antérieur seront détaillés dans la suite de cette évaluation.</p> <p>A noter que le statut MSI-H/dMMR devait être confirmé par une analyse centralisée. En cas de résultat discordant avec le test réalisé en local (statut MSI-H/dMMR non confirmé), les patients devaient être remplacés afin d'obtenir le nombre de sujets prévu pour le plan de Simon en 2 étapes. Les patients remplacés pouvaient néanmoins recevoir le traitement à l'étude.</p>

Traitements étudiés	<p><u>Cohorte nivolumab + ipilimumab :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ipilimumab, voie IV, 1 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 4 doses - nivolumab, voie IV : <ul style="list-style-type: none"> o doses 1 à 4 (associé à l'ipilimumab) : 3 mg/kg, toutes les 3 semaines o doses 5 et suivantes : 3 mg/kg, toutes les 2 semaines <p>Les patients ont été traités jusqu'à la survenue d'une progression, d'une toxicité inacceptable, d'un retrait du consentement, le décès ou la fin de l'étude.</p>
Critère de jugement principal	<p><u>Taux de réponse objective évalué par l'investigateur (étude en ouvert) selon les critères RECIST 1.1</u> et défini comme la proportion de patients ayant une réponse complète ou partielle.</p>
Critères de jugement secondaires	<p>En l'absence de prise en compte de la multiplicité des critères, tous les critères secondaires sont considérés comme exploratoires.</p> <p><u>Principaux critères de jugement exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse objective évalué par un comité de relecture indépendant selon les critères RECIST 1.1 et défini comme la proportion de patients ayant une réponse complète ou partielle - Survie sans progression, évaluée par l'investigateur et un comité de relecture indépendant, et définie comme le délai entre la 1^{ère} dose et la progression ou le décès toute cause - Survie globale, définie comme le délai entre la 1^{ère} dose et le décès toute cause - Qualité de vie (évaluée par les échelles QLQ-C30, EQ-5D) - Tolérance
Taille de l'échantillon	<p>L'inclusion des patients dans la cohorte nivolumab/ipilimumab a été conditionnée au succès de la cohorte nivolumab monothérapie, pour laquelle un plan de Simon en 2 étapes a été utilisé (non détaillé ici).</p> <p>Pour la cohorte nivolumab/ipilimumab, un plan de Simon (rejet pour inefficacité) en 2 étapes a également été utilisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'hypothèse nulle a été un taux de réponse objective $\leq 30\%$, considéré comme cliniquement non pertinent - dans un 1^{er} temps, 19 patients ont été inclus. La suite des inclusions était déterminée par le nombre de réponse objective constatée chez ces 19 patients : <ul style="list-style-type: none"> o 0-6 : arrêt des inclusions o 6 ou plus : inclusion de 29 patients supplémentaires (soit 48 patients au total) - l'hypothèse nulle était rejetée si 20 réponses objectives ou plus étaient mises en évidence parmi les 48 patients inclus <p>L'inclusion de 48 patients permettait d'avoir une puissance de 90%, avec un risque alpha unilatéral de 5%, si le taux de réponse objective était de 52% (hypothèse alternative).</p> <p>La confirmation du statut MSI-H/dMMR devait être confirmée de manière centralisée. Au cours de l'étude, il a été rapporté des difficultés logistiques concernant l'obtention de ces échantillons supplémentaires, ainsi que les délais de résultats. Il a donc été décidé d'inclure au-delà des 48 patients prévus. Au total, 119 patients ont été inclus.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement :</u></p> <p>Taux de réponse objective : la proportion de patients ayant eu une réponse objective a été estimée, avec son IC95% correspondant (méthode de Clopper-Pearson)</p> <p>Analyses de survie : les critères secondaires analysés avec une analyse de survie, ont été analysés selon la méthode de Kaplan-Meier</p> <p>Populations d'analyse : toutes les analyses ont été effectuées sur les patients ayant reçu au moins une dose du traitement (population traitée)</p>

Résultats :

► Analyses et gels de données

- **Données du 18/08/2017** : correspond à l'analyse principale de l'étude (suivi minimum de 9 mois)
- **Données du 19/02/2019 et du 22/10/2020** : correspondant à des analyses exploratoires de suivi

► **Effectifs**

Au total, 144 patients atteints d'un cancer MSI-H/dMMR ont été inclus dans la cohorte nivolumab/ipilimumab.

