

Communiqué – 17 mars 2022

Mésothéliome Pleural Malin : l'immunothérapie par nivolumab seul ou associé à l'ipilimumab est désormais une option thérapeutique accessible en routine en France, dans le cadre d'une prescription compassionnelle, pour les patients en progression après au moins une chimiothérapie standard de première ligne.

Cette avancée très significative, qui fait suite à l'avis rendu par la Haute Autorité de Santé (HAS) en juillet 2021¹, a pu être obtenue sur la base des résultats positifs de l'essai de phase II randomisé de l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT), IFCT-1501 MAPS-2². L'étude MAPS-2 a ainsi évalué l'efficacité et la tolérance du nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de traitement d'un mésothéliome pleural malin (MPM) non résécable. Ces résultats sont confortés par la publication récente de l'essai britannique de phase III randomisé « CONFIRM »³ ayant comparé le nivolumab au placebo chez le même profil de patients. Plus récemment, l'étude de phase III CHECKMATE 743^{4,5} est venue démontrer, en première ligne, la supériorité en survie globale de l'association nivolumab-ipilimumab à la chimiothérapie de référence par pemetrexed et sel de platine.

L'immunothérapie par nivolumab seul ou associé à l'ipilimumab dans le MPM est un réel succès comme en témoignent les essais randomisés de phase II puis III pré-cités. L'immunothérapie est désormais accessible en routine en traitement de première ligne des MPM non résécables, ou en rattrapage après une chimiothérapie standard par pemetrexed et sel de platine (+/- bevacizumab).

L'association nivolumab + ipilimumab a ainsi été validée en 2021 par la *Food and Drug Administration (FDA)* et l'*European Medicines Agency (EMA)* comme traitement de 1^{ère} ligne pour les MPM de tous sous-types histologiques. Initialement accessible en France dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce (AAP) (ex-autorisation temporaire d'utilisation, ATU), elle l'est désormais en routine depuis le 15 février 2022⁶.

¹ Recommandation de la Commission de la Transparence de la HAS rendue dans le cadre de la procédure de prise en charge dérogatoire prévue aux articles L.162-17-2-1 et r.163-26 et suivants du Code de la sécurité sociale - 21 juillet 2021 :

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/opdivo_yervoy_rtu_reco_autosaisine_has_sem_cteval534.pdf

² Scherpereel A, et al. Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Relapsed Malignant Pleural Mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): A Multicentre, Open-Label, Randomised, Non-Comparative, Phase 2 Trial. *Lancet Oncol* 2019;20:239-53.

³ Fennell DA, et al. CONFIRM trial investigators. Nivolumab versus placebo in patients with relapsed malignant mesothelioma (CONFIRM): a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(11): 1530-1540.

⁴ Baas P, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021; 397(10272): 375-386.

⁵ Peters S, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year outcomes from CheckMate 743. *Ann Oncol*. 2022 Feb 3; S0923-7534(22)00083-7.

⁶ Arrêté du 10 février 2022 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation - OPDIVO/YERVOY mésothéliome pleural (Journal officiel du 15 février 2022 - texte 44)

Le traitement nivolumab +/- ipilimumab est également accessible depuis le 16 février 2022⁷ en France pour les patients atteints d'un MPM en progression après une première ligne de traitement à base de pemetrexed-cisplatine dans le cadre d'une prescription compassionnelle (ex-recommandation temporaire d'utilisation, RTU) ; sans accord préalable de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

A propos du cadre de prescription compassionnelle

Le cadre de prescription compassionnelle est une procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l'article L. 5121-12-1 III du Code de la santé publique, qui permet de sécuriser une prescription d'un médicament non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament est présumé favorable par l'ANSM.

Avant toute prescription d'Opdivo® (Nivolumab) ± Yervoy® (Ipilimumab), l'option de traitement choisie doit être validée par une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) locale ou régionale (ou si besoin nationale), experte dans la prise en charge du mésothéliome pleural malin. Dans ce sens, les professionnels de santé ont la possibilité de solliciter l'avis des RCP expertes du réseau national dédié INCa NETMESO (rassemblant les experts MESOCLIN et MESOPATH) pour la prise en charge de leur patient (www.mesoclin.fr).

Il est impératif que le médecin prescrivait Opdivo® en monothérapie ou en association avec Yervoy® dans le cadre de ce dispositif prenne connaissance des résumés des caractéristiques des produits (RCP) disponibles sur la base de données publique des médicaments : <http://basedonnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

L'enregistrement des données sur la plateforme de l'ANSM n'est pas obligatoire mais est souhaitée par l'ANSM pour un meilleur suivi des prescriptions et des patients.

Attention, en pratique, cette prescription compassionnelle doit être réalisée en respectant le protocole de l'essai IFCT-1501 MAPS-2 pour les posologies d'Opdivo® et de Yervoy®, et non pas celles des mêmes médicaments combinés, utilisés en première ligne du MPM, dans le cadre de l'accès précoce.

