



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 JUIN 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 en association 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.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à la chimiothérapie.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge actuelle du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique en 1^{ère} ligne de traitement, en l'absence d'anomalies moléculaires (mutations EGFR, ou réarrangements ALK ou ROS-1), repose sur l'immunothérapie, pour les patients éligibles.

Le pembrolizumab (immunothérapie anti-PDL1) est un traitement de 1^{ère} intention :

- en monothérapie, chez les patients PD-L1 \geq 50% et,
- en association à la chimiothérapie, quel que soit l'expression de PD-L1 :

- en association à une chimiothérapie de pemetrexed et sel de platine, dans le CBNPC non épidermoïde,
- en association à une chimiothérapie de carboplatine et paclitaxel (ou nab-paclitaxel), dans le CBNPC épidermoïde.

En cas de contre-indication à l'immunothérapie, ou à l'une des molécules de chimiothérapie associée au pembrolizumab, une chimiothérapie est indiquée. Il s'agit d'une bithérapie associant un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) à l'une des molécules suivantes : vinorelbine, gemcitabine, docetaxel, paclitaxel ou pemetrexed (uniquement dans le CBNPC non épidermoïde pour ce dernier). Dans les CBNPC non épidermoïdes, en l'absence de contre-indication, le bévacicumab peut être associé à la bithérapie de chimiothérapies ; et l'atezolizumab peut être associé au bévacicumab + paclitaxel + carboplatine.

Place du médicament

L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), en association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, constitue une alternative en tant que traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs n'ont pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.

Toutefois, la Commission regrette l'absence de données permettant de positionner l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) vis-à-vis des standards de traitement actuels : pembrolizumab en monothérapie uniquement si PD-L1 \geq 50%, ainsi que l'association pembrolizumab + chimiothérapie quelle que soit l'expression de PD-L1.

Compte tenu de ces éléments, la place de l'association nivolumab/ipilimumab associée à 2 cycles de chimiothérapie, vis-à-vis de ces différents protocoles n'est donc pas connue. La Commission considère que la décision thérapeutique doit être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Ce choix devra prendre en compte les résultats d'efficacité et de tolérance de chaque protocole, ainsi que l'état général et le choix du patient. La Commission rappelle que les patients ayant un score ECOG > 1 n'ont pas été inclus dans l'étude.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	L'association nivolumab/ipilimumab est indiquée, en association 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.
SMR	MODÉRÉ
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de nivolumab/ipilimumab en association à 2 cycles de chimiothérapie, par rapport à la chimiothérapie, en termes de survie globale (HR= 0,69 [IC95% : 0,56-0,86], avec une estimation ponctuelle du gain absolu de 3,4 mois, jugé cliniquement pertinent) dans une étude de phase III randomisée en ouvert ; <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un comparateur qui n'est pas optimal à la date de l'évaluation ; - l'absence de donnée permettant de distinguer la part attribuable (efficacité et toxicité) à chaque immunothérapie (nivolumab/ipilimumab), et donc de l'intérêt propre de la combinaison de ces deux molécules par rapport à une monothérapie (nivolumab ou ipilimumab) ; - un surcroît de toxicité avec la survenue d'événements indésirables de grades ≥ 3 chez 47% des patients, notamment immunologiques (dont la fréquence est accrue par rapport à une mono-immunothérapie), et un arrêt définitif du traitement pour événement indésirable chez 28% des patients ; - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ; <p>la Commission de la Transparence considère qu'OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), en association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie, dans le traitement de première ligne 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.</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), en association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, constitue une alternative en tant que traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs n'ont pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.</p> <p>Toutefois, la Commission regrette l'absence de données permettant de positionner l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) vis-à-vis des standards de traitement actuels : pembrolizumab en monothérapie uniquement si PD-L1 $\geq 50\%$, ainsi que l'association pembrolizumab + chimiothérapie quelle que soit l'expression de PD-L1.</p> <p>Compte tenu de ces éléments, la place de l'association nivolumab/ipilimumab associée à 2 cycles de chimiothérapie, vis-à-vis de ces différents protocoles n'est donc pas connue. La Commission considère que la décision thérapeutique doit être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Ce choix devra prendre en compte les résultats d'efficacité et de tolérance de chaque protocole, ainsi que l'état général et le choix du patient. La Commission rappelle que les patients ayant un score ECOG > 1 n'ont pas été inclus dans l'étude.</p>
Population cible	La population cible est estimée à environ 24 500 patients par an.

01 CONTEXTE

Il s'agit des demandes d'inscription d'OPDIVO (nivolumab) et de YERVOY (ipilimumab), en association, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans l'indication obtenue le 05 novembre 2020 : « en association [...] 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 ».

OPDIVO (nivolumab) est déjà indiqué en monothérapie, en deuxième ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure (avis de la Commission de la Transparence du 05 septembre 2018 : SMR important et ASMR III par rapport au docétaxel dans le CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure, et SMR important et ASMR IV par rapport au docétaxel dans le CBNPC de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure)¹.

Il s'agit de la première indication de YERVOY (ipilimumab) dans le CBNPC².

L'association OPDIVO (nivolumab) + YERVOY (ipilimumab) a déjà été évaluée dans le mélanome et le carcinome à cellules rénales^{1,2}.

02 INDICATIONS

02.1 OPDIVO (nivolumab)

« 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 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.

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).

¹ OPDIVO – HAS. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982912/fr/opdivo (consulté le 03/03/2021)

² YERVOY – HAS. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983154/fr/yervoy (consulté le 03/03/2021)

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)

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. »

02.2 YERVOY (ipilimumab)

« 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.

Mélanome

YERVOY en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes et adolescents de 12 ans et plus atteints de mélanome avancé (non résécable 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 résécable 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). »

03 POSOLOGIE

Paragraphes communs aux deux RCP :

« Cancer bronchique non à petites cellules

La dose recommandée est de 360 mg de nivolumab, administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 3 semaines, en association avec 1 mg/kg d'ipilimumab, administré par voie

intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 6 semaines, et une chimiothérapie à base de sels de platine administrée toutes les 3 semaines. Après 2 cycles de chimiothérapie, le traitement est poursuivi à la dose de 360 mg de nivolumab, administrée par voie intraveineuse toutes les 3 semaines, en association avec 1 mg/kg d'ipilimumab toutes les 6 semaines. Le traitement est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois sans progression de la maladie.

Durée de traitement

Le traitement [...] doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement (et jusqu'à la durée maximale du traitement si celle-ci est spécifiée pour l'indication).

[...]

Des réponses atypiques (c'est-à-dire une augmentation initiale transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles petites lésions au cours des premiers mois suivi de réduction de la tumeur) ont été observées. Il est recommandé de continuer le traitement par nivolumab ou nivolumab en association à l'ipilimumab chez les patients cliniquement stables présentant des signes initiaux de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée.

[...]

Lorsqu'OPDIVO est administré en association à l'ipilimumab, si l'un des traitements est suspendu, l'autre traitement devra aussi être suspendu. Si l'administration est reprise après un temps différé, soit le traitement en association ou OPDIVO en monothérapie peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient. »

Paragraphe spécifique au RCP d'YERVOY (ipilimumab) :

« 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 3A, 3B et la rubrique 4.4). »

04 BESOIN MEDICAL

Le cancer du poumon est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme parmi les tumeurs solides et le 3^{ème} chez la femme avec 46 363 nouveaux cas de cancer du poumon estimés en France métropolitaine en 2018, dont 67 % chez l'homme. L'âge médian au diagnostic est de 67 ans avec une grande majorité des diagnostics (70 à 80 %) réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques. Avec 33 117 décès estimés en 2018, le cancer bronchique est également classé au 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^{ème} rang chez la femme³.

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon. Les formes les plus fréquentes de CBNPC sont :

- les carcinomes épidermoïdes (15% à 25% des cas)
- les carcinomes non épidermoïdes (75% à 85% des cas) : adénocarcinomes, et carcinomes à grandes cellules notamment

Une prise en charge systémique est nécessaire au stade métastatique, et orientée notamment selon la présence ou non d'anomalies moléculaires, le statut PD-L1 de la tumeur et le statut ECOG du patient.

³ INCa – Le cancer du poumon 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-du-poumon> (consulté le 03/03/2021)

La prise en charge actuelle du CBNPC métastatique en 1^{ère} ligne de traitement, en l'absence d'anomalies moléculaires (mutations EGFR, ou réarrangements ALK ou ROS-1), repose sur l'immunothérapie, pour les patients éligibles.

Le pembrolizumab est un traitement de 1^{ère} intention :

- en monothérapie, chez les patients PD-L1 \geq 50%⁴,
- en association à la chimiothérapie, quel que soit l'expression de PD-L1 :
 - o en association à une chimiothérapie de pemetrexed et sel de platine, dans le CBNPC non épidermoïde⁵,
 - o en association à une chimiothérapie de carboplatine et paclitaxel (ou nab-paclitaxel), dans le CBNPC épidermoïde⁶,

En cas de contre-indication à l'immunothérapie, ou à l'une des molécules de chimiothérapie associée au pembrolizumab, une chimiothérapie est indiquée. Il s'agit d'une bithérapie associant un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) à l'une des molécules suivantes : vinorelbine, gemcitabine, docetaxel, paclitaxel ou pemetrexed (uniquement dans le CBNPC non épidermoïde pour ce dernier). Dans les CBNPC non épidermoïdes, le bévacizumab peut être associé à la bithérapie, en l'absence de contre-indication⁷ ; et l'atezolizumab peut être associé au bévacizumab + paclitaxel + carboplatine⁸.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles dont l'immunothérapie. Malgré l'immunothérapie, le pronostic du CBNPC métastatique est sombre, avec une survie à 5 ans comprise entre 15% et 50%, chez les patients éligibles⁹. 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

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs n'ont pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.