Parmi eux, 25 patients (17%) n'ont pas reçu de traitement à l'étude : 21 patients ne remplissaient plus les critères d'inclusion, 1 patient a eu un événement indésirable, 1 patient a retiré son consentement et 2 motifs étaient classés « autre ».

► **Principales caractéristiques des patients à l'inclusion**

L'âge médian était de 58 ans, et 59% des patients étaient des hommes. Les patients étaient de stade ECOG 0 (45%) ou 1 (55%). La majorité des patients ont été inclus en Europe (64%) ou aux USA/Canada (29%).

Le délai médian depuis le diagnostic était de 1,6 ans. Au total, 37% des patients avaient un KRAS muté, et 24% un BRAF muté.

En traitement antérieur, la quasi-totalité des patients ont bénéficié d'une chirurgie (95%), et d'un traitement par fluoropyrimidine (99%).

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude CHECKMATE 142

	Patients traités (N=119)
Age, années	
Médiane (min-max)	58 (21-88)
Age ≥ 65 ans, n(%)	38 (32%)
Age ≥ 75 ans, n(%)	11 (9%)
Sexe, n(%)	
Masculin	70 (59%)
ECOG, n(%)	
0	54 (45%)
1	65 (55%)
Tabagisme, n(%)	
Actuel/passé	63 (53%)
Jamais	55 (46%)
Inconnu	1 (1%)
Région d'inclusion, n(%)	
USA/Canada	34 (29%)
Europe	76 (64%)
Reste du monde	9 (8%)
Stade de la maladie lors du diagnostic initial, n(%)	
I	0
II	14 (12%)
III	52 (44%)
IV	53 (45%)
Stade de la maladie lors de l'inclusion, n(%)	
IV	119 (100%)
Délai depuis le diagnostic initial, années	
Médiane (min-max)	1,6 (0,1-19,6)
Localisation de la tumeur primitive, n(%)	
Colon droit	65 (55%)
Colon gauche	21 (18%)
Colon transverse	15 (13%)
Sigmoïde	9 (8%)
Rectum	6 (5%)
Colon non précisé	3 (3%)
Mutation BRAF/KRAS, n(%)	
KRAS/BRAF non muté	31 (26%)
KRAS muté	44 (37%)
BRAF muté	29 (24%)
Inconnue	15 (13%)
Types de traitement antérieur*, n(%)	
Néo-adjuvant	8 (7%)
Adjuvant	61 (51%)
Métastatique	107 (90%)
Nombre de traitement antérieur, n(%)	
0	1 (1%)
1	27 (23%)
2	43 (36%)
3	29 (24%)
≥ 4	19 (16%)
Protocoles de traitement antérieur*, n(%)	
Fluoropyrimidine (5FU, capécitabine)	118 (99%)
Oxaliplatine	111 (93%)
Irinotecan	87 (73%)
Inhibiteur VEGF (bévacizumab, aflibercept, ramucirumab)	68 (57%)
Inhibiteur EGFR (cétuximab, panitumumab)	35 (29%)
Regorafenib	11 (9%)
Chirurgie antérieure du cancer colorectal, n(%)	
Oui	113 (95%)
Radiothérapie antérieure, n(%)	
Oui	20 (17%)

Totaux potentiellement ≠ 100% du fait des arrondis ; * plusieurs réponses possible par patient

► Cancer MSI-H/dMMR

Au total, les 119 patients avaient un statut MSI-H/dMMR selon les résultats du test effectué au niveau local (critère d'inclusion : test local). Ce test pouvait avoir été réalisé par PCR, immunohistochimie ou les 2 modalités. **La confirmation centralisée du statut MSI-H/dMMR a été effectuée par PCR.**

Les résultats suivants ont transmis par le laboratoire : 62 patients (52%) avaient un statut MSI-H/dMMR confirmé au niveau central, 27 patients (23%) avaient un résultat centralisé ne retrouvant pas un statut MSI-H/dMMR, et 30 patients (25%) avaient une information manquante du fait d'une insuffisance de tissu tumoral ou de tissu tumoral non viable pour le test centralisé.

