



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 JUILLET 2021

*nivolumab*

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

Extension indication

### ► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement, dans le traitement en monothérapie 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.

### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les stratégies thérapeutiques du carcinome de l'œsophage sont définies en fonction du type histologique (épidermoïde/adénocarcinome) et du stade de la tumeur. Chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé, non résécable, et au stade métastatique, le recours à un traitement systémique seul (chimiothérapie palliative) est le traitement de référence.

Les principaux médicaments de chimiothérapie utilisés en association sont le cisplatine, le 5-fluorouracile. D'autres protocoles tel que le protocole FOLFOX associant fluorouracile-oxaliplatine-acide folinique sont parfois utilisés comme option de traitement.

Dans certains adénocarcinomes métastatiques de la jonction œsogastrique (JOG) surexprimant HER 2, un traitement par thérapie ciblée (trastuzumab) peut également être proposé en association à une chimiothérapie.

En dehors du nivolumab (objet de la présente évaluation), aucun autre médicament ne dispose actuellement d'une AMM spécifiquement en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement du carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique, après une première ligne de traitement par chimiothérapie. Cependant, les recommandations européennes de l'ESMO (2016) et les recommandations américaines NCCN (2021) préconisent notamment dans cette situation les taxanes (docetaxel ou paclitaxel) en monothérapie chez les patients éligibles. Les patients en mauvais état général sont pris en charge par des soins de support.

### **Place du médicament**

**Prenant en compte d'une part :**

- la supériorité du nivolumab démontrée versus une monothérapie par taxanes (docetaxel ou paclitaxel) sur la survie globale (critère de jugement principal) dans une étude de phase III, randomisée, ouverte (ATTRACTION-III) avec un gain absolu modeste de 2,5 mois et des courbes de survie qui se croisent (quantité d'effet supplémentaire difficilement interprétable - cf. 07.4 résumé et discussion) ;
- le profil de tolérance plus favorable du nivolumab par rapport aux taxanes (EI grades 3-4 : 38,3% vs 70,7% ; EI graves : 32,5% vs 63,2% ; EI ayant entraîné l'arrêt du traitement : 13,9% vs 15,9%) avec toutefois des EI de grade 5 plus fréquents avec le nivolumab : 3,3% versus 2,4%) ;

**Mais tenant compte d'autre part :**

- des préoccupations liées à la surmortalité observée avec le nivolumab comparé à la chimiothérapie dans les 5 premiers mois après la randomisation dans un contexte où aucun facteur spécifique associé à ces décès précoces n'ait pu être identifié ;
- la transposabilité des résultats aux patients français non assurée (patients originaires d'Asie en majorité [95,7%]) et l'exclusion des patients en mauvais état général (score ECOG  $\geq 2$ ), qui sont pourtant les plus représentés en pratique courante à ce stade de la maladie ;
- l'absence de conclusion possible sur la survie sans progression du fait de l'interruption de la séquence hiérarchique en amont ;
- l'absence de conclusion formelle sur la qualité de vie (critère exploratoire et étude en ouvert) ;

la Commission de la Transparence considère qu'OPDIVO (nivolumab), en monothérapie, n'a, en l'état actuel des données, pas de place dans la stratégie thérapeutique du carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) chez les patients adultes atteints d'un CEO avancé non résécable, récurrent ou métastatique, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.