⁴ KEYTRUDA – Avis du 17/05/2017. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15941_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_1ere_ligne_Avis2_CT15941.pdf (consulté le 03/03/2021)

⁵ KEYTRUDA – Avis du 20/02/2019. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17280_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_avec_pemetrexed_Avis3_CT17280.pdf (consulté le 03/03/2021)

⁶ KEYTRUDA – Avis du 09/10/2019. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17673_KEYTRUDA_CBNPC_%C3%A9pidermo%C3%AFde_PIC_EI_Avis3_CT17673.pdf (consulté le 03/03/2021)

⁷ AVASTIN – Avis du 25/05/2016. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14880_AVASTIN_poumon_PIC_REEV_Avis3_CT14880.pdf (consulté le 03/03/2021)

⁸ TECENTRIQ – Avis du 21/10/2020. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18460_TECENTRIQ_PIC_REEV_AvisDef_CT18460.pdf (consulté le 03/03/2021)

⁹ NCCN clinical practice guidelines in oncology : non-small cell lung cancer, 2021

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT# identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
CBNPC de tout type histologique						
Génériques du cisplatine (<i>Accord, Mylan, Teva</i>)	Non	Carcinome pulmonaire non à petites cellules avancé ou métastasé	NA*	NA*	NA*	Oui
Génériques du carboplatine (<i>Accord, Arrow, Hospira, Kabi, Mylan, Sun, Teva</i>)	Non	Carcinome du poumon à petites cellules	NA*	NA*	NA*	Oui
NAVELBINE (vinorelbine) <i>Pierre Fabre Médicament</i> et génériques (<i>Accord, Arrow, Sandoz</i>)	Non	Cancer du poumon non à petites cellules	16/03/2016 (RI)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge habituelle du cancer bronchique non à petites cellules	Oui
GEMZAR (gemcitabine) <i>Lilly</i> et génériques (<i>Accord, Arrow, EG, Hospira, Kabi, Mylan, Sandoz, Sun</i>)	Non	En association au cisplatine en 1 ^{ère} ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique. Un traitement en monothérapie peut être envisagé chez les patients âgés ou chez ceux ayant un indice de performance de 2	NA*	NA*	NA*	Oui
TAXOTERE (docetaxel) <i>Sanofi-Aventis</i> et génériques (<i>Accord, Amring, Arrow, Ebeve, EG, Hospira, Kabi, Pfizer</i>)	Non	En association au cisplatine, dans le CBNPC non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure	21/07/2004 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à l'association vinorelbine-cisplatine	
TAXOL (paclitaxel) <i>Bristol-Myers Squibb</i> et génériques (<i>Accord, Arrow, Celgene, EG, Hospira, Kabi, Mylan, Ratiopharm, Teva, Sandoz</i>)	Non	En association au cisplatine, dans le CBNPC pour lequel une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée	NA*	NA*	NA*	Oui
KEYTRUDA (pembrolizumab) <i>MSD</i>	Non	En monothérapie, 1 ^{ère} ligne du CBNPC métastatique, avec PD-L1 ≥50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK	17/05/2017 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la bithérapie à base de sels de platine	Oui

CBNPC non épidermoïde						
ALIMTA (pemetrexed) <i>Lilly</i> et génériques (<i>Kabi, Mylan, Ohre, Zentiva</i>)	Non	En association au cisplatine en 1 ^{ère} ligne du CNNPC localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	25/05/2016 (RI)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1 ^{ère} ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde	Oui
AVASTIN (bévacizumab) <i>Roche</i> et génériques (<i>Amgen, Pfizer, Samsung</i>)	Non	En association à une chimiothérapie à base de platine, en 1 ^{ère} ligne du CBNPC avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	25/05/2016 (RI)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1 ^{ère} ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde	Oui
TECENTRIQ (atezolizumab) <i>Roche</i>	Oui (OPDIVO)	En association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, en 1 ^{ère} ligne du CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs n'ont pas de mutation d'EGFR ou de réarrangement ALK	21/10/2020 (Inscription)	Modéré	Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine	Oui
KEYTRUDA (pembrolizumab) <i>MSD</i>	Non	En association à une chimiothérapie pemetrexed et platine, en 1 ^{ère} ligne du CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK	20/02/2019 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à la chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine (ECOG 0 ou 1)	Oui
CBNPC épidermoïde						
KEYTRUDA (pembrolizumab) <i>MSD</i>	Non	En association au carboplatine et au paclitaxel ou au nabpaclitaxel, 1 ^{ère} ligne du CBNPC métastatique épidermoïde	09/10/2019 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'association carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel (ECOG 0 ou 1)	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique, *inscrit avant le décret de 1999 régissant le SMR et l'ASMR

A noter que :

- KEYTRUDA (pembrolizumab), en monothérapie, a obtenu sa première AMM dans le CBNPC métastatique, chez les patients avec PD-L1 \geq 50%, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK, en monothérapie, le 27/01/2017 (1^{ère} inclusion dans l'étude CHECKMATE 9LA le 24/08/2017).
- KEYTRUDA (pembrolizumab), en association au carboplatine et au paclitaxel (ou au nabpaclitaxel), en 1^{ère} ligne du CBNPC métastatique épidermoïde, n'était pas disponible lors de l'étude CHECKMATE 9LA, du fait d'un développement concomitant.
- KEYTRUDA (pembrolizumab), en association à une chimiothérapie de pemetrexed et platine, en 1^{ère} ligne du CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK, n'était pas disponible lors de l'étude CHECKMATE 9LA, du fait d'un développement concomitant.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Aucun.

► Conclusion

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

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dispose d'une AMM aux états-unis avec un libellé plus large : « *Adult patients with metastatic or recurrent non-small cell lung cancer with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations as first-line treatment, in combination with ipilimumab and 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy* ».

► 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	En cours	-
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	En cours	-
Belgique	En cours	-
Espagne	En cours	-
Italie	En cours	-

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'extension d'indication de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab)/ipilimumab), en 1^{ère} ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique, sans anomalie EGFR ou ALK, repose sur les résultats de l'étude CHECKMATE 9LA de phase III comparative versus la chimiothérapie seule, analysée ci-dessous.

A noter que le laboratoire a aussi fourni les résultats de 2 études qui ne seront pas décrits dans le présent avis :

- une étude de phase II (CHECKMATE 568), non comparative. Compte-tenu de son schéma non-comparatif, cette étude n'étant pas en mesure d'apporter plus d'information que l'étude de phase III précédemment citée, elle ne sera présentée.
- une étude de phase III (CHECKMATE 227), en ouvert, randomisée, en 3 groupes parallèles, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du nivolumab en monothérapie, de l'association nivolumab + ipilimumab, et de 4 cycles de chimiothérapie à base de platine, ont été fournis. Compte-tenu de l'absence de chimiothérapie dans le groupe nivolumab + ipilimumab, conformément à l'AMM actuelle, cette étude ne sera pas retenue.

07.1 Efficacité

Référence	A phase 3, randomized study of nivolumab plus ipilimumab in combination with chemotherapy vs chemotherapy alone as first line therapy in stage IV non-small cell lung cancer
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03215706
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'association nivolumab + ipilimumab, associée à 2 cycles de chimiothérapies par rapport à 4 cycles de chimiothérapie en termes de survie globale chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, comparative versus 4 cycles de chimiothérapie, randomisée (randomisation stratifiée sur le niveau d'expression de PD-L1 : $\geq 1\%$ versus $< 1\%$, le type histologique : épidermoïde versus non-épidermoïde, et le sexe : homme versus femme), menée en ouvert, en 2 groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Date de 1 ^{er} patient inclus : 24/08/2017 Date de dernier patient inclus : 30/01/2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 03/10/2019 Etude conduite dans 103 centres dans 19 pays (dont 6 centres en France ayant inclus 51 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Adulte ≥ 18 ans ayant un cancer bronchique non à petites cellules au stade métastatique (stade IV) - Maladie métastatique non précédemment traitée - Absence de mutation EGFR ou translocation ALK - ECOG 0 ou 1 - Chimiothérapie ou radiothérapie, pour traitement d'un stade précoce ou avancé non-métastatique, terminée depuis au moins 6 mois - Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 - Statut PD-L1 analysé
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Métastases du système nerveux central non traitée, méningite carcinomateuse - Antécédent de maladie auto-immune - Traitement par corticothérapie systémique ou immunosuppresseur - Infection par le VIH, VHB ou VHC - Traitement antérieur par anti PD-1, anti PD-L1, anti PD-L2, anti CTLA-4 ou tout autre médicament ciblant les <i>checkpoints</i> immunitaires
Schéma de l'étude	<p>Stratification by: PD-L1 ($< 1\%$ vs $\geq 1\%$), by gender (male vs female), and by histology (SQ vs NSQ)</p> <p>Histology-based chemotherapy: SQ: Carboplatin AUC 6 and Paclitaxel 200 mg/m² NSQ: Carboplatin AUC 5 or 6 and Pemetrexed 500 mg/m² or Cisplatin 75 mg/m² and Pemetrexed 500 mg/m²</p>
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir : <u>Groupe expérimental</u> : <ul style="list-style-type: none"> - Nivolumab 360 mg IV, toutes les 3 semaines + Ipilimumab 1 mg/kg, IV, toutes les 6 semaines + 2 cycles de chimiothérapie, selon le type histologique : <ul style="list-style-type: none"> o Epidermoïde : carboplatine AUC 6 + paclitaxel 200 mg/m², à 3 semaines d'intervalle (hors AMM) o Non épidermoïde : carboplatine AUC 5 ou 6 + pemetrexed 500 mg/m² (posologies de l'AMM) ou cisplatine 75 mg/m² + pemetrexed 500 mg/m², à 3 semaines d'intervalle (hors AMM)