A noter que parmi les 27 patients dont le laboratoire a considéré que le résultat centralisé ne retrouvait pas un statut MSI-H/dMMR :

- pour 16 patients (13%) aucun échantillon n'a été reçu
- pour 5 patients (4%), aucune raison de discordance n'a été fournie
- pour 4 patients (3%) lors du test PCR centralisé : l'ADN tumoral ou le contrôle ADN normal étaient faibles ou une absence d'amplification PCR était notée

Les patients n'ayant pas un statut MSI-H/dMMR confirmé par le test central devaient être remplacés afin d'obtenir un nombre de sujets avec un statut MSI-H/dMMR confirmé correspondant à ce qui était prévu pour le plan de Simon à 2 étapes (48 patients). Or, les patients ayant un statut MSI-H/dMMR non confirmé pouvaient malgré tout recevoir les traitements à l'étude, et ont été inclus dans l'évaluation du critère de jugement principal.

► Taux de réponse objective, évaluée par l'investigateur et par un comité de relecture indépendant

Le critère de jugement principal de l'étude CHECKMATE-142 était le taux de réponse objective, évaluée par l'investigateur.

Cependant, du fait de la méthodologie ouverte de cette étude, le choix de l'évaluation par l'investigateur du critère de jugement principal est discutable, d'autant qu'il existait dans le même temps, une évaluation réalisée par un comité de relecture indépendant.

Compte tenu de ces éléments, les résultats concernant le taux de réponse objective, seront présentés simultanément (évaluation par l'investigateur et par le comité de relecture indépendant), dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2. Résultats du taux de réponse objective dans l'étude CHECKMATE 142

	Analyse principale Données du 18/08/2017 (N=119)		Analyse de suivi Données du 19/02/2019 (N=119)		Analyse de suivi Données du 22/10/2020 (N=119)	
	Investigateur	Comité de relecture indépendant	Investigateur	Comité de relecture indépendant	Investigateur	Comité de relecture indépendant
Taux de réponse objective						
Réponse objective, n(%) [IC95%]	65 (55%) [45-64]	58 (49%) [40-58]	72 (61%) [51-69]	71 (60%) [50-69]	77 (65%) [55-73]	73 (61%) [52-70]
Meilleure réponse obtenue						
Réponse complète, n(%)	4 (3%)	5 (4%)	9 (8%)	17 (14%)	15 (13%)	24 (20%)
Réponse partielle, n(%)	61 (51%)	53 (45%)	63 (53%)	54 (45%)	62 (52%)	49 (41%)
Maladie stable, n(%)	37 (31%)	39 (33%)	30 (25%)	29 (24%)	25 (21%)	27 (23%)
Maladie progressive, n(%)	14 (12%)	17 (14%)	14 (12%)	14 (12%)	14 (12%)	14 (12%)

Une analyse de sensibilité a été réalisée sur les données du 18/08/2017, en analysant le taux de réponse objective selon les sous-groupes de résultats du test centralisé du statut MSI-H/dMMR. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3. Analyse de sensibilité selon les sous-groupes MSI-H/dMMR obtenus par le test centralisé

	Statut MSI-H/dMMR confirmé N=62		Statut MSI-H/dMMR discordant N=27		Statut MSI-H/dMMR non réalisé en centralisé N=30	
	Investigateur	Comité de relecture indépendant	Investigateur	Comité de relecture indépendant	Investigateur	Comité de relecture indépendant
Taux de réponse objective						
Réponse objective, n(%) [IC95%]	39 (63%) [50-75]	34 (55%) [42-68]	12 (44%) [26-65]	12 (44%) [26-65]	14 (47%) [28-66]	12 (40%) [23-59]

► Critères de jugement secondaires

Les résultats des autres critères secondaires, sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4. Résultats des critères de jugement secondaires de l'étude CHECKMATE 142

	Analyse principale Données du 18/08/2017 (N=119)	Analyse de suivi Données du 19/02/2019 (N=119)	Analyse de suivi Données du 22/10/2020 (N=109)
Suivi médian pour la survie globale, en mois			
Médiane (min-max)	12,9 (0,1-26,1)		49,7 (0,1-63,4)
Survie sans progression, en mois			
Médiane [IC95%]	NA [NE]	36,0 [27,9-NE]	56,3 [27,8-NE]
Survie globale, en mois			
Médiane [IC95%]	NA [NE]	NA	NA [NE]
Durée de réponse, en mois	n=58	n=71	n=73
Médiane [IC95%]	NA	NA [30,0-NE]	NA

Un traitement anti-cancéreux systémique ultérieur a été reçu par 10% des patients.