Motif de l'examen	Extension
Indication concernée	OPDIVO est indiqué <b>en monothérapie</b> dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) avancé non résécable, récurrent ou métastatique, <b>après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.</b>
SMR	<b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	Sans objet.
ISP	OPDIVO (nivolumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Prenant en compte d'une part :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la supériorité du nivolumab démontrée versus une monothérapie par taxanes (docetaxel ou paclitaxel) sur la survie globale (critère de jugement principal) dans une étude de phase III, randomisée, ouverte (ATTRACTION-III) avec un gain absolu modeste de 2,5 mois et des courbes de survie qui se croisent (quantité d'effet supplémentaire difficilement interprétable - cf. 07.4 résumé et discussion) ;</li> <li>- le profil de tolérance plus favorable du nivolumab par rapport aux taxanes (EI grades 3-4 : 38,3% vs 70,7% ; EI graves : 32,5% vs 63,2% ; EI ayant entraîné l'arrêt du traitement : 13,9% vs 15,9%) avec toutefois des EI de grade 5 plus fréquents avec le nivolumab : 3,3% versus 2,4%) ;</li> </ul> <p>Mais tenant compte d'autre part :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des préoccupations liées à la surmortalité observée avec le nivolumab comparé à la chimiothérapie dans les 5 premiers mois après la randomisation dans un contexte où aucun facteur spécifique associé à ces décès précoces n'ait pu être identifié ;</li> <li>- la transposabilité des résultats aux patients français non assurée (patients originaires d'Asie en majorité [95,7%]) et l'exclusion des patients en mauvais état général (score ECOG <math>\geq</math> 2), qui sont pourtant les plus représentés en pratique courante à ce stade de la maladie ;</li> <li>- l'absence de conclusion possible sur la survie sans progression du fait de l'interruption de la séquence hiérarchique en amont ;</li> <li>- l'absence de conclusion formelle sur la qualité de vie (critère exploratoire et étude en ouvert) ;</li> </ul> <p>la Commission de la Transparence considère qu'<b>OPDIVO (nivolumab) en monothérapie n'a, en l'état actuel des données, pas de place dans la stratégie thérapeutique du carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO)</b> chez les patients adultes atteints d'un CEO avancé non résécable, récurrent ou métastatique, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.</p>
Population cible	Sans objet

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit de la demande d'inscription d'OPDIVO (nivolumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication obtenue le 20/11/2021 : « 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 », soit en 2<sup>ème</sup> ligne ou plus.

Le nivolumab est un anticorps monoclonal qui potentialise les réponses des cellules T, incluant les réponses antitumorales, par un blocage de la liaison de PD-1 aux ligands PD-L1 et PD-L2.

Pour rappel, OPDIVO (nivolumab) est déjà indiqué en monothérapie ou en association dans plusieurs cancers tels que le mélanome à un stade avancé, le cancer bronchique de type épidermoïde, le lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire, le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires à un stade avancé, le cancer épidermoïde de la tête et du cou et le carcinome urothélial (cf. paragraphe 02 du présent avis).

## 02 INDICATIONS

---

### « 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 du RCP).

### 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 du RCP).

### 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.

### Carcinome à cellules rénales (CCR)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.

OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable (voir rubrique 5.1)

### Lymphome de Hodgkin classique (LHc)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.

### Cancer épidermoïde de la tête et du cou (SCCHN)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (voir rubrique 5.1).

### Carcinome urothélial

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

### Carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO)

**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. »**

## 03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

### OPDIVO en monothérapie

La dose recommandée d'OPDIVO est **soit de 240 mg de nivolumab toutes les 2 semaines, soit de 480 mg toutes les 4 semaines** (voir rubrique 5.1 du RCP) en fonction de l'indication, comme présenté dans le Tableau 1.

**Tableau 1. Dose recommandée et temps de perfusion pour l'administration intraveineuse de nivolumab en monothérapie**

Indication*	Dose recommandée et temps de perfusion
Mélanome (avancé ou traitement adjuvant) Carcinome à cellules rénales	240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes
Cancer bronchique non à petites cellules Lymphome de Hodgkin classique Cancer épidermoïde de la tête et du cou Carcinome urothélial <b>Carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO)</b>	<b>240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes</b>

\*Conformément à l'indication en monothérapie en rubrique 4.1 du RCP.

### Durée du traitement

Le traitement par OPDIVO, que ce soit en monothérapie ou en association à l'ipilimumab, doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement (et jusqu'à la durée maximale du traitement si celle-ci est spécifiée pour l'indication). »

## 04 BESOIN MEDICAL

Le cancer de l'œsophage est le troisième cancer digestif en France (après le cancer colorectal et le cancer gastrique) avec une incidence d'environ 5 450 nouveaux cas en 2018<sup>1</sup>.

On distingue deux sous-types histologiques principaux du cancer de l'œsophage :

- le carcinome épidermoïde (majoritaire) et,
- l'adénocarcinome.