	<p>L'association nivolumab + ipilimumab pouvait ensuite être poursuivie, à même posologie, jusqu'à la progression ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, pour un maximum de 24 mois.</p> <p><u>Groupe contrôle</u> : 4 cycles de chimiothérapie à base de platine, selon le type histologique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Épidermoïde : carboplatine AUC 6 + paclitaxel 200 mg/m², à 3 semaines d'intervalle (hors AMM) - Non épidermoïde : carboplatine AUC 5 ou 6 + pemetrexed 500 mg/m² (posologies de l'AMM) ou cisplatine 75 mg/m² + pemetrexed 500 mg/m², à 3 semaines d'intervalle (hors AMM) <p>Les patients du groupe contrôle, ayant un cancer de type non-épidermoïde, pouvaient recevoir un traitement d'entretien par pemetrexed 500 mg/m² toutes les 3 semaines, jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Pour les CBNPC non épidermoïdes, le choix entre carboplatine et cisplatine devait être effectué avant la randomisation.</p>
Critère de jugement principal	<p>Survie globale (SG) : définie comme le délai entre la randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. Les patients encore vivants à la date de point ont été censurés à leur date de dernière nouvelle. La survie globale a été analysée en intention de traiter.</p>
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Survie sans progression (SSP), évaluée par un comité de relecture indépendant selon les critères RECIST 1.1 et définie comme le délai entre la randomisation et la date de la première progression, évaluée par un comité de relecture indépendant en aveugle du groupe de traitement selon les critères RECIST 1.1, ou le décès quelle qu'en soit la cause. Deux modalités ont été définies pour les patients initiant un traitement anti-cancer ultérieur : 1) les patients recevant un traitement anti-cancer ultérieur, avant qu'une progression soit identifiée, ont été censurés à la date de l'évaluation précédant l'initiation du traitement anti-cancer ultérieur ; 2) aucune censure n'a été effectuée chez les patients ayant initiés un traitement anti-cancer ultérieur. 2. Taux de réponse objective (TRO) évalué par un comité de relecture indépendant selon les critères RECIST 1.1 et défini par la proportion de patient ayant obtenu une réponse complète ou partielle. <p>Ces deux critères ont été évalués par un comité de relecture indépendant, en aveugle du groupe de traitement.</p> <p><u>Autres critères de jugement secondaires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Temps jusqu'à la réponse - Durée de la réponse - Survie sans progression 2 - Tolérance - Qualité de vie évaluée par l'EQ-5D-3L et le LCCS (<i>lung cancer symptom score</i>)
Taille de l'échantillon	<p>Le nombre de sujets nécessaires a été fixé à approximativement 700 patients. Les hypothèses suivantes ont été utilisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Risque α : 0,05 (bilatéral) - Puissance : 0,81 - Randomisation : 1:1 - HR estimé : 0,75 - Survie globale médiane dans le groupe expérimental : 18,6 mois - Survie globale médiane dans le groupe contrôle : 13,9 mois - Présence d'une analyse intermédiaire, avec définition des seuils selon la méthode de Lan et DeMets <p>Sous ces hypothèses, 402 décès étaient nécessaires, correspondant au recrutement d'approximativement 700 patients.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Méthodes d'analyses</u> :</p> <p>La SG et la SSP ont été analysées selon la méthode de Kaplan-Meier : courbes, médianes et leur IC95%. Les comparaisons entre les groupes de randomisation ont été réalisées en utilisant un test du log-rank stratifié (sur les variables utilisées lors</p>

de la randomisation). Les hazard ratio (HR) et les intervalles de confiance ont été estimés par un modèle de Cox (stratifiés sur les mêmes facteurs que le log-rank + le score ECOG).

Des analyses de sensibilités de la SG (log-rank pondéré, analyse limitée aux seuls patients ayant reçu le traitement, facteurs de stratification selon le CRF ...) et de la SSP (facteurs de stratification selon le CRF, SSP évaluée par l'investigateur) ont également été planifiées.

Le TRO a été calculé pour chaque groupe, avec son IC95% correspondant. La différence entre les groupes, et son IC95% a également été estimée. Le TRO a été comparé entre les groupes en utilisant la méthode de Cochran Mantel Haenszel, stratifiée sur les facteurs utilisés lors de la randomisation.

Contrôle du risque α : multiplicité des critères

Afin de maintenir un risque alpha global à 0,05 (bilatéral), une procédure hiérarchisée a été utilisée. La SG était testée en premier : en cas de résultats non significatifs à l'analyse intermédiaire et à l'analyse finale, plus aucun test n'était effectué. Si l'un de ces résultats étaient statistiquement significatif, la SSP était testé en second. Si le résultat de la SSP n'était pas statistiquement significatif, aucun test n'était effectué sur le TRO. Si le résultat de la SSP était statistiquement significatif, le TRO était testé.

Contrôle du risque α : analyse intermédiaire

Une analyse intermédiaire de la survie globale a été planifiée après la survenue de 322 décès. La méthode de Lan et DeMets a été utilisée afin de définir les seuils retenus pour cette analyse intermédiaire.

Une analyse intermédiaire de la SSP a également été effectuée lors de l'analyse intermédiaire de la SG. Les seuils ont été définis selon la méthode de Lan et DeMets. Une analyse intermédiaire du TRO a également été effectuée lors de l'analyse intermédiaire de la SG. Les seuils ont été définis selon la méthode de Bonferroni : 0,025 à chaque analyse (intermédiaire et finale).

Les résultats de l'analyse intermédiaire étaient analysés par un comité de surveillance indépendant, qui pouvait recommander la poursuite ou l'arrêt de l'étude.

Population d'analyse

Population en intention de traiter : correspond à l'ensemble des patients randomisés, analysés selon leur groupe de randomisation. Cette population a été utilisée pour les critères d'efficacité.

Population de tolérance : correspond à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude, analysés selon le traitement effectivement reçu. Cette population a été utilisée pour l'analyse de la tolérance.

Principaux amendements au protocole

- Augmentation du nombre de sujets nécessaire de 420 à 700, car estimation du HR passant de 0,65 à 0,75
- Suppression d'une analyse intermédiaire

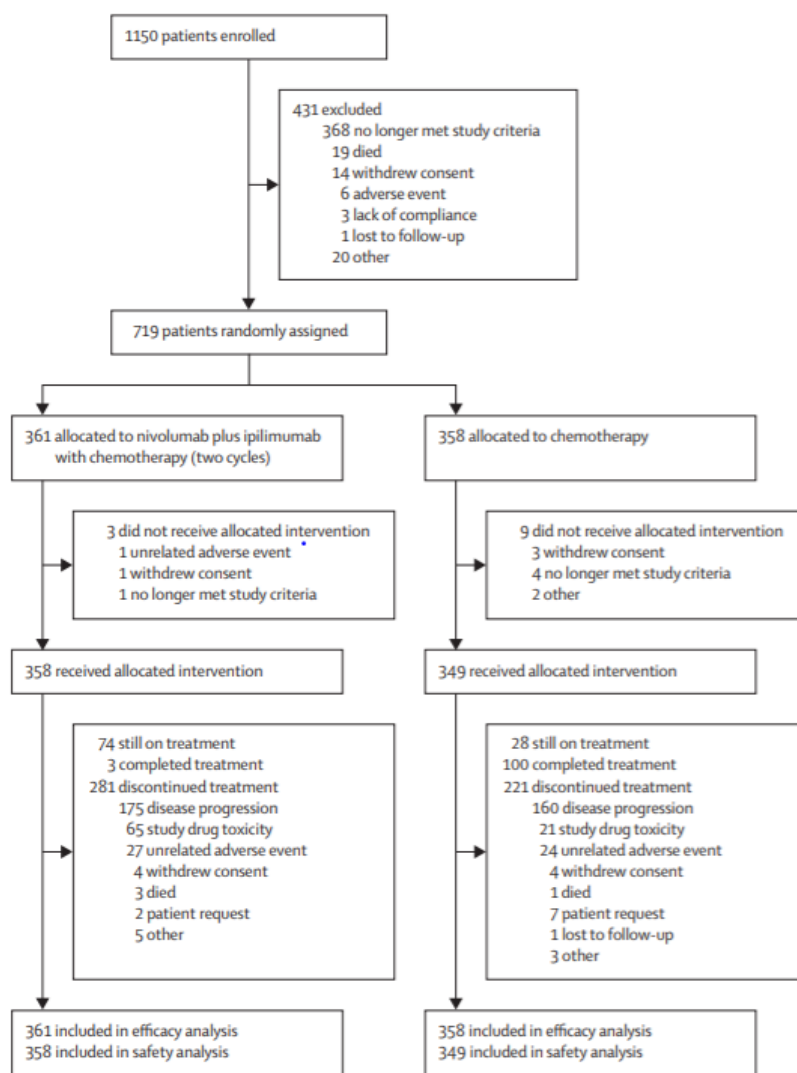
Résultats :

► Effectifs

Au total, 719 patients ont été randomisés dans l'étude : 361 dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et 358 dans le groupe chimiothérapie seule (population ITT).

