



NIVOLUMAB (OPDIVO)

1. AUTORISATION EMA

- 24.04.2015 (Mélanome),
- 25.02.2016 (Cancer du poumon non à petites cellules),
- 25.02.2016 (Carcinome rénal)

2. TYPE D'ACTION

Anticorps monoclonal anti PD-1. En bloquant les interactions avec les récepteurs habituels, Opdivo conduit à l'activation du système immunitaire pour tuer les cellules tumorales. Opdivo est le premier traitement du cancer ciblant sélectivement PD-1 recommandé pour approbation dans l'Union européenne (UE).

3. INDICATIONS

- Mélanome avancé non réséquable ou métastatique
- Carcinome pulmonaire non à petites cellules métastatique ou localement avancé en 2^{ème} ligne
- Carcinome rénal métastatique ou localement avancé en 2^{ème} ligne

Niveau d'évidence pour les trois indications: Classe I - Niveau de preuve A

4. POSOLOGIE

3 mg/kg IV toutes les 2 semaines jusqu'à progression ou max 2 ans

5. ETUDES / RATIONALE

La recommandation de Opdivo pour le mélanome repose sur deux principales études chez des patients atteints de mélanome malin avancé.

La première étude a randomisé 418 patients qui avaient reçu un traitement antérieur pour leur mélanome, dans un bras Opdivo ou une chimiothérapie standard (dacarbazine). Après 12 mois le taux de survie des patients traités avec Opdivo était beaucoup plus élevé que le taux de patients qui ont reçu la dacarbazine (73% contre 42%).

La deuxième étude a randomisé 405 patients qui avaient reçu un traitement antérieur pour leur mélanome. Ils ont été randomisés entre Opdivo ou une chimiothérapie (dacarbazine ou carboplatine et paclitaxel) et on a constaté qu'une plus grande proportion de patients ont répondu au Opdivo par rapport à la chimiothérapie (31,7% contre 10,6%).



L'approbation cancer du poumon non à petites cellules (squameux et non squameux) est basée sur plusieurs études de phase 3 (tumeurs squameuses ou adénocarcinome) dans lesquelles le nivolumab a démontré un bénéfice clinique par rapport au docétaxel, en deuxième ligne après un doublet platiné. Il montre en effet une réduction de l'ordre de 40% du risque de décès, un taux significativement supérieur en survie globale également de l'ordre de 40% contre une vingtaine de pourcent pour le docétaxel à un an et une activité anti tumorale supérieure durable. Le profil de tolérance du nivolumab est également favorable par rapport au docétaxel.

Pour le cancer du rein l'approbation est basée essentiellement sur une étude sur 821 patients atteints de cancer rénal à cellules claires avancé randomisés entre nivolumab et everolimus en deuxième ligne. La médiane de survie globale était de 25.0 mois avec nivolumab et de 19.6 mois avec everolimus, ce qui dans les conditions statistiques de l'étude est statistiquement significativement supérieur ($p < 0,002$). Le taux de réponse objective est plus élevé avec nivolumab qu'avec everolimus (25% contre 5%; $p < 0,001$). Les événements indésirables de grade 3 et 4 liés au traitement sont survenus chez 19% des patients recevant nivolumab et dans 37% des patients recevant l'everolimus.

Les **effets indésirables** les plus courants avec Opdivo (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) sont la fatigue, la diarrhée, les nausées, des éruptions cutanées et du prurit, et une diminution de l'appétit, dont la plupart sont d'intensité légère à modérée.

Opdivo est également souvent associée à des effets secondaires liés à l'activité du système immunitaire sur les organes du corps. La plupart se résolvent après un traitement approprié par corticoïdes ou à l'arrêt d'Opdivo.

Les **schémas associant l'Opdivo au Yervoy** (ipilimumab, inhibiteur de CTLA4) pour lesquels l'efficacité est encore augmentée ont également été approuvés par l'EMA. Les toxicités de ces associations sont néanmoins très significatives et elles ne doivent être utilisées qu'avec une extrême prudence et en milieu habitué à gérer ce genre de toxicités.

6. RÉFÉRENCES

1. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015 Apr;16(4):375-84
2. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P., et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:123-135
3. Hossein Borghaei, D.O., Julie R. Brahmer, M.D. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:1627-1639
4. Motzer RJ, Escudier B, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1803-1813



Groupe de travail

Dr Guy BERCHEM	chargé de la rédaction de la présente recommandation médecin-spécialiste, oncologue
Dr Carlo BOCK	coordinateur du groupe de travail, membre du Conseil scientifique et médecin-spécialiste, oncologue
Dr Carole BAUER	médecin-spécialiste, oncologue
M Yves BRUCH	membre du Conseil scientifique et pharmacien auprès du CMSS
Mme Jacqueline GENOUX-HAMES	pharmacienne auprès de la Direction de la Santé
Dr Serge MEYER	médecin-spécialiste, oncologue
Dr Stefan RAUH	médecin-spécialiste, oncologue
Dr Michel UNTEREINER	médecin-spécialiste, oncologue

Les membres ont déclaré leurs conflits d'intérêts potentiels.