7.1.2 Données de comparaison indirecte

Le laboratoire a également fourni des données de comparaison indirecte en utilisant les données de l'étude CHECKMATE-142 et celles d'une cohorte observationnelle réalisée aux USA (*Flatiron Health Oncology EHR database*). Les patients issus de cette dernière étaient les patients ayant un cancer colorectal métastatique MSI-H/dMMR, diagnostiqué entre le 01/01/2013 et le 31/01/2021, âgés de 18 ans ou plus, ayant un score ECOG 0-1 et ayant été traités par au moins une fluoropyrimidine et de l'oxaliplatine ou de l'irinotécan.

Les traitements comparés ont été l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) et l'ensemble des autres traitements systémiques (hors immunothérapies) utilisés dans la prise en charge du cancer colorectal après la 1^{ère} ligne.

La comparaison a été effectuée sans ajustement, puis avec utilisation d'un score de propension selon la méthode IPTW (*Inverse Probability of Treatment Weighting*) et par appariement (analyse de sensibilité).

Cette comparaison indirecte présente cependant une limite méthodologique majeure : malgré l'utilisation d'un score de propension, les populations comparées n'étaient pas équilibrées, notamment sur certains facteurs pronostiques. Les variables suivantes avaient une différence standardisée > 0,2 ou < -0,2 après pondération : âge, origine ethnique, stade au diagnostic, nombre de lignes antérieures, présence d'un traitement intensif antérieur et mutation KRAS. La validité des résultats de la modélisation utilisant le score de propension ne peut pas être assurée.

Compte tenu de la limite méthodologique majeure soulignée précédemment, la validité de cette comparaison indirecte ne peut pas être assurée, et les résultats ne seront pas présentés.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude CHECKMATE-142 à l'aide des questionnaires génériques QLQ-C30 et EQ-5D.

En l'absence de donnée comparative, il n'est pas possible d'estimer l'effet propre d'un traitement par l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) sur la qualité de vie.

Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des résultats de qualité de vie, qui ne seront pas décrits.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude CHECKMATE-142

Les données de tolérance présentées sont celles issues du gel de base du 22/10/2020, permettant le plus long recul.

La population de tolérance a inclus 119 patients. Le nombre médian de perfusion de nivolumab reçu a été de 51 (min-max : 1-122), et d'ipilimumab de 4 (min-max : 1-4).

Au total, 62% des patients ont eu un événement indésirable (EI) de grades 3-4 et 55% des patients ont eu un EI grave.

Les EI de grades 3-4 les plus fréquents ont été l'augmentation de la lipase (13%), l'augmentation des ASAT (10%), l'augmentation des ALAT (8%), l'anémie (8%), la diarrhée (7%), l'augmentation des transaminases (6%) et l'hyponatrémie (4%). Les EI graves les plus fréquents ont été la progression tumorale (4%), l'obstruction du grêle (3%), la colite (3%), les douleurs abdominales (3%), l'obstruction intestinale (3%), l'obstruction colique (3%) et l'insuffisance rénale aiguë (3%).

Un EI ayant entraîné l'interruption totale du traitement a été rapporté chez 19% des patients.

Trois EI (3%) conduisant au décès ont été rapportés. Il s'agissait de deux progressions tumorales et d'une mort subite.

Les EI d'intérêt particuliers suivants ont été rapportés :

- **EI endocrinologiques** : 35%, dont 28% d'anomalies thyroïdiennes, 8% d'anomalie surrénaliennes et 4% d'anomalies hypophysaires
- **EI gastro-intestinaux** : 58%, dont 58% de diarrhées
- **EI hépatiques** : 36%, dont 24% d'augmentation des ASAT et 20% d'augmentation des ALAT
- **EI pulmonaires** : 8%, dont 7% de pneumonie
- **EI rénaux** : 21%, dont 17% d'augmentation de la créatinine et 5% d'insuffisance rénale aiguë
- **EI cutanés** : 61%, dont 35% de prurit et 22% de rash
- **EI d'hypersensibilité et réaction à la perfusion** : 5%, dont 3% de réaction à la perfusion

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

► OPDIVO (nivolumab)