En 2018, 3 224 cas<sup>1</sup> atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) ont été nouvellement diagnostiqués en France, soit environ 60% de l'ensemble des cancers de l'œsophage. Le CEO est le plus souvent localisé au niveau du tiers moyen de l'œsophage et ses principaux facteurs de risques sont la consommation d'alcool et le tabac. Son incidence est en baisse (divisée par trois en France entre 1990 et 2018) tandis que l'incidence de l'adénocarcinome, surtout liée au reflux gastro-oesophagien et l'obésité a augmenté sur la même période.

La majorité des patients est diagnostiquée à un stade avancé. Ce cancer est de mauvais pronostic, il engage le pronostic vital des patients à court terme : la survie médiane à 5 ans est de 14% en France<sup>1,2</sup>.

Le CEO est le plus souvent asymptomatique aux stades précoces. Lors des stades plus avancés, les symptômes restent peu spécifiques. Les symptômes les plus fréquemment observés sont : la dysphagie, la perte de poids, l'odynophagie, la dyspepsie, les douleurs thoraciques ou les signes de saignements gastro-intestinaux.

Les stratégies thérapeutiques sont définies en fonction du type histologique (épidermoïde/adénocarcinome) et du stade de la tumeur. Chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé, non résécable, et au stade métastatique, le recours à un traitement systémique seul (chimiothérapie palliative) est le traitement de référence.

Les principaux médicaments de chimiothérapie utilisés en association sont le cisplatine, le 5-fluorouracile<sup>3,4</sup>. D'autres protocoles tel que FOLFOX associant fluorouracile-oxaliplatine-acide folinique sont parfois utilisés comme option de traitement<sup>5</sup>.

Après échec d'une première ligne de traitement par chimiothérapie, un traitement systémique notamment par une monothérapie par taxane (hors AMM) est mis en route chez les patients éligibles tel que préconisé par les recommandations européennes de l'ESMO<sup>6</sup> ou américaines du NCCN<sup>4</sup>. Les autres patients en mauvais état général sont pris en charge par des soins de support.

**Le besoin médical est actuellement partiellement couvert. Néanmoins, il existe un besoin de disposer de traitements qui améliorent la survie globale et la qualité de vie de ces patients.**

<sup>1</sup> Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019.

<sup>2</sup> Cariou M, Robaszkiewicz M, Bouvier A-M, Bouvier V, Lecoffre C, Lafay L et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 – Oesophage. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer, septembre 2020,

<sup>3</sup> Guide ALD médecin, Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, Cancer de l'oesophage, HAS-INCa, septembre 2011

<sup>4</sup> NCCN guidelines. Esophageal and Esophagogastric Junction cancers. version 2.2021.

<sup>5</sup> Thesaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). SNFGE. Cancer de l'œsophage. (Mise à jour du 23/09/2006).

<sup>6</sup> Lordick F, Mariette C, Haustermans K, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27(suppl\_5): v50-v57.

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) d'OPDIVO (nivolumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine (indication de l'AMM).

### 05.1 Médicaments

A ce jour, aucun médicament ne dispose d'une AMM spécifiquement en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement du carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique. Cependant, les recommandations européennes de l'ESMO (2016)<sup>7</sup> et les recommandations américaines NCCN (2021)<sup>8</sup> préconisent notamment dans cette situation les taxanes (docetaxel ou paclitaxel) en monothérapie chez les patients éligibles. Les patients en mauvais état général sont pris en charge par des soins de support.

A noter que le laboratoire MSD a retiré en Europe, une demande d'AMM en cours d'instruction<sup>9</sup>, par l'EMA pour KEYTRUDA (pembrolizumab) dans l'indication : "KEYTRUDA as monotherapy for the treatment of recurrent locally advanced or metastatic oesophageal cancer in adults whose tumours express PD-L1 with CPS  $\geq$ 10 and who have received prior systemic therapy."<sup>10</sup>

### 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Soins de support.

#### Conclusion

**Les comparateurs médicamenteux cliniquement pertinents d'OPDIVO (nivolumab) dans l'indication évaluée sont notamment les taxanes (docétaxel et paclitaxel) en monothérapie utilisés hors AMM et recommandés<sup>7,8</sup> ainsi que les soins de support uniquement pour les patients en mauvais état général.**

---

<sup>7</sup> Lordick F, on behalf of the EGC, Mariette C, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27(suppl\_5):v50-v57

<sup>8</sup> NCCN clinical Practice guidelines in oncology. Esophageal and esophagogastric junction cancers. Version 2.2021.

