

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

nivolumab/ipilimumab

OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 19 octobre 2022

- Cancer du poumon
- Secteurs : Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au maintien du 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 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%,

- 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.

D'autres immunothérapies constituent des alternatives au pembrolizumab en tant que traitement de 1^{ère} ligne. Leur positionnement vis-à-vis du pembrolizumab ne peut cependant pas être déterminé. Il s'agit de :

- l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), en association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sel de platine,
- LIBTAYO (cémplimab) en monothérapie,
- TECENTRIQ (atezolizumab) en monothérapie (toute histologie) ou en association (CBNPC non épidermoïde uniquement),

En cas de contre-indication à l'immunothérapie, ou à l'une des molécules de chimiothérapie associée, 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 bévacicumab peut être associé à la bithérapie, en l'absence de contre-indication.

Place du médicament :

L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), en association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, reste 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.

Compte tenu des limites méthodologiques majeures des comparaisons indirectes fournies, sa place vis-à-vis des standards de traitement actuels (notamment le pembrolizumab en monothérapie uniquement si PD-L1 \geq 50%, et pembrolizumab + chimiothérapie quelle que soit l'expression de PD-L1) ne peut être déterminée. La Commission rappelle que l'impossibilité de déterminer sa place vis-à-vis du pembrolizumab ne constitue pas une reconnaissance d'équivalence.

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	Réévaluation à la demande du laboratoire (SMR, ASMR et place dans la stratégie thérapeutique)
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 l'association 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 lors de l'analyse principale, jugé cliniquement pertinent), dans une étude de phase III en ouvert ; - des résultats de suivi à plus long cours, exploratoires, ayant suggéré des résultats similaires en termes d'efficacité et de tolérance ; <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 données permettant de distinguer la part attribuable (efficacité et toxicité) à chaque immunothérapie (nivolumab/ipilimumab), et donc 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 3-4 chez 70% des patients, notamment immunologiques dont la fréquence est accrue avec une bithérapie par rapport à une monothérapie, et un arrêt définitif du traitement pour événement indésirable chez 32% 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 intérêt de 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, reste 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>Compte tenu des limites méthodologiques majeures des comparaisons indirectes fournies, sa place vis-à-vis des standards de traitement actuels (notamment le pembrolizumab en monothérapie uniquement si PD-L1≥50%, et pembrolizumab + chimiothérapie quelle que soit l'expression de PD-L1) ne peut être déterminée. La Commission rappelle que l'impossibilité de déterminer sa place vis-à-vis du pembrolizumab ne constitue pas une reconnaissance d'équivalence.</p>

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.

Population cible

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

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indications	6
2.1 OPDIVO	6
2.2 YERVOY	8
3. Posologie	8
4. Besoin médical	9
5. Comparateurs cliniquement pertinents	11
5.1 Médicaments	11
5.2 Comparateurs non médicamenteux	14
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	14
7. Rappel des précédentes évaluations	14
8. Analyse des données disponibles	16
8.1 Efficacité	16
8.2 Qualité de vie	20
8.3 Tolérance	20
8.4 Résumé & discussion	23
8.5 Programme d'études	25
9. Place dans la stratégie thérapeutique	26
10. Conclusions de la Commission	27
10.1 Service Médical Rendu	27
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	28
10.3 Population cible	28
11. Autres Recommandations de la Commission	28
12. Informations administratives et réglementaires	29

1. Contexte

Il s'agit d'une réévaluation, à la demande du laboratoire, des spécialités OPDIVO (nivolumab) et YERVOY (ipilimumab) en association, 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 ».

Dans son avis d'inscription du 16 juin 2021¹, la Commission avait octroyé à l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) un service médical rendu (SMR) modéré et 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.

2. Indications

2.1 OPDIVO

« 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 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).

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).

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.

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à l'association OPDIVO/YERVOY, en date du 16/06/2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19005_OPDIVO_YERVOY_PIC_EI_AvisDef_CT19005&19006.pdf.

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.

Traitement adjuvant du carcinome urothélial

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ (voir rubrique 5.1).

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).

Carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO)

OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$.

OPDIVO est indiqué en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$

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 œso-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 œso-gastrique et qui présentent une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure (voir rubrique 5.1).

Adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique (JOG) ou de l'œsophage

OPDIVO est indiqué en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score combiné positif (Combined Positive Score : CPS) \geq 5. »

2.2 YERVOY

« 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 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).