Le résumé des risques du PGR de OPDIVO (nivolumab) (version 19.2 du 19/03/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Pneumopathie d'origine immunologique- Colite d'origine immunologique- Hépatite d'origine immunologique- Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique- Endocrinopathie d'origine immunologique- Evénement indésirable cutanée d'origine immunologique- Autre événement indésirable d'origine immunologique- Réaction grave lors de la perfusion
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Toxicité embryo fœtale- Immunogénicité- Complication d'une greffe allogénique de cellules soucheshématopoïétiques après traitement par nivolumab dans le lymphome de Hodgkin- Risque de GvHD avec le nivolumab après allogreffe
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Patient avec insuffisance hépatique et/ou rénale sévère- Patient avec maladie auto-immune- Patient ayant reçu un traitement immunosuppresseur systémique avant d'initier le nivolumab

► YERVOY (ipilimumab)

Le résumé des risques du PGR de YERVOY (ipilimumab) (version 31.0 du 24/03/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

	<ul style="list-style-type: none"> - Événements gastrointestinaux d'origine immunologique (diarrhées, colites, perforation gastro-intestinale) - Événements hépatiques d'origine immunologique (hépatite) - Événements cutanés d'origine immunologique (prurit, nécrolyse épidermique toxique, DRESS)
Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Événements neurologiques d'origine immunologique (neuropathie) - Événements endocriniens d'origine immunologique (insuffisance hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne) - Autres événements d'origine immunologique (pneumonie, néphrite, myocardite non infectieuse, pancréatite) - Réactions sévères au site d'injection
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Immunogénicité
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Données pédiatriques à long terme chez l'adolescent > 12 ans - 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

7.3.3 Données issues des PBRER

► OPDIVO (nivolumab)

Le laboratoire a indiqué qu'aucun nouveau PBRER n'était disponible depuis la dernière évaluation d'OPDIVO (nivolumab), dont les éléments sont rappelés ci-dessous¹¹ :

« Le laboratoire a fourni les données de tolérance des PBRER couvrant les périodes du 04 janvier 2019 au 03 juillet 2019 (9ème version) et du 04 juillet 2019 au 03 juillet 2020 (10ème version).

Au cours de ces périodes :

- 7 signaux ont été identifiés, analysés et clôturés : myocardite, diabète de type 1 fulminant, tuberculose, lymphohistiocytose hémophagocytaire, anémie hémolytique auto-immune, péricardite et lichen scléreux/autres lichens
- 1 signal a été identifié mais non validé : thrombo-embolisme veineux
- 1 signal est en cours d'évaluation : fasciite à éosinophiles
- Le document de sécurité de référence (Core Data Sheet) a été mis à jour pour :
 - Ajout des modifications de traitement recommandées pour les myocardites de grade 2, et informations renforcées sur le diagnostic et le traitement des myocardites
 - Ajout des lymphohistiocytoses hémophagocytaires et des anémies hémolytiques auto-immunes dans les événements indésirables post-AMM
 - Ajout des péricardites dans les événements indésirables post-AMM

Le laboratoire a également fourni les rapports d'évaluation du PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) couvrant les périodes du 04 juillet 2018 au 03 janvier 2019, et du 04 janvier 2019 au 03 juillet 2019. Les conclusions de ces deux rapports étaient identiques, et considéraient que la balance bénéfiques/risques demeurait inchangée, et qu'aucune préoccupation nouvelle concernant la tolérance n'avait été identifiée. »

► YERVOY (ipilimumab)

Le laboratoire a fourni les données de tolérance du PBRER couvrant la période du 25/03/2020 au 24/03/2021 (11ème version).

Au cours de cette période :

- 2 signaux ont été évalués et clôturés : fasciite à éosinophiles et cystique non infectieuse d'origine immunologique

¹¹ OPDIVO – Avis de la CT du 02/06/2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19064_OPDIVO_PIC_REEV_AvisDef_CT19064.pdf (consulté le 27/08/2021)

- le PRAC a indiqué que le signal « myélite » serait discuté lors de sa prochaine session (mai 2021)

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dans son extension d'indication dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H/dMMR) après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, repose sur les résultats d'une étude de phase 2 non comparative (CHECKMATE 142).