Douze patients (2%) n'ont pas reçu de traitement à l'étude : 3 (1%) dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et 9 (3%) dans le groupe chimiothérapie seule. Les motifs étaient des critères d'inclusion qui n'étaient plus respectés pour 5 patients, un retrait de consentement pour 4 patients, et autres pour 3 patients. La population de tolérance était donc composée de 707 patients.

Figure 1. Diagramme de flux de l'étude CHECKMATE 9LA, au 03/10/2019¹⁰



► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 65 ans, et 70% des patients étaient des hommes. L'origine géographique majoritaire était l'Europe (59%). Le score ECOG était 0 pour 31% des patients et 1 pour 68% d'entre eux.

L'histologie était épidermoïde pour 31% des patients, et non-épidermoïde pour 69% d'entre eux. La majorité des patients (86%) étaient des fumeurs ou d'anciens fumeurs. Les principales localisations des métastases étaient osseuses (29%), hépatiques (22%) ou au niveau du système nerveux central (17%). Le statut PD-L1 était <1% chez 37 des patients, entre 1% et 50% chez 32% des patients, et ≥ 50% chez 24% des patients.

Ces caractéristiques étaient similaires entre les deux groupes de randomisation.

¹⁰ Figure issue de Paz-Ares L et al. Lancet Oncol 2021

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude CHECKMATE 9LA

	Nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie (N=361)	Chimiothérapie (N=358)	Total (N=719)
Age, ans			
Médiane (min-max)	65 (35-81)	65 (26-86)	65 (26-86)
Sexe, n(%)			
Homme	252 (70%)	252 (70%)	504 (70%)
Origine géographique, n(%)			
Europe	212 (59%)	213 (60%)	425 (59%)
Amérique du Nord	36 (10%)	28 (8%)	64 (9%)
Asie	28 (8%)	30 (8%)	58 (8%)
Reste du monde	85 (24%)	87 (24%)	172 (24%)
ECOG, n(%)			
0	113 (31%)	112 (31%)	225 (31%)
1	247 (68%)	245 (68%)	492 (68%)
Non renseigné	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Histologie, n(%)			
Epidermoïde	113 (31%)	111 (31%)	224 (31%)
Non épidermoïde	248 (69%)	247 (69%)	495 (69%)
<i>Adénocarcinome</i>	232 (64%)	230 (64%)	462 (64%)
<i>Carcinome à grandes cellules</i>	6 (2%)	6 (2%)	12 (2%)
<i>Autres</i>	10 (3%)	11 (3%)	21 (3%)
Tabagisme, n(%)			
Ancien fumeur ou fumeur	315 (87%)	305 (85%)	620 (86%)
N'a jamais fumé	46 (13%)	53 (15%)	99 (14%)
Stade, n(%)			
Métastatique	330 (91%)	338 (94%)	668 (93%)
Récidivant métastatique	31 (9%)	20 (6%)	51 (7%)
Délai depuis le diagnostic, n(%)			
< 1 an	357 (99%)	351 (98%)	708 (99%)
Principales localisations des métastases, n(%)[‡]			
Système nerveux central	63 (18%)	58 (16%)	121 (17%)
Hépatique	68 (19%)	87 (24%)	155 (22%)
Osseuse	96 (27%)	110 (31%)	206 (29%)
PD-L1, n(%)			
<1%	135 (37%)	129 (36%)	264 (37%)
≥ 1%	203 (56%)	203 (57%)	406 (57%)
Non quantifiable	21 (6%)	25 (7%)	46 (6%)
Manquant	2 (1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
Chimiothérapie choisie par l'investigateur, n(%)			
Carboplatine/pemetrexed	168 (47%)	163 (46%)	331 (46%)
Carboplatine/paclitaxel	114 (32%)	110 (31%)	224 (31%)
Cisplatine/pemetrexed	73 (20%)	69 (19%)	142 (20%)
Autre	6 (2%)	16 (4%)	22 (3%)

Totaux potentiellement ≠ 100% du fait des arrondis ; [‡] plusieurs localisations possible par patient

► Analyse et gel de base de données

Deux analyses ont été fournies, réalisées sur deux gels de base de données distincts :

- **Gel de base du 03/10/2019** : correspondant à l'analyse intermédiaire de la survie globale, la survie sans progression et du taux de réponse objective.
- **Gel de base du 09/03/2020** : correspondant à une analyse exploratoire de suivi

► Critère de jugement principal : survie globale

Analyse principale (03/10/2019)

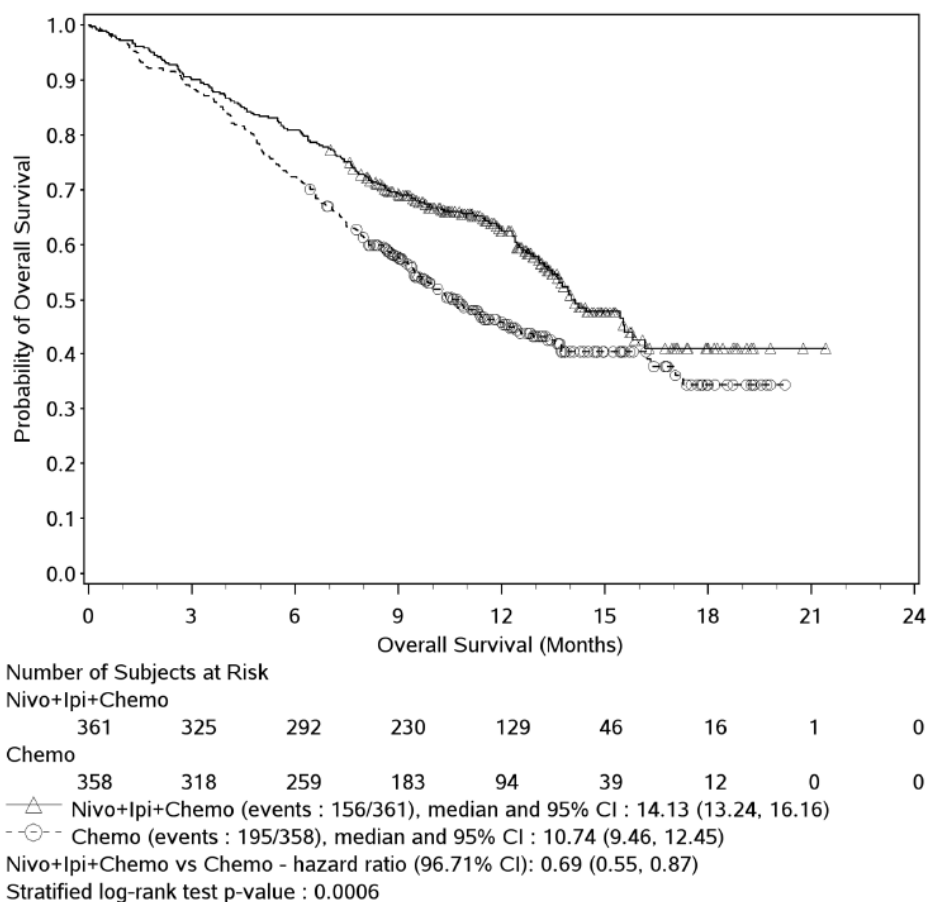
Lors de la première analyse intermédiaire, le suivi médian des patients était de 10,4 mois dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie et de 9,1 mois dans le groupe chimiothérapie.

Un total de 351 décès (49%) a été comptabilisé au cours du suivi : 156 (43%) dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et 195 (55%) dans le groupe chimiothérapie.

La médiane de survie globale a été de 14,1 mois [IC95% : 13,2-16,2] dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie versus 10,7 mois [IC95% : 9,5-12,5] dans le groupe chimiothérapie, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 3,4 mois, HR_{stratifié} = 0,69 [IC95% : 0,56-0,86], p=0,0006

(inférieur au seuil prédéfini). Le respect de l'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée statistiquement.

Figure 2. Survie globale, au 03/10/2019, selon la méthode de Kaplan-Meier



Le résultat étant statistiquement significatif, cette analyse est devenue l'analyse principale. Les résultats des analyses de sensibilité réalisées ont mis en évidence des résultats similaires.

Analyse mise à jour (09/03/2020)

Lors de cette analyse exploratoire après un suivi médian de 14,2 mois dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie et de 10,9 mois dans le groupe chimiothérapie, 190 décès (53%) ont été comptabilisés dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et 242 (68%) dans le groupe chimiothérapie.

Cette analyse a suggéré une médiane de survie globale de 15,6 mois [IC95% : 13,9-20,0] dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et de 10,9 mois [IC95% : 9,5-12,6] dans le groupe chimiothérapie. Le taux de survie à 12 mois a été de 63% dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et de 47% dans le groupe chimiothérapie.

Les résultats des analyses en sous-groupes, de caractère purement exploratoire, sont présentés en annexes.

► Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses : survie sans progression et taux de réponse objective, évalués par un comité de relecture indépendant, selon les critères RECIST

Conformément à la procédure de hiérarchisation, le critère de jugement principal (survie globale) étant statistiquement significatif, la survie sans progression a été testée, en utilisant le seuil défini par la méthode de Lan et DeMets.