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.

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).

Carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO)

YERVOY est indiqué en association à nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil \geq 1 %.

3. Posologie

Cf. RCP

4. Besoin médical

Le cancer bronchique est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme parmi les tumeurs solides (plus de 46 000 nouveaux cas par an en 2018). L'âge médian au diagnostic est de 67 ans avec une 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 femme².

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) ;
- carcinomes non épidermoïdes (75% à 85% des cas) : adénocarcinomes, et carcinomes à grandes cellules notamment.

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

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%³,
- association à la chimiothérapie, quel que soit l'expression de PD-L1 :
 - pemetrexed et sel de platine, dans le CBNPC non épidermoïde⁴,
 - carboplatine et paclitaxel (ou nab-paclitaxel), dans le CBNPC épidermoïde⁵,

D'autres immunothérapies constituent des alternatives au pembrolizumab en tant que traitement de 1^{ère} ligne. Leur positionnement vis-à-vis du pembrolizumab ne peut cependant pas être déterminé. Il s'agit de :

- l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), en association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sel de platine¹,
- LIBTAYO (cémipimab) en monothérapie⁶,
- TECENTRIQ (atezolizumab) en monothérapie⁷ (toute histologie) ou en association⁸ (CBNPC non épidermoïde uniquement),

² 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>

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à KEYTRUDA, en date du 17/05/2017. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT15941_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_1ere_ligne_Avis2_CT15941.pdf

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à KEYTRUDA, en date du 20/02/2019. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT17280_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_avec_pemetrexed_Avis3_CT17280.pdf

⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à KEYTRUDA, en date du 09/10/2019. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT17673_KEYTRUDA_CBNPC_%C3%A9pidermo%C3%AFde_PIC_EI_Avis3_CT17673.pdf

⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à LIBTAYO, en date du 06/10/2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19371_LIBTAYO_POUMON_PIC_EI_AvisDef_CT19371.pdf

⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à TECENTRIQ, en date du 13/10/2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/tecentriq_pic_ei_avisdef_ct19346.pdf

⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à TECENTRIQ, en date du 21/10/2020. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18460_TECENTRIQ_PIC_REEV_AvisDef_CT18460.pdf

En cas de contre-indication à l'immunothérapie, ou à l'une des molécules de chimiothérapie associée, 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-indication⁹.

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 éligibles¹. Il persiste donc un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à AVASTIN, en date du 25/05/2016. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT14880_AVASTIN_poumon_PIC_REEV_Avis3_CT14880.pdf

5. 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), en association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, 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 ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.

5.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Tout type histologique						
Génériques du cisplatine <i>Accord, Mylan, Teva</i>	Non	Carcinome pulmonaire non à petites cellules avancé ou métastaté	-	-	-	Oui
Génériques du carboplatine <i>Accord, Arrow, Hospira, Kabi, Mylan, Sun, Teva</i>	Non	Carcinome du poumon à petites cellules	-	-	-	Oui
NAVELBINE (vinorelbine) <i>Pierre Fabre</i>	Non	Cancer du poumon non à petites cellules	16/03/2016 (RI)	Important	-	Oui
GEMZAR (gemcitabine) <i>Lilly et génériques (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	-	-	-	Oui

TAXOTERE (docetaxel) Sanofi-Aventis et génériques (Accord, Amring, Arrow, Ebewe, EG, Hospira, Kabi, Pfizer)	Non	En association au cisplatine, dans le CBNPC non résecable, 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	Oui
TAXOL (paclitaxel) Bristol-Myers Squibb et génériques (Accord, Arrow, Celgene, EG, Hospira, Kabi, Mylan, Ratiopharm, Teva, Sandoz)	Non	En association au cisplatine, dans le CBNPC pour lequel une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée	-	-	-	Oui
KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD	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
TECENTRIQ (atezolizumab) Roche	Non	En monothérapie 1 ^{ère} ligne du CBNPC métastatique avec PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales (TC) ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif).	13/10/2021 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie	En cours
LIBTAYO (cemiplimab) Sanofi-Aventis	Oui	En monothérapie 1 ^{ère} ligne du CBNPC exprimant PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans altérations du gène EGFR, ALK ou ROS1, localement avancé et qui ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie, ou un CBNPC métastatique.	06/10/2021 (inscription)	Important	N'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique	En cours

CBNPC non épidermoïde

ALIMTA (pemetrexed)	Non	En association au cisplatine en 1 ^{ère} ligne du CNNPC localement avancé ou métastatique, dès lors que	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
-------------------------------	-----	---	--------------------	-----------	---	-----

<i>Lilly et génériques (Kabi, Mylan, Ohre, Zentiva)</i>		l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde				
AVASTIN (bévacizumab) <i>Roche et génériques (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 Réévaluation)	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

5.2 Comparsateurs non médicamenteux

Aucun.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), en association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, dans l'indication AMM faisant l'objet de la réévaluation sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus.