Au total, 119 patients ayant un cancer colorectal MSI-H/dMMR (confirmé par un test effectué localement) ont été traités par l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), après avoir progressé après au moins un traitement comprenant une fluoropyrimidine et de l'oxaliplatine ou de l'irinotécan. L'âge médian était de 58 ans et 59% des patients étaient des hommes. La majorité des patients ont été inclus en Europe (64%) et était de stade ECOG 0 (45%) ou 1 (55%). Au total, 37% des patients avaient un KRAS muté et 24% un BRAF muté. La majorité des patients avaient déjà reçu au moins 2 lignes de traitement antérieur (76%).

L'ipilimumab a été administré par voie IV, à la posologie d'1 mg/kg, toutes les 3 semaines durant 4 cycles. Durant ces mêmes 4 premiers cycles, le nivolumab a été administré par voie IV, à la posologie de 3 mg/kg. Pour les cycles suivants (5 et au-delà), seul le nivolumab était administré, à la posologie de 3 mg/kg, toutes les 2 semaines.

A noter qu'une confirmation du statut MSI-H/dMMR par un test centralisé était obligatoire. Devant les difficultés logistiques liées à cette confirmation, le laboratoire a décidé d'inclure plus de sujets qu'initialement prévu (119 inclus et traités au lieu des 48 patients prévus selon un plan de Simon en 2 étapes). Les patients pour lesquels le statut MSI-H/dMMR n'était pas confirmé au niveau central (n=27, soit 23%) ou manquant (n=30, soit 25%), ont malgré tout été traités et inclus dans les analyses d'efficacité et de tolérance.

► Efficacité

Le critère de jugement principal a été le taux de réponse objective évaluée par l'investigateur. Lors de l'analyse principale, il a été de 55% [IC95% : 45-64], et était supérieur au seuil de 30% défini *a priori*. Il s'agissait d'une réponse complète pour 3% des patients. A noter qu'en critères de jugement secondaire exploratoires (non hiérarchisés), la médiane de survie globale n'a pas été atteinte et le taux de réponse complète évaluée par un comité indépendant a été de 20% après près de 50 mois de suivi médian.

Le laboratoire a également fourni des données de comparaison indirecte en utilisant les données de l'étude CHECKMATE-142 et celles d'une cohorte observationnelle réalisée aux Etats-Unis. La comparaison a été effectuée à l'aide d'un score de propension. Cependant, malgré l'utilisation d'un score de propension, les populations comparées n'étaient pas équilibrées (différence standardisée > 0,2 ou <-0,2). La validité des résultats de cette modélisation ne peut donc pas être assurée, et aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

Compte tenu de l'absence de donnée comparative, il n'est pas possible d'estimer l'effet propre de l'association nivolumab/ipilimumab sur la qualité de vie. Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des résultats de qualité de vie.

► Tolérance

Les données de tolérance sont celles issues de la dernière analyse de suivi, permettant un recul plus important.

Au total, 62% des patients ont rapporté un événement indésirable (EI) de grades 3-4 et 55% des patients ont eu un EI grave. Trois EI (3%) conduisant au décès ont été rapportés. Il s'agissait de deux progressions tumorales et d'une mort subite.

Un EI ayant entraîné l'interruption totale du traitement a été rapporté chez 19% des patients

Les EI d'intérêt suivants ont été rapportés : endocrinologiques (35%), gastro-intestinaux (58%), hépatiques (36%), pulmonaires (8%), rénaux (21%), cutanés (21%), hypersensibilité et réaction à la perfusion (5%).

Discussion

Au total, compte tenu :

- des données limitées disponibles, issues d'une étude de phase 2 non comparative, ayant mis en évidence :
 - o un taux de réponse objective, évaluée par l'investigateur, de 55% [IC95% : 45-64] considéré comme cliniquement pertinent ;
 - o un taux de réponse complète (évaluée par un comité indépendant) et des données de survie globale considérés (**avis d'experts**) comme n'étant habituellement pas observés chez ces patients après un suivi médian de près de 50 mois : taux de réponse complète de 20%, et médiane de survie globale non atteinte ;
 - de la présomption d'efficacité, compte tenu des éléments précédents, suggérant un bénéfice attendu pour les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure (**avis d'experts**) ;
- et malgré les faiblesses méthodologiques de l'étude CHECKMATE-142, notamment :
- la méthodologie non comparative de l'étude, d'autant plus regrettable que plusieurs comparateurs cliniquement pertinents étaient disponibles à la date de réalisation de l'étude ;
 - aux données préliminaires à l'appui dans une population hétérogène en termes de lignes de traitement (le sous-groupe de 2^{ème} ligne a concerné que 27 patients),
 - l'inclusion d'un nombre de patients supérieur à celui initialement prévu par le plan de Simon (119 au lieu de 48), qui revient à ne pas tenir compte de ce plan. Ce point soulevant une question éthique, puisque plus de patients que nécessaire (au sens statistique du nombre de sujet nécessaire) ont été exposés à l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab). Il y a eu, pour ces patients « non nécessaires » (toujours au sens statistique) un risque de les exposer inutilement à un traitement inefficace et/ou toxique.
 - la toxicité marquée par une incidence des événements indésirables (EI) graves rapportée chez plus de la moitié des patients (55%) et celle des EI de grades ≥ 3 chez près des deux tiers des patients (62%).
 - la transposabilité incertaine aux patients ayant reçu une immunothérapie antérieure.