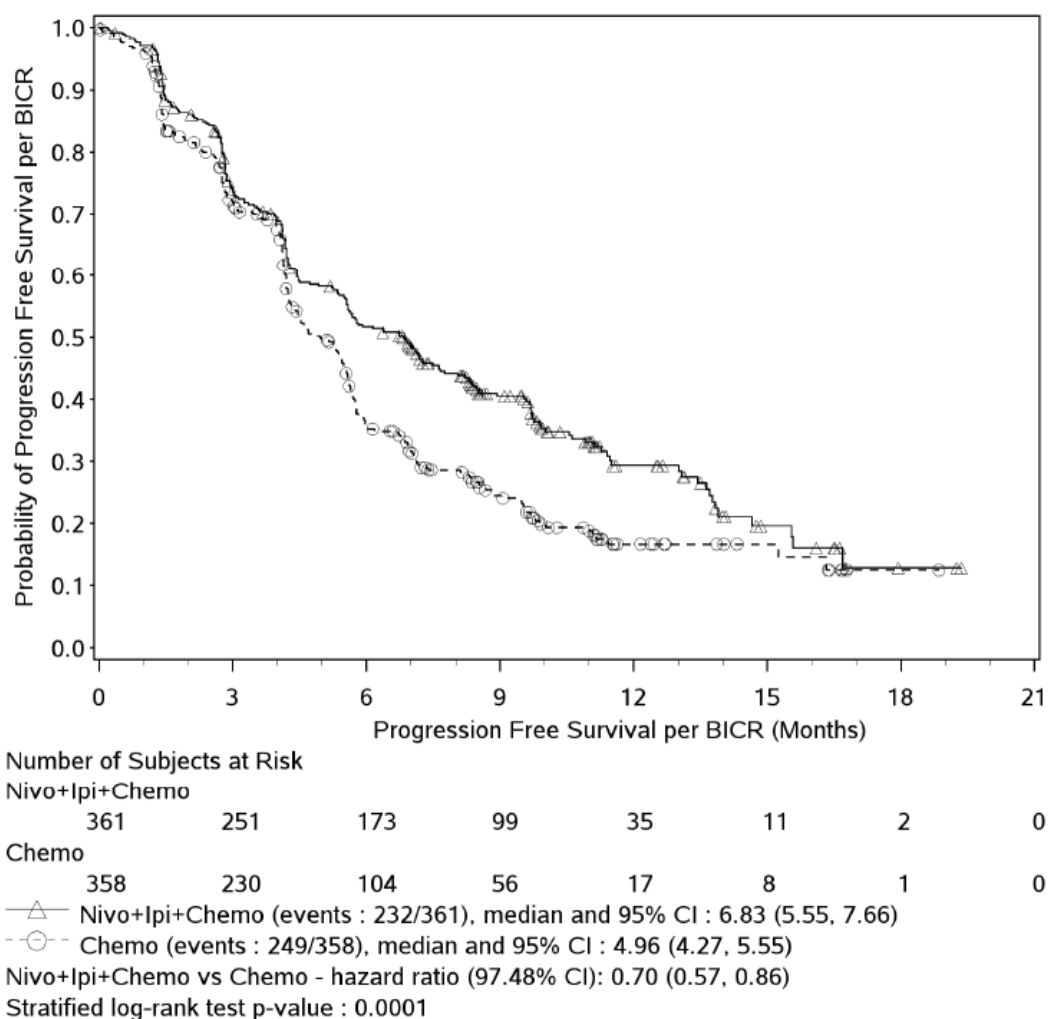
► **Survie sans progression, évalué par le comité de relecture indépendant, selon les critères RECIST 1.1**

Analyse principale (03/10/2019)

Un total de 481 événements (67%) a été comptabilisé au cours du suivi : 232 (64%) dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et 249 (70%) dans le groupe chimiothérapie.

La médiane de survie sans progression a été de 6,8 mois [IC95% : 5,6-7,7] dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie versus 5,0 mois [IC95% : 4,3-5,6] dans le groupe chimiothérapie, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 1,8 mois, $HR_{\text{stratifié}} = 0,70$ [IC95% : 0,58-0,84], $p=0,0001$ (inférieur au seuil prédéfini). Le respect de l'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifié statistiquement.

Figure 3. Survie sans progression, au 03/10/2019, selon la méthode de Kaplan-Meier



Le résultat étant statistiquement significatif, cette analyse est devenue l'analyse principale. Les résultats des analyses de sensibilité et de l'analyse réalisée avec la 2^{ème} modalité de prise en compte des traitements anti-cancéreux ultérieurs, ont mis en évidence des résultats similaires.

Analyse mise à jour (09/03/2020)

Lors de cette analyse exploratoire, 249 événements (69%) ont été comptabilisés dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et 265 (74%) dans le groupe chimiothérapie.

Cette analyse a suggéré une médiane de survie sans progression de 6,7 mois [IC95% : 5,6-7,8] dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et de 5,0 mois [IC95% : 4,3-5,6] dans le groupe chimiothérapie.

Les résultats des analyses en sous-groupes, de caractère purement exploratoire, ne seront pas présentés.

► **Taux de réponse objective, évalué par le comité de relecture indépendant, selon les critères RECIST 1.1**

Conformément à la procédure de hiérarchisation, la survie sans progression étant statistiquement significative, le taux de réponse objective a été testé, en utilisant le seuil défini par la méthode de Bonferroni.

Analyse principale (03/10/2019)

Le taux de répondeurs a été de 38% [IC95% : 33-43] dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie versus 25% [IC95% : 21-30] dans le groupe chimiothérapie, $p=0,0003$ (inférieur au seuil prédéfini). Il s'agissait majoritairement d'une réponse partielle : 36% dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et 24% dans le groupe chimiothérapie.

La différence entre les deux taux de réponse objective a été estimée à 12% [IC95% : 5-20].

Le résultat étant statistiquement significatif, cette analyse est devenue l'analyse principale.

Analyse mise à jour (09/03/2020)

Cette analyse exploratoire a suggéré un taux de répondeurs de 38% [IC95% : 33-44] dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et de 25% [IC95% : 21-30] dans le groupe chimiothérapie.

► **Critères de jugement secondaires non hiérarchisés**

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères sont considérés comme purement exploratoires. Les résultats du temps jusqu'à la réponse et la durée de réponse sont présentés en annexe.

► **Autres traitements du CBNPC reçus durant le suivi (après progression et arrêt du traitement de l'étude)**

Au 09/03/2020, un traitement du cancer bronchique non à petites cellules a été administré à 129 patients (36%) du groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et 162 patients (45%) du groupe chimiothérapie. Il s'agissait d'un traitement systémique (31% dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et 40% dans le groupe chimiothérapie) et/ou d'une radiothérapie (13% dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et 14% dans le groupe chimiothérapie).

Les principaux traitements systémiques reçus ont été :

- Une immunothérapie (anti PD-1, anti PD-L1 ou autres) : 5% dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, versus 30% dans le groupe chimiothérapie
- Une chimiothérapie : 29% versus 22%
- Une thérapie ciblée : 5% dans chaque groupe

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients, dans l'étude CHEKMATE 9LA, a été analysée à l'aide du questionnaire spécifique LCCS (*lung cancer symptom score*) et du questionnaire générique EQ-5D-3L.

Les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où :

- l'étude a été réalisée en ouvert
- aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples n'a été prévue au protocole

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude CHECKMATE 9LA

Les données de tolérance présentées sont celles rapportées lors de l'analyse de suivi du 09/03/2020.

La population de tolérance a inclus 707 patients : 358 dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et 349 dans le groupe chimiothérapie.

Les durées médianes de traitement étaient :

- dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie : 6,1 mois (min-max : 0-23,5)
- dans le groupe chimiothérapie : 2,4 mois (min-max : 0-24)

Au moins un événement indésirable grave (EIG) a été rapporté chez 215 patients (60%) du groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et chez 149 patients (43%) du groupe chimiothérapie. Il s'agissait d'un EIG de grades 3-4 chez 169 patients (47%) du groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et 112 patients (32%) du groupe chimiothérapie.

Les EI les plus fréquents sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2. Evénements indésirables les plus fréquents dans l'étude CHECKMATE 9LA, au 09/03/2020

	Nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie N=358		Chimiothérapie N=349	
	Tout grade	Grades 3-4	Tout grade	Grades 3-4
Nausée	96 (27%)	5 (1%)	125 (36%)	3 (1%)
Anémie	83 (23%)	21 (6%)	132 (38%)	50 (14%)
Asthénie	75 (21%)	3 (1%)	62 (18%)	8 (2%)
Diarrhée	75 (21%)	14 (4%)	41 (12%)	2 (1%)
Prurit	75 (21%)	3 (1%)	6 (2%)	0
Rash	67 (19%)	6 (2%)	11 (3%)	0
Fatigue	61 (17%)	8 (2%)	38 (11%)	2 (1%)
Diminution de l'appétit	59 (17%)	4 (1%)	55 (16%)	4 (1%)
Neutropénie	35 (10%)	24 (7%)	59 (17%)	32 (9%)

Un EI ayant entraîné l'interruption totale du traitement à l'étude a été rapporté chez 101 patients (28%) du groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et chez 61 patients (18%) du groupe chimiothérapie. Les EI les plus fréquents ont été les troubles gastro-intestinaux (5% dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie versus <1% dans le groupe chimiothérapie), la progression tumorale (3% versus 5%), les infections (3% versus 2%), les anomalies des enzymes hépatiques et de la lipase (3% versus 1%), les troubles respiratoires (3% dans les 2 groupes), les troubles hépatobiliaires (3% versus 0%) et les troubles endocriniens (3% versus <1%).