Compte tenu d'un développement concomitant, aucune comparaison directe n'était attendue entre OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), en association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine et KEYTRUDA (pembrolizumab, en monothérapie ou en association), LIBTAYO (cémipilimab) ou TECENTRIQ (atezolizumab, en monothérapie ou en association).

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

L'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), en association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, dispose d'une AMM aux Etats-Unis : « *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)
Royaume-Uni	Non	-
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	En cours	-
Belgique	En cours	-
Espagne	En cours	-
Italie	En cours	-

7. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis (motif de la demande)	16/06/2021 (Inscription)
Indication	L'association nivolumab/ipilimumab est indiqué, 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 (libellé)	MODERE
ASMR (libellé)	<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% : 0,560,86], 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>
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</p>

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.

8. Analyse des données disponibles

L'examen initial de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), en association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, dans la prise en charge 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 avait principalement reposé sur l'étude CHECKMATE 9LA, de phase III en ouvert randomisée versus chimiothérapie. Les principaux résultats de cette étude déjà examinés dans l'avis initial du 16/06/2021 seront rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont :

- Les données de suivi exploratoires de l'étude CHECKMATE 9LA, à 2 et 3 ans de suivi,
- Des données de comparaison indirecte.

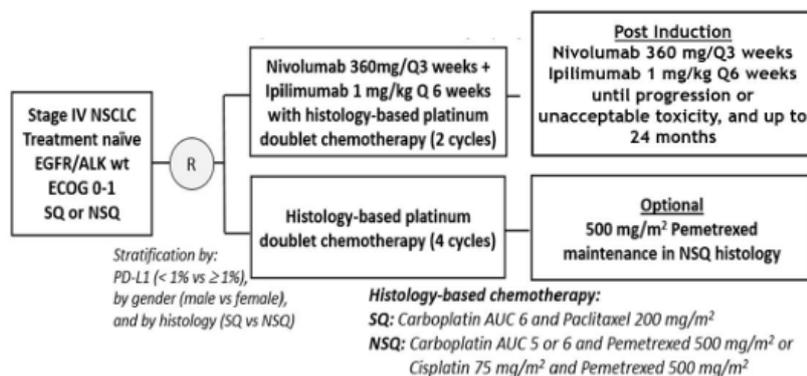
8.1 Efficacité

8.1.1 Étude CHECKMATE 9LA

8.1.1.1 Rappel des données précédemment examinées par la Commission (avis initial du 16/06/2021)

Méthodologie

Rappel du schéma de l'étude



Rappel des critères de jugement avec gestion de la multiplicité des analyses (inflation du risque alpha)

- **Survie globale** (critère de jugement principal) : délai entre la randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause
- Survie sans progression : évaluée par un comité de relecture indépendant en aveugle du groupe de traitement selon les critères RECIST 1.1, et définie comme le délai entre la randomisation et la date de première progression ou le décès quelle qu'en soit la cause

- Taux de réponse **objective** : évalué par un comité de relecture indépendant en aveugle du groupe de traitement selon les critères RECIST 1.1, défini comme la proportion de patient ayant obtenu une réponse complète ou partielle

Rappel sur le gel des bases de données

L'analyse intermédiaire réalisée sur le gel de base du 03/10/2019 est devenue l'analyse principale pour les 3 critères de jugement suscités, compte tenu de la significativité statistique des résultats et de la procédure spécifiée a priori.

L'analyse réalisée sur le gel de base du 09/03/2020 correspondait à une analyse exploratoire de suivi.

Résultats pour les critères de jugement avec gestion de la multiplicité des analyses

Les résultats précédemment analysés sont rappelés dans le tableau synthétique ci-dessous.

	Analyse principale (03/10/2019)		Analyse exploratoire de suivi (09/03/2020)	
	Nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie (N=361)	Chimiothérapie (N=358)	Nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie (N=361)	Chimiothérapie (N=358)
<i>Suivi médian (mois)</i>	10,4	9,1	14,2	10,9
Survie globale (critère de jugement principal) <i>Médiane [IC95%], mois</i> <i>HR [IC95%]</i> <i>p</i>	14,1 [13,2-16,2]	10,7 [9,5-12,5] HR=0,69 [0,56-0,86] p=0,0006	15,6 [13,9-20,0]	10,9 [9,5-12,6] HR=0,66 [0,55-0,80]
Survie sans progression <i>Médiane [IC95%], mois</i> <i>HR [IC95%]</i> <i>p</i>	6,8 [5,6-7,7]	5,0 [4,3-5,6] HR=0,70 [0,58-0,84] p=0,0001	6,7 [5,6-7,8]	5,0 [4,3-5,6] HR=0,68 [0,57-0,82]
Taux de réponse objective <i>% [IC95%]</i> <i>p</i>	38% [33-43]	25% [21-30] p=0,0003	38% [33-44]	25% [21-30]

Extraits de l'avis initial du 16/06/2021 :

Survie globale : « 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, $HR_{\text{stratifié}} = 0,69$ [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. 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. »

Survie sans progression : « 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. 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, ont mis en évidence des résultats similaires. »

Taux de réponse objective : « 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. »

8.1.1.2 Nouvelles données fournies à l'appui de cette réévaluation

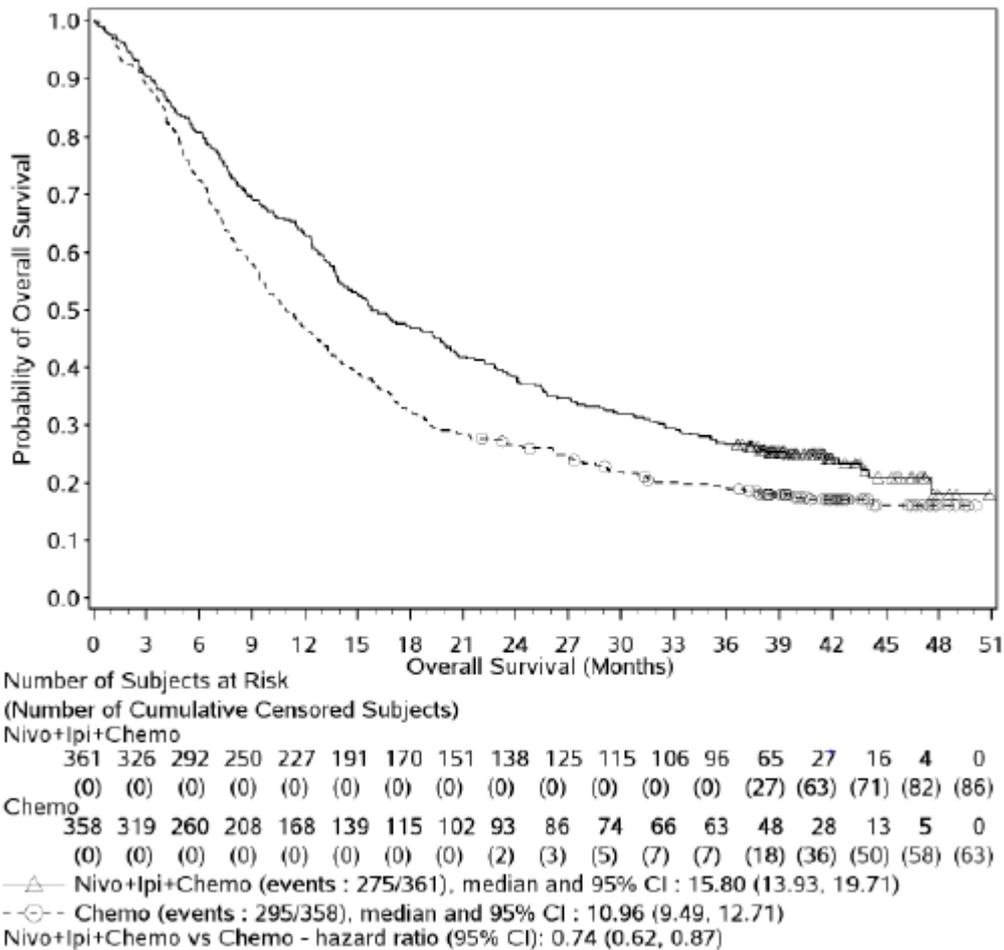
Le laboratoire a fourni les données issues de deux nouveaux gels de base du 18/02/2021 et du 15/02/2022.

Il convient de rappeler que l'analyse principale a été effectuée sur le gel de base du 03/10/2019, et qu'il s'agit donc d'analyses exploratoires de suivi.

Les résultats, pour les critères de jugement avec gestion de la multiplicité des analyses sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	Analyse exploratoire de suivi (18/02/2021)		Analyse exploratoire de suivi (15/02/2022)	
	Nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie (N=361)	Chimiothérapie (N=358)	Nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie (N=361)	Chimiothérapie (N=358)
<i>Suivi médian (mois)</i>	15,8	11,0	42,6	42,6
Survie globale (critère de jugement principal) <i>Médiane [IC95%], mois</i> <i>HR [IC95%]</i>	15,8 [13,9-19,7] HR=0,72 [0,61-0,86]	11,0 [9,5-12,7]	15,8 [13,9-19,7] HR=0,74 [0,62-0,87]	11,0 [9,5-12,7]
Survie sans progression <i>Médiane [IC95%], mois</i> <i>HR [IC95%]</i>	6,7 [5,6-7,8] HR=0,67 [0,56-0,79]	5,3 [4,4-5,6]	6,4 [5,5-7,8] HR=0,70 [0,59-0,83]	5,3 [4,4-5,6]
Taux de réponse objective <i>% [IC95%]</i>	38% [33-43]	25% [21-30]	38% [33-43]	25% [21-30]

La survie globale, présentée selon la méthode de Kaplan-Meier sur les données du 15/02/2022 est présentée ci-dessous.



8.1.2 Données de comparaison indirecte

8.1.2.1 Rappel des données précédemment examinées par la Commission (avis initial du 16/06/2021)

Aucune donnée de comparaison indirecte n'avait été fournie lors du dépôt initial du dossier.

8.1.2.2 Nouvelles données fournies à l'appui de cette réévaluation

Une comparaison indirecte a été réalisée entre les patients de l'étude CHECKMATE 9LA, traités par l'association nivolumab/ipilimumab + chimiothérapie, et les patients traités par immunothérapie dans d'autres essais cliniques, en 1^{ère} ligne de traitement d'un CBNPC avancé sans mutation EGFR ni translocation ALK.

Il s'agit d'une comparaison indirecte effectuée selon la méthode de Bucher. Les essais comparatifs sélectionnés à l'aide d'une revue systématique de la littérature ont été ceux comparant l'immunothérapie à la chimiothérapie. La méthode de Bucher ne permet pas de prendre en compte les différences observées entre les patients des différents essais. Elle suppose donc que les populations incluses dans les essais soient homogènes d'un essai à l'autre.

L'hypothèse de transitivité ne semble cependant pas respectée dans ces comparaisons indirectes compte tenu de différences entre les critères d'inclusion entre les essais, notamment sur l'histologie et le PD-L1. Or, ces deux facteurs sont présentés comme des modificateurs d'effet. Bien que certaines analyses aient été restreintes à des populations selon l'histologie ou le critère PD-L1, elles ne

permettent de rendre les populations plus homogènes que sur un seul critère d'inclusion, et ne permettent pas de garantir que l'hypothèse de transitivité soit respectée.

Compte tenu de cette limite méthodologique majeure (non-respect de l'hypothèse de transitivité), la validité de ces modélisations n'est pas assurée. Les résultats ne sont donc pas présentés.

8.2 Qualité de vie

8.2.1 Rappel des données précédemment examinées par la Commission (avis initial du 16/06/2021)

« 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-5D3L.

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. »

8.2.2 Nouvelles données fournies à l'appui de cette réévaluation

Aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'a été soumise à l'appui de cette réévaluation.

Au total, compte tenu des réserves soulevées dans l'avis initial, et de l'absence de nouvelle donnée, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie.

8.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Étude CHECKMATE 9LA

Rappel des données précédemment examinées par la Commission (avis initial du 16/06/2021)

« 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%).

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

Note : Il convient de souligner que la proportion d'EI de grades 3-4 mentionnée ci-dessus ne concernait que les EI graves, et non tous les EI. La proportion d'EI de grades 3-4 (non limitée aux EI graves) était de 68% dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie et de 54% dans le groupe chimiothérapie.

Nouvelles données fournies à l'appui de cette réévaluation

Le laboratoire a fourni les données de tolérance des gels de base du 18/02/2021 et du 15/02/2022.

Les données du 15/02/2022 n'ont été analysées que pour les EI considérés comme liés au traitement. **Compte tenu du risque de biais dans cette étude en ouvert, les résultats ne seront pas présentés et seules les données du 18/02/2021 seront détaillées.**

Au 18/02/2021, la durée médiane d'exposition était de 6,1 mois (min-max : 0,0-24,4) dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie et de 2,5 mois (min-max : 0,0-34,5) dans le groupe chimiothérapie.

La proportion d'événements indésirables (EI) graves a été de 63% dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et de 44% dans le groupe chimiothérapie. La proportion d'EI de grade 3-4 a été de 70% dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et de 54% dans le groupe chimiothérapie. La proportion d'EI de grade 5 (conduisant au décès) a été de 6% dans le groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie et de 7% dans le groupe chimiothérapie.

Les arrêts de traitement pour EI ont été rapportés chez 32% des patients du groupe nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie, et 18% des patients du groupe chimiothérapie.

Les proportions d'EI d'origine immunologique étaient similaires à celles précédemment rapportées.

8.3.1.2 Données de comparaison indirecte

Comme précédemment, les résultats des comparaisons indirectes sur la tolérance ne seront pas présentés, compte tenu du non-respect de l'hypothèse de transitivité, indispensable pour ces modélisations.

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

→ OPDIVO

Le résumé des risques du PGR d'OPDIVO (nivolumab) (version 22.2 du 28/07/2021) 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– Evènement indésirable cutané d'origine immunologique– Autre évènement indésirable d'origine immunologique– Réaction grave lors de la perfusion
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">– Toxicité embryo foétale– Immunogénicité

	<ul style="list-style-type: none"> – 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

Le résumé des risques du PGR de YERVOY (ipilimumab) (version 31.1 du 24/06/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> – Evénements gastro-intestinaux d'origine immunologique – Evénements hépatiques d'origine immunologique – Evénements cutanés d'origine immunologique – Evénements neurologiques d'origine immunologique – Evénements 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
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

8.3.3 Données issues des PSUR

→ OPDIVO

Le laboratoire a indiqué qu'aucun nouveau rapport de pharmacovigilance (PBRER) n'était disponible depuis la dernière évaluation d'OPDIVO (nivolumab) disponible au moment du dépôt du dossier, dont les éléments sont rappelés ci-dessous¹⁰ :

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

¹⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à OPDIVO, en date du 02/02/2022. Disponible en ligne : www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19490_OPDIVO_PIC_EI_AvisDef_CT19490.pdf

- 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 autoimmunes 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

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

Au cours de cette période 2 signaux ont été évalués et clôturés : fasciite à éosinophiles et cystite immuno-médiée/non infectieuse

8.3.4 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 ».

8.4 Résumé & discussion

Il s'agit de la réévaluation de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), 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.

L'avis initial de la Commission était basé sur les résultats d'une étude de phase III, en ouvert, versus chimiothérapie (CHECKMATE 9LA), ayant mis en évidence une supériorité de nivolumab + ipilimumab + chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule, en termes de survie globale (critère de jugement principal) : HR= 0,69 [IC95% : 0,560,86], avec une estimation ponctuelle du gain absolu de 3,4 mois, jugé cliniquement pertinente.

La Commission avait considéré que le rapport efficacité/effet indésirable était modéré compte-tenu d'un surcroît de toxicité par rapport à la chimiothérapie et de l'impossibilité d'évaluer l'efficacité et la tolérance de cette bithérapie immunologique par rapport à une monothérapie, en l'absence de donnée permettant d'évaluer la contribution relative des éléments de la combinaison. La Commission avait également souligné l'impossibilité de préciser sa place par rapport au pembrolizumab dans la stratégie thérapeutique, en l'absence de données. La Commission avait octroyé un SMR modéré, et une ASMR IV par rapport à la chimiothérapie.

Le laboratoire sollicite une réévaluation, à la lumière des éléments suivants :

- Mise à jour des données de l'étude CHECKMATE 9LA
- Données de comparaison indirecte

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Les données mises à jour de l'étude CHECKMATE 9LA (gels de base du 18/02/2021 et 15/02/2022) sont des analyses exploratoires de suivi. L'analyse principale ayant été effectuée sur le gel de base du 03/10/2019. Les résultats d'efficacité de ces analyses exploratoires ont suggéré des résultats similaires à ceux de l'analyse principale, et ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission.

Les comparaisons indirectes fournies présentent une limite méthodologique majeure : le non-respect de l'hypothèse de transitivité, impliquant un déséquilibre sur certains facteurs modificateurs d'effet entre les essais. Compte tenu de cette limite, la validité des modélisations effectuées ne peut être assurée, et les résultats ne seront pas présentés.

Aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'a été soumise, et compte tenu des réserves déjà soulevées dans l'avis initial, aucune nouvelle conclusion ne peut être tirée des résultats de qualité de vie.

→ Tolérance

La mise à jour des données de tolérance de l'étude CHECKMATE 9LA est consistante avec les données examinées lors de l'avis initial. Ces données ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission.

De même que pour les critères d'efficacité, les résultats de tolérance issus des comparaisons indirectes ne seront pas présentés, compte tenu du non-respect de l'hypothèse de transitivité, pourtant indispensable dans ces modélisations.

→ Discussion

Lors de l'examen initial, la Commission avait notamment souligné les limites suivantes :

- rapport efficacité/effet indésirable modéré compte-tenu d'un surcroît de toxicité par rapport à la chimiothérapie,
- impossibilité d'évaluer l'efficacité et la tolérance de cette bithérapie par rapport à une monothérapie,
- absence de données permettant d'évaluer la contribution relative des éléments de la combinaison,
- et place dans la stratégie thérapeutique ne pouvant pas être précisée compte tenu de l'absence de données comparatives.

Les données mises à jour de l'étude CHECKMATE 9LA, suggèrent des résultats similaires en termes d'efficacité et de tolérance, que ceux déjà pris en compte par la Commission lors de son avis initial. Les limites suivantes, soulignées lors de l'avis initial, perdurent : surcroît de toxicité par rapport à la chimiothérapie, et impossibilité d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la bithérapie (nivolumab/ipilimumab) par rapport à une monothérapie en l'absence de données évaluant la contribution relative des éléments de la combinaison.

Lors de l'avis initial, la place dans la stratégie thérapeutique de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) vis-à-vis des standards de traitement (pembrolizumab en monothérapie et en association, selon le niveau de PD-L1) n'était pas connue, faute de données comparatives. Compte tenu de leur limite méthodologique majeure, les données de comparaisons indirectes fournies à l'appui de

cette réévaluation ne sont pas de nature à éclairer la Commission concernant la place de l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), vis-à-vis des autres immunothérapies.

Au total, les données fournies par le laboratoire en appui de cette demande de réévaluation ne permettent pas de lever les limites soulignées lors de l'avis initial et ne sont pas de nature à modifier ses précédentes conclusions.

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. L'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

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

8.5 Programme d'études

8.5.1 OPDIVO

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
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.	Co-critère principal (pCR) présenté à l'ACR 2021
CA20973L	Etude de phase III, multicentrique randomisée, en ouvert évaluant nivolumab + chimio-radiothérapie suivi de nivolumab + ipilimumab ou nivolumab en monothérapie à la chimio-radiothérapie suivi de durvalumab dans le traitement du CBNPC de stade III non résecable.	Octobre 2022*
CA20977T	Etude de phase III, multicentrique randomisée, en ouvert évaluant l'association nivolumab+chimiothérapie et nivolumab en monothérapie par rapport à la chimiothérapie dans le traitement péri-adjuvant du CBNPC résecable.	Décembre 2023*
ANVIL	Etude de phase III, multicentrique randomisée, en ouvert évaluant l'association nivolumab+chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie dans le traitement adjuvant du CBNPC résecable.	Juillet 2024*

*date prévue pour laquelle le dernier patient devrait être examiné pour collecter les données du critère de jugement principal (source : clinical trial.gov)

8.5.2 YERVOY

Le laboratoire a indiqué qu'aucune étude n'était en cours en oncologie thoracique.

9. Place dans la stratégie thérapeutique

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%,
- 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,

D'autres immunothérapies constituent des alternatives au pembrolizumab en tant que traitement de 1^{ère} ligne. Leur positionnement vis-à-vis du pembrolizumab ne peut cependant pas être déterminé. Il s'agit de :

- l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), en association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sel de platine,
- LIBTAYO (cémipimab) en monothérapie,
- TECENTRIQ (atezolizumab) en monothérapie (toute histologie) ou en association (CBNPC non épidermoïde uniquement),

En cas de contre-indication à l'immunothérapie, ou à l'une des molécules de chimiothérapie associée, 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-indication.

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, reste 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.

Compte tenu des limites méthodologiques majeures des comparaisons indirectes fournies, sa place vis-à-vis des standards de traitement actuels (notamment le pembrolizumab en monothérapie uniquement si PD-L1 \geq 50%, et pembrolizumab + chimiothérapie quelle que soit l'expression de PD-L1) ne peut être déterminée. La Commission rappelle que l'impossibilité de déterminer sa place vis-à-vis du pembrolizumab ne constitue pas une reconnaissance d'équivalence.

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/>).

10. Conclusions de la Commission

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

10.1 Service Médical Rendu

- Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- L'association nivolumab/ipilimumab est à visée curative.
- Son rapport efficacité/effets indésirables reste modéré, compte-tenu :
 - D'un surcroît de toxicité par rapport à la chimiothérapie avec 70% des patients ayant un événement indésirable de grades 3-4, la nécessité d'arrêter définitivement le traitement pour 32% des patients, et la survenue d'événements indésirables immunologiques dont la fréquence est accrue par rapport à une mono-immunothérapie seule,
 - 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 déterminée en l'état actuel du dossier, compte-tenu des limites méthodologiques majeures de la comparaison indirecte fournie.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du CBNPC, en particulier au stade métastatique
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle apportée 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 intérêt de 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) reste modéré dans l'indication de l'AMM.

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

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'association 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 lors de l'analyse principale, jugé cliniquement pertinent), dans une étude de phase III en ouvert ;
- des résultats de suivi à plus long cours, exploratoires, ayant suggéré des résultats similaires en termes d'efficacité et de tolérance ;

et malgré :

- un comparateur qui n'est pas optimal à la date de l'évaluation
- l'absence de données permettant de distinguer la part attribuable (efficacité et toxicité) à chaque immunothérapie (nivolumab/ipilimumab), et donc 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 3-4 chez 70% des patients, notamment immunologiques dont la fréquence est accrue avec une bithérapie par rapport à une monothérapie, et un arrêt définitif du traitement pour événement indésirable chez 32% 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.

10.3 Population cible

Le laboratoire ne sollicitant pas de réévaluation de la population cible, et aucune donnée n'étant de nature à modifier la précédente évaluation de la Commission de la Transparence, la population cible est identique à celle précédemment estimée.

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

11. Autres Recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

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

12. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 29/10/2021 Date d'examen et d'adoption : 21/09/2022 Date d'audition du laboratoire : 19/10/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui : Association De l'Air !
Expertise externe	Non
Présentations concernées	OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – 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 12 ml (CIP : 34009 550 855 2 2) – 1 flacon de 24 ml (CIP : 34009 550 555 7 0) YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – 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	<i>OPDIVO</i> 19/06/2015 (procédure centralisée) AMM initiale : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable 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 résécable 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 résécable 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 CBNPC 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 (CEO) 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.

28/07/2021 (EI) : en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique et qui présentent une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure.

19/10/2021 (EI) : en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction oesogastrique ou de l'oesophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score combiné positif (Combined Positive Score : CPS) \geq 5.

01/04/2022 (EI) : en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil \geq 1%

01/04/2022 (EI) : en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'oesophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil \geq 1%.

01/04/2022 (EI) : en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'oesophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil \geq 1%.

Engagement dans le cadre de l'AMM : L'AMM est associée à un PGR européen.

PGR version (v22.2)

YERVOY

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.

01/04/2022 (EI) : en association au nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'oesophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil \geq 1%.

	Engagement dans le cadre de l'AMM : l'AMM est associée à un PGR européen PGR version (v31.1)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p><i>OPDIVO</i></p> <p>Liste I</p> <p>Médicament en réserve hospitalière (RH)</p> <p>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</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p> <p><i>YERVOY</i></p> <p>Liste I</p> <p>Médicament en réserve hospitalière (RH)</p> <p>Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Spécialistes en oncologie, ou médecins compétents en cancérologie</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p>
Code ATC	<p>OPDIVO (nivolumab) : L01FF01</p> <p>YERVOY (ipilimumab) : L01FX04</p>

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