Par ailleurs, la Commission souligne les faiblesses méthodologiques de la comparaison indirecte fournie.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité, il est attendu un impact de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) sur la morbi-mortalité, chez les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure. Toutefois, le niveau de preuve des données disponibles est très limité. L'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

Il n'est toutefois pas attendu d'impact de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) chez les patients ayant reçu une immunothérapie antérieure.

En conséquence, l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) pourrait apporter une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.5 Programme d'études

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CA2098HW	Etude de phase III, multicentrique randomisée, en ouvert évaluant le nivolumab en monothérapie ou en association à l'ipilimumab par rapport à la chimiothérapie dans le traitement du cancer colorectal récurrent ou métastatique chez les patients dMMR/MSI-H.	Août 2025

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans le cancer colorectal métastatique en dehors de la présence d'une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), en cas d'échec du traitement de 1^{ère} ligne à base de fluoropyrimidines (+/- thérapie ciblée), un changement du protocole de chimiothérapie ± thérapie ciblée est recommandé. Les médicaments utilisés en 2^{de} ligne sont les chimiothérapies à base de 5-FU (FOLFOX, FOLFIRI), l'irinotecan/oxaliplatine, les anti-VEGF (bévacicumab, aflibercept, ramucirumab), les anti-EGFR (panitumumab, cetuximab), le STIVARGA (régorafénib), le LONSULF (trifluridine/tipiracil) et le BRAFTOVI (encorafénib) chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600E.

Chez les patients ayant une tumeur avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), hormis l'immunothérapie de première ligne par pembrolizumab (KEYTRUDA), les traitements utilisés en seconde ligne sont identiques à ceux préconisés en l'absence de l'anomalie génomique MSI-H/dMMR.

Place de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dans la stratégie thérapeutique :

L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) constitue une alternative en tant que traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, uniquement chez les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure.

Compte tenu de l'absence de donnée comparative directe et de l'absence de comparaison indirecte de bonne qualité méthodologique, sa place dans la stratégie thérapeutique ne peut pas être précisée vis-à-vis des protocoles de chimiothérapie utilisés en 2^{ème} ligne et au-delà.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer colorectal métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) est à visée curative.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est modéré, compte tenu des données cliniques limitées issues d'une étude de phase non comparative, et des incertitudes liées notamment (cf. Rubrique 07.6 Résumé et Discussion) :
 - à l'absence de données de comparaison robuste alors qu'il existait des comparateurs cliniquement pertinents disponibles,
 - aux données préliminaires à l'appui dans une population hétérogène en termes de lignes de traitement (le sous-groupe de 2^{ème} ligne a concerné que 27 patients),
 - aux faiblesses méthodologiques de la comparaison indirecte fournie,
 - à la toxicité marquée par une incidence des événements indésirables (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%).
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. rubrique 05 comparateurs cliniquement pertinents).
- ▶ L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) constitue une alternative en tant que traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du

système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, uniquement chez les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
 - du besoin médical partiellement couvert identifié,
 - de la réponse partielle potentielle apportée par l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) au besoin identifié,
 - de l'absence de données permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) est :

- **modéré dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, chez les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure.**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations (patients ayant reçu une immunothérapie antérieure).**

La Commission donne un **avis favorable** à l'inscription de cette association sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, **chez les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure** et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un **avis défavorable** à l'inscription de cette association sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations (patients ayant reçu une immunothérapie antérieure).