Au total, dans la population de tolérance, 187 décès (52%) dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et 237 décès (68%) dans le groupe chimiothérapie, ont été rapportés. La majorité de ces décès a été attribuée (étude en ouvert) à la progression de la maladie (43% dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et 59% dans le groupe chimiothérapie).

Sept décès (2%) ont été attribués à la toxicité du traitement dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et 6 décès (2%) dans le groupe chimiothérapie.

Dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, les principaux EI d'origine immunologique ont été : les rashes (16%), l'hypothyroïdie (16%), l'hyperthyroïdie (8%), la pneumonie (5%), l'hépatite (5%) et la diarrhée/colite (5%). A noter également la survenue d'une pancréatite chez 7 patients (2%), et d'une encéphalite chez 2 patients (1%) du groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie. Une réaction lors de la perfusion/hypersensibilité a été rapportée chez 24 patients (7%) du groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et chez 4 patients (1%) du groupe chimiothérapie.

Durant le suivi du groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, 104 patients (33%) ont développé des anticorps anti-nivolumab, et 24 patients (8%) ont développé des anticorps anti-ipilimumab.

7.3.2 Données issues des Plans de Gestion des Risques (PGR)

► OPDIVO (nivolumab)

Le résumé des risques du PGR de OPDIVO (nivolumab) (version 15.2 du 23/04/2020) 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 - Événement 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 foétale - Immunogénicité - Complication d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques 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 28.0 du 09/07/2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Événements gastrointestinaux d'origine immunologique - Événements hépatiques d'origine immunologique - Événements cutanés d'origine immunologique - Événements neurologiques d'origine immunologique - Événements endocriniens d'origine immunologique - Autres événements d'origine immunologique - Réactions sévères au site d'injection
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Immunogénicité - Réactions cutanées sévères suite à la prise concomitante ou séquentielle (quel que soit l'ordre) entre ipilimumab et vémurafenib ou un inhibiteur PD-1/PD-L1
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Données sur la reproduction et l'allaitement - Données pédiatriques à long terme chez l'adolescent > 12 ans - 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

7.3.3 Données issues des rapports de pharmacovigilance (PBRER)

► OPDIVO (nivolumab)

Le laboratoire a fourni les données de tolérance des PBRER couvrant la période du 04/01/2019 au 03/07/2020 (9^{ème} et 10^{ème} versions).

Au cours de cette période :

- 7 signaux ont été identifiés, et clôturés : myocardite, diabète de type 1 fulminants, tuberculose, lymphohistiocytose hémophagocytaire, anémie hémolytique auto-immune, péricardite, lichen scléreux et fasciites à éosinophiles.
- Le document de sécurité de référence (Core Data Sheet) a été mis à jour :
 - o Ajout de recommandations concernant les myocardites
 - o Ajout des lymphohistiocytoses hémophagocytaires et anémies hémolytiques auto-immunes, dans les événements indésirables post-autorisation

► YERVOY (ipilimumab)

Le laboratoire a fourni les données de tolérance du PBREER couvrant la période du 25/03/2019 au 24/03/2020 (10^{ème} version).

Au cours de cette période :

- 1 signal a été évalué et clôturé : tuberculose
- Le document de sécurité de référence (Core Data Sheet) a été mis à jour avec ajout des lymphohistiocytoses hémophagocytaires

7.3.4 Données issues du RCP

OPDIVO

« Les effets indésirables d'origine immunologique sont survenus à des fréquences plus élevées lorsque nivolumab était administré en association à l'ipilimumab comparativement à nivolumab en monothérapie. »

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) dans son extension d'indication en association 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 (CBNPC) métastatique sans mutation EGFR, ni translocation ALK, repose sur les résultats de l'analyse intermédiaire, considérée comme l'analyse principale, d'une étude de phase III (CHECKMATE 9LA).

Cette étude de supériorité, randomisée (1:1), en ouvert, a comparé l'association nivolumab + ipilimumab + 2 cycles de chimiothérapie, à 4 cycles de chimiothérapie, en 2 groupes parallèles.

L'association nivolumab + ipilimumab pouvait ensuite être poursuivie, à même posologie, jusqu'à la progression ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, pour un maximum de 24 mois. Les patients du groupe contrôle, ayant un cancer de type non-épidermoïde, pouvaient recevoir un traitement d'entretien par pemetrexed 500 mg/m² toutes les 3 semaines, jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

Au total, 719 patients ont été randomisés : 361 dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et 358 dans le groupe chimiothérapie seule. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les groupes. L'âge médian des patients était de 65 ans, et la majorité des patients ont été inclus en Europe (59%). Il s'agissait en majorité d'hommes (70%), fumeurs ou anciens fumeurs (86%), avec un score ECOG 0 (31%) ou 1 (68%). L'histologie majoritaire était non-épidermoïde (69%). L'expression du PD-L1 a été $\geq 1\%$ pour 57% des patients, et $\geq 50\%$ pour 24% des patients.

Le nivolumab (360 mg IV) a été administré toutes les 3 semaines, et l'ipilimumab (1 mg/kg IV) toutes les 6 semaines. Le protocole de chimiothérapie dépendait de l'histologie du CBNPC : carboplatine AUC 6 + paclitaxel 200 mg/m² toutes les 3 semaines, pour les épidermoïdes ; et carboplatine AUC 5 ou 6 + pemetrexed 500 mg/m² ou cisplatine 75 mg/m² + pemetrexed 500 mg/m² toutes les 3 semaines, pour les non épidermoïdes.

► Efficacité

Le critère de jugement principal a été la survie globale. L'analyse intermédiaire de la survie globale a été effectuée sur les données du 03/10/2019, avec un suivi médian de 10,4 mois dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie et de 9,1 mois dans le groupe chimiothérapie

A cette date, il existait une différence statistiquement significative de la survie globale, en faveur du groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie : médiane de 14,1 mois [IC95% : 13,2-16,2] dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie versus 10,7 mois [IC95% : 9,5-12,5] dans le groupe chimiothérapie, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 3,4 mois, $HR_{\text{stratifié}} = 0,69$ [IC95% : 0,56-0,86], $p=0,0006$ (inférieur au seuil prédéfini).

Des résultats similaires ont été suggérés par l'analyse de suivi (après un suivi médian de 14,2 mois et 10,9 mois) : médiane de survie globale de 15,6 mois [IC95% : 13,9-20,0] dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et de 10,9 mois [IC95% : 9,5-12,6] dans le groupe chimiothérapie.

Deux critères de jugement secondaires ont été analysés selon une procédure hiérarchisée : la survie sans progression, et le taux de réponse objective, évalués par un comité de relecture indépendant selon les critères RECIST 1.1.

Il existait une différence statistiquement significative de la survie sans progression, en faveur du groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie : médiane de 6,8 mois [IC95% : 5,6-7,7] dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie versus 5,0 mois [IC95% : 4,3-5,6] dans le groupe chimiothérapie, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 1,8 mois, $HR_{\text{stratifié}} = 0,70$ [IC95% : 0,58-0,84], $p=0,0001$ (inférieur au seuil prédéfini). Les résultats ont été similaires lors de l'analyse de suivi.

Lors de l'analyse principale, il existait une différence statistiquement significative du taux de réponse objective : 38% [IC95% : 33-43] dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie versus 25% [IC95% : 21-30] dans le groupe chimiothérapie, $p=0,0003$ (inférieur au seuil prédéfini). Il s'agissait majoritairement d'une réponse partielle : 36% dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et 24% dans le groupe chimiothérapie. Les résultats ont été similaires lors de l'analyse de suivi.

Les autres critères de jugement secondaires, sont exploratoires, en l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque α .

Etant donné le caractère en ouvert de l'étude, et l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque α , aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie.

► Tolérance

Les données de tolérance sont celles rapportées lors de l'analyse de suivi du 09/03/2020 (durée médiane d'exposition de 6,1 mois dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie et de 2,4 mois dans le groupe chimiothérapie). La population de tolérance a inclus 707 patients.

La proportion d'événements indésirables (EI) graves a été de 60% dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et de 43% dans le groupe chimiothérapie. La proportion d'EI de grade 3-4 a été de 47% dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et de 32% dans le groupe chimiothérapie.

Les arrêts de traitement pour EI ont été rapportés chez 28% des patients du groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et 18% des patients du groupe chimiothérapie.

Les EI d'origine immunologique sont des risques importants identifiés avec OPDIVO (nivolumab) et YERVOY (ipilimumab). Les EI d'origine immunologique les plus fréquents ont été dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie : les rashes (16%), l'hypothyroïdie (16%), l'hyperthyroïdie (8%), la pneumonie (5%), l'hépatite (5%) et la diarrhée/colite (5%).

A noter également la survenue d'une pancréatite chez 7 patients (2%), et d'une encéphalite chez 2 patients (1%) du groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie.