En savoir plus sur le Cadre de prescription compassionnelle (CPC) de l'Opdivo® +/- Ipilimumab® pour le traitement des patients atteints d'un MPM en progression publié en août 2021 par l'ANSM :
<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/15/20211015-protocole-cpc-opdivo-yervoy.pdf>

A propos de l'essai IFCT-1501 MAPS-2

L'étude IFCT-1501 MAPS-2 est un essai clinique de phase 2 randomisé, non comparatif, multicentrique, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du nivolumab en monothérapie ou du nivolumab en association avec l'ipilimumab en 2ème ou 3ème ligne de traitement d'un mésothéliome pleural malin non résécable. De mars à août 2016, 125 patients, ayant reçu une

⁷ Arrêté du 9 février 2022 relatif à la prise en charge d'une spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation et pris en application de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale dans sa rédaction en vigueur avant le 1er juillet 2021 (Journal officiel du 16 février 2022)

chimiothérapie en 1ère ligne ou 2ème ligne de traitement, ont pu bénéficier d'une immunothérapie dans 21 centres en France. L'étude IFCT-1501 MAPS-2 a atteint son critère principal d'évaluation en démontrant un taux de contrôle de la maladie à 12 semaines de 44.4% [IC 95%: 31-58 %] pour les patients traités par nivolumab, et de 50 % [37-63 %] pour le groupe traité par nivolumab plus ipilimumab, d'après les évaluations d'un comité indépendant de radiologues thoraciques experts. Le taux de réponse objective était de 19 % [8-29 %] pour le groupe traité par monothérapie et de 28 % [16-40 %] pour les patients en traitement combiné. Avec une durée médiane de suivi de 20,1 mois, la médiane de survie globale était de 11,9 mois dans le groupe traité par nivolumab et de 15,9 mois dans le groupe de traitement combiné.

En savoir plus sur l'étude IFCT-1501 MAPS-2 :
<https://www.ifct.fr/etudes-cliniques/427-ifct-1501>

A propos du Mésothéliome Pleural

Le Mésothéliome Pleural Malin (MPM) est la plus fréquente des tumeurs primitives de la plèvre. Il se caractérise par une multiplication des cellules cancéreuses dans le tissu constituant la plèvre (membrane qui enveloppe les poumons). Plus de 80 % des cas de mésothéliome sont dus à une exposition professionnelle à l'amiante ayant pu survenir plusieurs dizaines d'années avant le développement de la maladie. Dans la majorité des cas, le diagnostic de MPM n'est posé que tardivement, car les manifestations cliniques sont peu spécifiques et ne surviennent qu'à un stade avancé. Le pronostic du mésothéliome pleural est parmi les plus sombres de tous les cancers, le taux de survie relative à 5 ans des patients diagnostiqués entre 1989 et 1997 est de 7 %. Aujourd'hui, en France, le nombre de décès consécutifs à un mésothéliome est de l'ordre d'un millier de cas par an. Il faut s'attendre dans notre pays à observer entre 18 et 25 milliers de décès par mésothéliome d'ici 2050. L'association cisplatine-pemetrexed est aujourd'hui et depuis 2003 le standard thérapeutique de la chimiothérapie des formes avancées et doit être proposée en 1e ligne aux patients de moins de 75 ans, dont l'état général est conservé. L'essai IFCT-0701 MAPS⁸ a également montré un gain de survie chez ces patients en ajoutant le bevacizumab, un traitement anti-angiogénique, à l'association cisplatine-pemetrexed mais le bevacizumab ne dispose d'aucune AMM dans cette indication.

A propos de l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique

Créé en 1999, l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique réunit 500 médecins de disciplines variées, avec pour objectif l'amélioration de la survie et de la qualité de vie des patients atteints d'un cancer thoracique (poumon, plèvre, thymus). L'IFCT est promoteur d'études cliniques et s'appuie sur un réseau national de plus de 300 centres (centres hospitaliers universitaires, centres de lutte contre le cancer, hôpitaux généraux et centres privés), coordonnés par une Unité de Recherche Clinique labellisée par l'Institut National du Cancer (INCa) et soutenue par la Ligue Nationale Contre le Cancer. Financé par diverses sources de crédits publics et industriels, l'IFCT est fortement attaché à la conduite d'études menées en toute transparence et indépendance. *En savoir plus sur l'IFCT :* www.ifct.fr

⁸ Zalcman G, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS) a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 1405-14.

Contacts :

Investigateur Principal :

Pr. Arnaud SCHERPEREEL

Pneumologie et Oncologie Thoracique
Institut Cœur Poumon - CHU de Lille
et Unité INSERM 1189 OncoThAI
Réseau expert INCa Cancers rares
pour le MPM « NETMESO »
Email : arnaud.scherpereel@chru-lille.fr

Co-investigateur Principal :

Pr. Gérard ZALCMAN

Service d'Oncologie Thoracique
CIC INSERM 1425-CLIP2 Paris Nord
Hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP
Institut Universitaire du Cancer Paris. Nord
46, rue Henri Huchard
75877 PARIS Cedex 18
Email : gerard.zalcman@aphp.fr

IFCT

10 rue de la Grange Batelière,
75009 PARIS - FRANCE
Tel : +33 (0)1.56.81.10.45
Email : contact@ifct.fr
www.ifct.fr