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

► Dans le périmètre du remboursement :

Compte tenu :

- **des données d'efficacité de l'association OPDIVO/YERVOY (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 événements indésirables (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%)**

la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel du dossier, l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer colorectal

métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure.

► **Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**

Sans objet.

09.3 Population cible

► **Dans le périmètre du remboursement :**

La population cible de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) correspond aux patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure.

Le nombre de nouveaux cas de cancer colorectal en France a été estimée en 2018 à 43 336¹².

La proportion de patients ayant des métastases dès le diagnostic est estimée à 25%, soit 10 834 patients. Parmi les patients non métastatiques d'emblée, 50% développeront des métastases, soit 16 251 patients. La proportion de patients, atteints d'un cancer colorectal métastatique, présentant une MSI-H/dMMR est estimée à 5%, soit 1 355 patients¹³.

Parmi les patients ayant un cancer colorectal métastatique, il a été estimé que 64,5 % des patients auront une chimiothérapie. Parmi les patients traités en 1^{ère} ligne, 53% d'entre eux recevront un nouveau traitement de 2^{ème} ligne, soit 464 patients.

La population cible est estimée à environ 464 patients par an.

► **Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**

Sans objet.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► **Demande de données**

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude de phase III en cours (CA2098HW), dont les résultats sont attendus pour fin 2023/début 2024.

La Commission réévaluera l'association à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles.

Compte tenu des critères d'inclusion de cette étude, notamment l'inclusion d'une population plus large (1^{ère} ligne et plus) que celle ciblée par la présente indication évaluée (2^{ème} ligne et plus), la Commission souhaite qu'une analyse des résultats soit planifiée, pour le sous-groupe correspondant à l'indication évaluée dans cet avis.

¹² INCa – Le cancer colorectal en chiffres. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-colorectal> (consulté le 03/11/2021)

¹³ KEYTRUDA – Avis du 02/06/2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19147_KEYTRUDA_PIC_EI_AvisDef_CT19147.pdf (consulté le 03/11/2021)

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 06/07/2021 Date d'examen : 22/09/2021 Date d'adoption : 6/10/2021 Date d'audition du laboratoire : 03/11/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon de 4 ml (CIP : 34009 550 057 9 7) 1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 550 058 0 3) 1 flacon de 24 ml (CIP : 34009 550 555 7 0) <u>YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 580 877 0 7) 1 flacon de 40 ml (CIP : 34009 580 878 7 5)
Demandeur	BRISTOL MYERS SQUIBB
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<u>OPDIVO (nivolumab)</u> 19/06/2015 (procédure centralisée) AMM initiale : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique). 20/07/2015 - extension d'indication (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non-à-petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. 04/04/2016 (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur ; en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. 11/05/2016 (EI) : en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique). 21/11/2016 (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin. 28/04/2017 (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine. 02/06/2017 (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résecable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine. 30/07/2018 (EI) : en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.

11/01/2019 (EI) : en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable.

05/11/2020 (EI) : en association à l'ipilimumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.

20/11/2020 (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.

13/04/2021 (EI) : en association au cabozantinib, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.

01/06/2021 (EI) : en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable.

24/06/2021 (EI) : en association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée, après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.

AMM associée à un PGR.

YERVOY (ipilimumab)

13/07/2011 (procédure centralisée) AMM initiale : en monothérapie dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement.

13/10/2013 - extension d'indication (EI) : en monothérapie dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les patients adultes naïfs de traitement.

18/01/2018 (EI) : en monothérapie dans le traitement des adolescents de 12 ans et plus atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

31/05/2018 (EI) : en association à nivolumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

11/01/2019 (EI) : en association à nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable.

05/11/2020 (EI) : en association à nivolumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.

01/06/2021 (EI) : en association à nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable.

24/06/2021 (EI) : en association à nivolumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée, après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.

	AMM associée à un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p><u>OPDIVO (nivolumab)</u> Liste I ATU de cohorte : octroi le 21/05/2021 Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou médecins compétents en oncologie ou en maladies du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p> <p><u>YERVOY (ipilimumab)</u> Liste I ATU de cohorte : octroi le 21/05/2021 Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en oncologie, ou médecins compétents en oncologie, Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p>
Code ATC	<p>OPDIVO (nivolumab) : L01XC17 YERVOY (ipilimumab) : L01XC11</p>

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire