

Direction Europe et Innovation
Pôle accès précoces et compassionnels
N/Réf.
OPDIVO : CIS 6 636 781 2
YERVOY : CIS 6 653 284 0

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DES MEDICAMENTS**

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

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : le 30 mai 2024, complétée le 10 juin 2024, le 27 juin 2024, le 09 juillet 2024, le 27 septembre 2024 et le 07 novembre 2024.

Nom du demandeur : BRISTOL-MYERS SQUIBB

Dénomination des médicaments :

OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

DCI/nom de code : Nivolumab ,

YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

DCI/nom de code : Ipilimumab

Indications thérapeutiques revendiquées :

«OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CRC) non résécable ou métastatique présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) .»

YERVOY est indiqué en association au nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CRC) non résécable ou métastatique présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H).

Avis de l'ANSM :

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments**

OPDIVO 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

dans l'indication thérapeutique :

- OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CRC) non résécable ou métastatique présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) .

YERVOY 5 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

dans l'indication thérapeutique :

- YERVOY® est indiqué en association au nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CRC) non résécable ou métastatique présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H).

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette (ces) indication(s) thérapeutique(s).

- Annexe: motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Pièces jointes : RCP, étiquetage, notice

Annexe : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

OPDIVO et YERVOY disposent d'ores et déjà d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée octroyées par la Commission européenne respectivement le 19 juin 2015 et le 13 juillet 2011 et ont fait l'objet d'extensions d'indications ultérieures. Ils sont autorisés dans de nombreuses indications en oncologie. (cf https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_fr.pdf et https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_fr.pdf)

Une demande d'extension de l'AMM dans l'indication de la présente demande d'accès précoce est en cours d'évaluation par l'agence européenne du médicament.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique et préclinique :

Les médicaments disposant déjà d'une AMM, la qualité pharmaceutique et les données précliniques sont suffisamment démontrées pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ces médicaments, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- Au plan clinique :

Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain (HuMAb) de type immunoglobuline G4 (IgG4), qui se lie au récepteur PD-1 (programmed death-1) et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2.

L'ipilimumab est un inhibiteur du point de contrôle immunitaire CTLA-4 qui bloque les signaux inhibiteurs des cellules T induits par la voie du CTLA-4, en augmentant le nombre de cellules T-effectrices réactives qui se mobilisent pour augmenter l'attaque immunologique directe des cellules T contre les cellules tumorales.

Dans des modèles de tumeurs murines syngéniques, le double blocage de PD-1 et CTLA-4 a entraîné une activité anti-tumorale synergique.

Besoin médical / Nombre de patients estimé :

Avec 47 582 nouveaux cas estimés en 2023 dont 55% survenant chez l'homme, le cancer colorectal se situe au 3^{ème} rang des cancers les plus fréquents en France^{i,ii} Il constitue la deuxième cause de décès par cancer en France.ⁱⁱ

Certaines tumeurs peuvent présenter une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR). Ces tumeurs MSI-H/dMMR représenteraient 5% des cancers colorectaux métastatiques.

Chez les patients présentant un cancer colorectal non résécable ou métastatique dMMR/MSI-H en 1^{ère} ligne de traitement, le pembrolizumab en monothérapie est le seul traitement spécifiquement recommandé.

En l'état actuel des connaissances, le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par nivolumab en association avec ipilimumab dans l'indication revendiquée est estimé entre 1 115 et 1 190 patients par an.

Données d'efficacité et sécurité

Les données d'efficacité et de sécurité soumises à l'appui de cette demande d'AAP sont issues des résultats de de l'étude CA2098HW, étude pivot de phase III de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert et en groupes parallèles.

Cette étude compare l'efficacité de l'association nivolumab + ipilimumab par rapport à une chimiothérapie (traitement de référence au moment de l'initiation de l'étude clinique) en 1^{ère} ligne de traitement, chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique dMMR/MSI-H.

Cette étude visait également à comparer l'association nivolumab + ipilimumab au nivolumab en monothérapie, quelle que soit la ligne de traitement, chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique dMMR/MSI-H.

Au total, 303 patients non traités précédemment, en situation métastatique, ont été randomisés, dont 202 patients dans le bras nivolumab en association avec l'ipilimumab et 101 patients dans le bras chimiothérapie. Parmi eux, 255 patients avaient un statut MSI-H/dMMR confirmé, 171 patients dans le bras nivolumab en association avec l'ipilimumab et 84 patients dans le bras chimiothérapie.

Les caractéristiques à l'inclusion de tous les patients randomisés n'ayant jamais été traités précédemment pour une maladie métastatique étaient : l'âge médian était de 63 ans (de 21 à 87 ans), avec 46% des patients de plus de 65 ans et 18% des patients de plus de 75 ans ; 46% des patients étaient de sexe masculin et 86% des patients étaient de type caucasien. Le statut du score de performance ECOG était de 0 (54%) et >1 (46%) ; la localisation de la tumeur était du côté droit ou du côté gauche pour 68% et 32% des patients respectivement ; et 39 patients avaient un syndrome de Lynch confirmé parmi les 223 patients dont le statut était connu.

Les caractéristiques à l'inclusion des patients non précédemment traités pour une maladie métastatique avec un statut MSI-H/dMMR confirmé centralement étaient cohérentes avec celles de tous les patients randomisés non précédemment traités.

Dans la population de première ligne, le critère de jugement principal de l'étude était la survie sans progression (SSP) chez les patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur et ayant un statut dMMR/MSI-H confirmé par un test au niveau central, définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie, évaluée par le comité de revue indépendant (BICR) selon les critères RECIST version 1.1, ou du décès du patient (toutes causes confondues).

Les principaux critères de jugement secondaires (critères secondaires hiérarchisés) étaient le taux de réponse globale (ORR) mesurée par le BICR, selon les critères RECIST 1.1 et la survie globale (SG).

Les résultats présentés sont ceux de l'analyse intermédiaire (AI) du critère de jugement principal avec une date de gel de la base pour l'extraction des données au 12 octobre 2023. A cette date le suivi médian était de 31,57 mois (31,54 mois et 32,30 mois respectivement dans les groupes nivolumab + ipilimumab et chimiothérapie) pour les patients de la population avec un statut dMMR/MSI-H confirmé.

Il a été observé une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la SSP évalué par le BIRC chez les patients traités par nivolumab en association avec l'ipilimumab par rapport à ceux traités par chimiothérapie avec :

- une réduction des événements de progression de la maladie ou de décès, de 79% (HR SSP=0,21 IC95% [0,14 ; 0,61] ; p<0,0001)
- une médiane de SSP non atteinte [38,44 ; NA] dans le bras nivolumab + ipilimumab versus 5,85 mois [4,37 ; 7,79] dans le bras chimiothérapie
- un taux de SSP à 24 mois dans le bras nivolumab + ipilimumab de 72,43% vs 13,74% dans le bras chimiothérapie;

Cette AI de la SSP a été considérée comme l'analyse finale pour ce critère de jugement selon le plan d'analyse statistique. Lors de cette analyse, les données de SG n'étaient pas disponibles, le seuil d'événements nécessaire pour réaliser les analyses selon la séquence hiérarchique prévue au protocole n'ayant pas encore été atteint.

A la date de gel de la base pour l'AI (12 octobre 2023), la durée médiane de traitement était plus importante dans le groupe nivolumab + ipilimumab que dans le groupe chimiothérapie avec respectivement 13,52 mois et 3,96 mois de traitement. Les données de tolérance ont montré que :

- 97,7% des patients ont présenté au moins un événement indésirable (EI) dans le bras nivolumab+ipilimumab et 98,5% dans le bras chimiothérapie
- 48,0% des patients ont présenté au moins un EI de grades 3 ou 4 dans le bras nivolumab+ipilimumab et 67,0% dans le bras chimiothérapie
- L'arrêt du traitement en raison d'un EI a été nécessaire chez 20% des patients dans le bras nivolumab+ipilimumab contre 39,8% des patients dans le bras chimiothérapie
- L'arrêt du traitement en raison d'un EI relié au traitement a été nécessaire chez 16,5% des patients dans le bras nivolumab+ipilimumab contre 31,8% des patients dans le bras chimiothérapie

Les EI (toutes causes confondues) ayant entraîné l'arrêt du traitement dans le groupe nivolumab + ipilimumab étaient principalement des insuffisances surrénales (2,5%) et des entérocolites immuno-médiées (2,0%). Dans le groupe chimiothérapie, il s'agissait essentiellement de neuropathies périphériques (4,5%), neurotoxicités (4,5%) neuropathies périphériques sensorielles (3,4%).

- deux décès considérés liés au traitement par l'investigateur ont été rapportés dans le groupe nivolumab + ipilimumab. Il s'agissait d'une myocardite et d'une pneumopathie inflammatoire.

Au total :

Cet essai a démontré un bénéfice en terme de survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant avec une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès de 79% chez les patients atteints d'un cancer colorectal avec un statut MSI-H/dMMR confirmé traités en première ligne métastatique par l'association nivolumab + ipilimumab par rapport à la chimiothérapie conventionnelle.

Le profil de tolérance de l'association nivolumab + ipilimumab apparaît acceptable et en ligne avec le profil de sécurité connu de cette association dans les indications déjà autorisées.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion et YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion dans les indications thérapeutiques :

« OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CRC) non résécable ou métastatique présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) .

YERVOY est indiqué en association au nivolumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CRC) non résécable ou métastatique présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H). »

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont en pièces jointes

i INCa – Panorama des Cancers en France. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>

ii INCa – Cancer colorectal. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-colorectal>