Discussion

Au total, compte tenu :

- des données disponibles, issues d'une étude randomisée, en ouvert, ayant démontré une supériorité de l'association nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, par rapport à la chimiothérapie seule, en termes de :
 - o survie globale : médiane de 14,1 mois versus 10,7 mois ($HR_{\text{stratifié}} = 0,69$ [IC95% : 0,56-0,86]), avec une estimation ponctuelle du gain absolu de 3,4 mois ;
 - o survie sans progression : médiane de 6,8 mois versus 5,0 mois ($HR_{\text{stratifié}} = 0,70$ [IC95% : 0,58-0,84]), avec une estimation ponctuelle du gain absolu de 1,8 mois ;
 - o taux de réponse objective : 38% versus 25%, avec une estimation ponctuelle de la différence de 12% [IC95% : 5-20] ;
- de certaines limites méthodologiques :
 - o l'absence de données quant à l'apport de cette association, par rapport au pembrolizumab en monothérapie (pour les patients PD-L1 \geq 50%), et à l'association pembrolizumab + chimiothérapie (quels que soit le PD-L1), qui sont désormais les standards actuels ;
 - o l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires de la qualité de vie ;
 - o l'incertitude associée au schéma de l'étude CHECKMATE 9LA ne permettant pas de distinguer la part attribuable (efficacité et toxicité) à chaque immunothérapie (nivolumab/ipilimumab), et donc de l'intérêt propre de la combinaison de ces deux molécules par rapport à une monothérapie (nivolumab ou ipilimumab) ;
- **du profil de toxicité de nivolumab + ipilimumab, associés à 2 cycles de chimiothérapie, marqué par :**
 - o **la survenue d'EI d'origine immunologique, et de réactions liées à la perfusion ;**
 - o **la nécessité d'arrêter définitivement le traitement pour 28% des patients ;**
- du profil de toxicité de l'association nivolumab + ipilimumab, mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit, marqué par une survenue d'effets indésirables d'origine immunologique plus fréquente lorsque le nivolumab était administré en association à l'ipilimumab, comparativement au nivolumab en monothérapie ;
- de la transposabilité incertaine des résultats aux patients ayant un score ECOG > 1, car n'ayant pas été inclus dans l'étude ;

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) sur la morbi-mortalité.

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

07.5 Programme d'études

7.5.1 OPDIVO (nivolumab)

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CA209743	Etude de phase III, multicentrique randomisée, en ouvert évaluant l'association nivolumab+ipilimumab par rapport à la chimiothérapie à base de sels de platine en première ligne de traitement des patients atteints de mésothéliome pleurale malin.	En cours d'évaluation à l'EMA
CA209816	Etude de phase III, multicentrique randomisée, en ouvert évaluant l'association nivolumab+chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie dans le traitement néoadjuvant du CBNPC résecable.	Q2 2023

7.5.2 YERVOY (ipilimumab)

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CA209743	Etude de phase III, multicentrique randomisée, en ouvert évaluant l'association nivolumab+ipilimumab par rapport à la chimiothérapie à base de sels de platine en première ligne de traitement des patients atteints de mésothéliome pleurale malin.	En cours d'évaluation à l'EMA

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge actuelle du CBNPC métastatique en 1^{ère} ligne de traitement, en l'absence d'anomalies moléculaires (mutations EGFR, ou réarrangements ALK ou ROS-1), repose sur l'immunothérapie, pour les patients éligibles.

Le pembrolizumab (immunothérapie anti PD-L1) est un traitement de 1^{ère} intention :

- en monothérapie, chez les patients PD-L1 \geq 50% et,
- en association à la chimiothérapie, quel que soit l'expression de PD-L1 :
 - o en association à une chimiothérapie de pemetrexed et sel de platine, dans le CBNPC non épidermoïde,
 - o en association à une chimiothérapie de carboplatine et paclitaxel (ou nab-paclitaxel), dans le CBNPC épidermoïde,

En cas de contre-indication à l'immunothérapie, ou à l'une des molécules de chimiothérapie associée au pembrolizumab, une chimiothérapie est indiquée. Il s'agit d'une bithérapie associant un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) à l'une des molécules suivantes : vinorelbine, gemcitabine, docetaxel, paclitaxel ou pemetrexed (uniquement dans le CBNPC non épidermoïde pour ce dernier). Dans les CBNPC non épidermoïdes, en l'absence de contre-indication, le bécacizumab peut être associé à la bi-chimiothérapie ; et l'atezolizumab peut être associé au bécacizumab + paclitaxel + carboplatine.

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

L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), en association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, constitue une alternative en tant que traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs n'ont pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.

Toutefois, la Commission regrette l'absence de données permettant de positionner l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) vis-à-vis des standards de traitement actuels : pembrolizumab en monothérapie uniquement si PD-L1 \geq 50%, ainsi que l'association pembrolizumab + chimiothérapie quelle que soit l'expression de PD-L1.

Compte tenu de ces éléments, la place de l'association nivolumab/ipilimumab associée à 2 cycles de chimiothérapie, vis-à-vis de ces différents protocoles n'est donc pas connue. La Commission considère que la décision thérapeutique doit être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Ce choix devra prendre en compte les résultats d'efficacité et de tolérance de chaque protocole, ainsi que l'état général et le choix du patient. La Commission rappelle que les patients ayant un score ECOG $>$ 1 n'ont pas été inclus dans l'étude.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

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 bronchique non à petites cellules (CBNPC) 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 :

- d'un surcroît de toxicité par rapport à la chimiothérapie avec 47% des patients ayant un événement indésirable de grades 3-4, la nécessité d'arrêter définitivement le traitement pour 28% des patients, et la survenue d'événements indésirables d'origine immunologique, dont la fréquence est accrue par rapport à une mono-immunothérapie par nivolumab seul,
- de l'impossibilité d'évaluer l'efficacité et la tolérance de cette bithérapie immunologique par rapport à une monothérapie immunologique en l'absence de données évaluant la contribution relative des éléments de la combinaison,

► Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment le pembrolizumab (en monothérapie ou associé à une chimiothérapie) qui a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie seule en termes de survie globale, avec un profil de tolérance acceptable.

► L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), en association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, peut être un traitement en première ligne 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. Sa place par rapport au pembrolizumab ne peut être précisée en l'état actuel du dossier, en l'absence de données de comparaison directe.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du CBNPC, en particulier au stade métastatique,
- de l'incidence de la maladie,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle apportée par nivolumab/ipilimumab en association à 2 cycles de chimiothérapie, au besoin identifié,
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- de l'absence de données permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,

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 l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité de nivolumab/ipilimumab en association à 2 cycles de chimiothérapie, par rapport à la chimiothérapie, en termes de survie globale (HR= 0,69 [IC95% : 0,56-0,86], avec une estimation ponctuelle du gain absolu de 3,4 mois, jugé cliniquement pertinent) dans une étude de phase III randomisée en ouvert ;

et malgré :

- un comparateur qui n'est pas optimal à la date de l'évaluation ;
- l'absence de donnée permettant de distinguer la part attribuable (efficacité et toxicité) à chaque immunothérapie (nivolumab/ipilimumab), et donc de l'intérêt propre de la combinaison de ces deux molécules par rapport à une monothérapie (nivolumab ou ipilimumab) ;
- un surcroît de toxicité avec la survenue d'événements indésirables de grades ≥ 3 chez 47% des patients, notamment immunologiques (dont la fréquence est accrue par rapport à une mono-immunothérapie), et un arrêt définitif du traitement pour événement indésirable chez 28% des patients ;
- l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ;

la Commission de la Transparence considère qu'OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), en association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie, dans le traitement de première ligne 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.

09.3 Population cible

La population cible de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) correspond aux patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.

En France, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon a été estimé, en 2018, à 46 363. Les CBNPC représentent 85% des types histologiques de cancer du poumon, soit 39 409 patients⁸.

Selon l'étude KBP-2010-CPHG, 58% des patients atteints d'un CBNPC étaient diagnostiqués au stade métastatique, soit 22 858 patients¹¹. Par ailleurs, on estime que parmi les cancers diagnostiqués à un stade localisé ou localement avancé, environ 40% des patients vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique, soit 6 621 patients. Ainsi, le nombre de patients incidents atteints d'un CBNPC métastatique en 1^{ère} ligne, est estimé à 29 479 patients.

En 2018, selon les données de l'Institut National du Cancer, la mutation EGFR ou la translocation ALK ont été retrouvées chez respectivement 15% et 2% des patients. Les patients ne présentant pas de mutation EGFR ou ALK représentent donc 83% des patients atteints de cancer du poumon¹². En supposant que cette proportion soit identique dans le CBNPC métastatique, cela correspond à 24 468 patients.

La population cible est estimée à environ 24 500 patients par an.

¹¹ Locher C et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. Lung Cancer 2013

¹² INCa – Cancer du poumon : les tests de génétique somatique. Disponible en ligne : <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/Les-tests-de-genetique-somatique/Cancer-du-poumon-les-tests-de-genetique-somatique> (consulté le 08/03/2021)

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 23 novembre 2020 Date d'examen : 7 avril 2021 Date d'adoption : 21 avril 2021 Date d'audition du laboratoire : 16 juin 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui : De l'Air ! Patients, aidants, soignants en lutte contre le cancer du poumon
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
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<u>OPDIVO (nivolumab)</u> 19 juin 2015 (procédure centralisée) : AMM initiale, en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique). 20 juillet 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. 4 avril 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 mai 2016 (EI) : en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique). 21 novembre 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 avril 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. 2 juin 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 juillet 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.

	<p>11 janvier 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.</p> <p>5 novembre 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.</p> <p>L'AMM est associée à un PGR.</p> <p><u>YERVOY (ipilimumab)</u></p> <p>13 juillet 2011 (procédure centralisée) AMM initiale, en monothérapie dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement.</p> <p>31 octobre 2013 - extension d'indication (EI) : en monothérapie dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patients adultes naïfs de traitement.</p> <p>18 janvier 2018 (EI) : en monothérapie dans le traitement des adolescents de 12 ans et plus atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique).</p> <p>31 mai 2018 (EI) : en association à nivolumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).</p> <p>11 janvier 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.</p> <p>5 novembre 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.</p> <p>L'AMM est associée à un PGR.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p><u>OPDIVO (nivolumab)</u></p> <p>Liste I Liste en sus Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p> <p><u>YERVOY (ipilimumab)</u></p> <p>Liste I Liste en sus Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Spécialistes en oncologie, ou médecins compétents en cancérologie, 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

Résultats exploratoires de la survie globale, en sous-groupes, au 03/10/2019

	N	Nivo+ipi+Chemo		Chemo		Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo+ipi+Chemo vs. Chemo	
		N of Events (N of Subjects)	mOS (95% CI)	N of Events (N of Subjects)	mOS (95% CI)		
Overall	719	156 (361)	14.13 (13.24, 16.16)	195 (358)	10.74 (9.46, 12.45)	0.70	(0.57, 0.86)
Age Categorization							
<65	354	74 (176)	13.96 (12.62, N.A.)	100 (178)	10.25 (8.80, 13.73)	0.63	(0.46, 0.85)
>=65 and <75	295	56 (148)	15.80 (14.23, N.A.)	78 (147)	11.86 (9.03, 16.23)	0.64	(0.45, 0.90)
>=75 and <85	68	26 (37)	8.51 (5.59, 13.34)	16 (31)	10.91 (4.96, N.A.)	1.35	(0.72, 2.51)
>=85	2	0 (0)	N.A.	1 (2)	N.A. (5.75, N.A.)	N.A.	
>=75	70	26 (37)	8.51 (5.59, 13.34)	17 (33)	10.91 (5.75, N.A.)	1.36	(0.74, 2.52)
>=65	365	82 (185)	14.46 (13.11, N.A.)	95 (180)	11.50 (9.49, 13.54)	0.77	(0.58, 1.04)
Sex							
Male	504	119 (252)	13.77 (12.45, 15.44)	150 (252)	9.69 (8.15, 11.37)	0.69	(0.54, 0.88)
Female	215	37 (109)	15.80 (13.11, N.A.)	45 (106)	N.A. (10.87, N.A.)	0.73	(0.47, 1.13)
Race							
White	638	149 (322)	13.93 (12.91, 15.57)	174 (316)	10.58 (9.43, 12.55)	0.75	(0.61, 0.94)
Black or African American	9	1 (5)	N.A. (2.96, N.A.)	2 (4)	N.A. (6.21, N.A.)	0.42	(0.04, 4.66)
Asian	60	3 (30)	15.44 (11.93, N.A.)	13 (30)	12.22 (7.33, N.A.)	0.11	(0.03, 0.51)
Other	12	3 (4)	3.79 (3.58, N.A.)	6 (8)	4.96 (1.48, N.A.)	1.36	(0.33, 5.61)
Region							
Europe	425	101 (212)	13.93 (12.75, 16.16)	116 (213)	10.58 (9.26, 13.73)	0.76	(0.58, 1.00)
North America	64	19 (36)	13.24 (7.43, N.A.)	18 (28)	8.90 (4.96, N.A.)	0.70	(0.37, 1.34)
Rest of The World	172	33 (85)	N.A. (10.25, N.A.)	48 (87)	10.78 (8.77, 12.45)	0.68	(0.43, 1.05)
Asia	58	3 (28)	15.44 (11.93, 15.44)	13 (30)	12.22 (7.33, N.A.)	0.13	(0.03, 0.57)
Baseline ECOG PS							
0	225	32 (113)	N.A. (15.44, N.A.)	50 (112)	13.31 (10.78, N.A.)	0.53	(0.34, 0.83)
>=1	492	123 (247)	13.11 (11.93, 14.03)	144 (245)	9.46 (7.98, 11.01)	0.77	(0.60, 0.98)
Not Reported	2	1 (1)	9.03 (N.A., N.A.)	1 (1)	4.01 (N.A., N.A.)		
Smoking Status							
Current/Former	620	134 (315)	14.13 (13.34, 16.16)	173 (305)	10.02 (8.97, 12.06)	0.65	(0.52, 0.82)
Never Smoked	99	22 (46)	11.99 (8.02, N.A.)	22 (53)	12.55 (9.46, N.A.)	1.15	(0.64, 2.08)
Unknown	0	0 (0)	N.A.	0 (0)	N.A.		
Histology - per IRT							
Squamous	227	56 (115)	13.67 (12.39, 15.57)	69 (112)	8.97 (7.16, 12.22)	0.65	(0.46, 0.93)
Non-Squamous	492	100 (246)	15.80 (13.08, N.A.)	126 (246)	11.40 (9.69, 16.33)	0.72	(0.55, 0.93)

	N	Nivo+ipi+Chemo		Chemo		Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Nivo+ipi+Chemo vs. Chemo	
		N of Events (N of Subjects)	mOS (95% CI)	N of Events (N of Subjects)	mOS (95% CI)		
PD-L1 Status - per IRT							
<1%/Not Quantifiable	311	69 (157)	13.77 (12.32, 16.16)	84 (154)	11.01 (8.57, 16.23)	0.74	(0.54, 1.02)
>=1%	408	87 (204)	14.23 (13.08, N.A.)	111 (204)	10.58 (9.43, 12.91)	0.67	(0.51, 0.89)
PD-L1 Subgroups							
Not Quantifiable	46	14 (21)	10.84 (7.16, 15.57)	12 (25)	17.05 (8.64, N.A.)	1.64	(0.74, 3.63)
<1%	264	55 (135)	14.03 (13.24, N.A.)	72 (129)	9.95 (7.69, 13.73)	0.65	(0.46, 0.92)
>=1%	406	87 (203)	14.23 (13.08, N.A.)	111 (203)	10.58 (9.36, 12.55)	0.67	(0.51, 0.89)
1-49%	233	58 (127)	14.46 (12.45, N.A.)	61 (106)	10.25 (8.67, 12.22)	0.69	(0.48, 0.98)
>=50%	173	29 (76)	14.13 (12.39, N.A.)	50 (97)	11.86 (9.26, N.A.)	0.64	(0.41, 1.02)
Not Reported	3	0 (2)	N.A.	0 (1)	N.A.		
Disease Stage							
Stage IV	668	145 (330)	14.03 (13.11, 16.16)	181 (338)	10.87 (9.46, 13.31)	0.74	(0.59, 0.92)
Recurrent to Metastatic Disease	51	11 (31)	15.57 (12.45, N.A.)	14 (20)	9.05 (6.60, 12.91)	0.32	(0.15, 0.72)
CNS Metastasis							
Yes	121	25 (63)	13.63 (12.32, N.A.)	41 (58)	7.36 (4.99, 10.02)	0.42	(0.26, 0.69)
No	598	131 (298)	14.03 (13.24, 16.16)	154 (300)	11.37 (9.79, 13.73)	0.78	(0.62, 0.98)
Liver Metastasis							
Yes	155	40 (68)	9.89 (7.43, 13.77)	57 (87)	8.02 (6.60, 10.02)	0.80	(0.53, 1.20)
No	564	116 (293)	15.54 (13.67, N.A.)	138 (271)	11.86 (10.25, 16.23)	0.69	(0.54, 0.88)
Bone Metastasis							
Yes	206	51 (96)	11.93 (8.61, 15.80)	72 (110)	8.02 (6.60, 9.46)	0.67	(0.47, 0.97)
No	513	105 (265)	15.44 (13.34, N.A.)	123 (248)	12.06 (10.35, 17.05)	0.73	(0.56, 0.95)
Actual Investigator's Choice Therapy							
Carboplatin/Cisplatin/Pemetrexed	7	1 (1)	4.34 (N.A., N.A.)	4 (6)	10.02 (1.48, N.A.)		
Carboplatin/Paclitaxel	224	55 (114)	13.67 (12.39, 15.57)	67 (110)	8.97 (7.16, 12.22)	0.65	(0.45, 0.93)
Carboplatin/Paclitaxel/Pemetrexed	2	0 (1)	N.A.	1 (1)	10.25 (N.A., N.A.)		
Carboplatin/Pemetrexed	331	68 (168)	15.80 (13.24, N.A.)	86 (163)	10.74 (9.13, 16.33)	0.68	(0.50, 0.94)
Cisplatin/Pemetrexed	142	28 (73)	N.A. (12.32, N.A.)	33 (69)	12.55 (9.46, N.A.)	0.74	(0.45, 1.22)
Paclitaxel/Pemetrexed	1	1 (1)	6.24 (N.A., N.A.)	0 (0)	N.A.		
Not Reported	12	3 (3)	1.74 (0.03, 9.03)	4 (9)	N.A. (1.58, N.A.)		

Résultats exploratoires des critères de temps jusqu'à la réponse et de durée de réponse

	Nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie (N=136)	Chimiothérapie (N=90)
Temps jusqu'à la réponse, en mois		
Médiane (min-max)	2,5 (1,1-10,6)	1,6 (1,4-8,3)
Durée de réponse, en mois		
Médiane [IC95%]	10,0 [8,2-13,1]	5,1 [4,3-7,0]