<sup>9</sup> EMA. KEYTRUDA: Withdrawal assessment report. EMA/CHMP/128687/2020.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-keytruda-ii-72\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-keytruda-ii-72_en.pdf)

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM aux Etats-Unis

Indication de l'AMM (FDA): patients with unresectable advanced, recurrent or metastatic esophageal squamous cell carcinoma after prior fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy.

### ► Prise en charge dans l'Union Européenne

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date de dépôt de sa demande :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	-
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	En cours	-
Belgique	Oui	AMM
Espagne	Demande non encore soumise	-
Italie	Demande non encore soumise	-

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'OPDIVO (nivolumab) en monothérapie dans le traitement de 2ème ligne du carcinome épidermoïde de l'œsophage repose sur les résultats d'une étude de phase III (ATTRACTION-III) de supériorité, randomisée, ouverte, versus une chimiothérapie à base de taxanes (docétaxel ou paclitaxel) en monothérapie. Cette étude a été réalisée chez 419 patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé, récidivants ou intolérants, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.

A noter que le laboratoire a également fourni une étude de phase II (ATTRACTION I), non comparative. Compte-tenu de son schéma non-comparatif, cette étude n'étant pas en mesure d'apporter plus d'information que l'étude de phase III précédemment citée, elle ne sera pas présentée. En outre, les patients inclus étaient réfractaires ou intolérants aux chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, sels de platine ou taxanes (les taxanes n'entrent pas dans le champ de l'indication de l'AMM) et ont reçu la dose de 3 mg/kg de nivolumab toutes les deux semaines en cycles de 6 semaines (posologie hors AMM).

### 07.1 Efficacité

#### 7.1.1 Etude ATTRACTION-III

<b>Référence</b>	<b>ONO-4538 Phase III Study, a multicenter, randomized, open-label study in patients with esophageal cancer refractory or intolerant to combination therapy with fluoropyrimidine- and platinum-based drugs<sup>11</sup></b>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT02569242
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Comparer l'efficacité et la tolérance du nivolumab par rapport aux taxanes en monothérapie (docétaxel ou paclitaxel) chez des patients atteints d'un cancer de l'œsophage réfractaires ou intolérants à l'association fluoropyrimidine + sels de platine.
<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, comparant l'efficacité et la tolérance du nivolumab <i>versus</i> une chimiothérapie à base de taxanes en monothérapie (docétaxel ou paclitaxel). La randomisation a été stratifiée selon la localisation géographique (le Japon vs. le reste du monde), le nombre d'organes avec des métastases ( $\leq 1$ vs. $\geq 2$ ) et l'expression tumorale de PD-L1 ( $\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ ou indéterminé).
<b>Date et durée de l'étude</b>	Dates de recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus - dernier patient inclus) : 14/12/2015-NR* Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 12/11/2018 Date d'extraction de base pour l'analyse de suivi : 25/05/2020 (CSR non disponible). Etude conduite dans 90 centres dans 8 pays : Allemagne, Corée, Danemark, Etats-Unis, Italie, Japon, Royaume-Uni et Taïwan.  NR* : non rapporté
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- patients de <math>\geq 20</math> ans ;</li><li>- cancer de l'œsophage dont la lésion principale de l'œsophage (ou la lésion principale avant résection lorsque celle-ci a été réséquée) répond aux critères suivants :<ul style="list-style-type: none"><li>▪ patients atteints d'une lésion principale localisée au niveau de l'œsophage cervical ou thoracique (région thoracique supérieure, moyenne ou inférieure ; incluant la jonction gastro-œsophagienne),</li></ul></li></ul>

<sup>11</sup> Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin, Cy et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase III trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1506–17.

- patients ayant une lésion principale d'histologie épidermoïde ou adénoquameuse<sup>12</sup> (le diagnostic pathologique des lésions secondaires au niveau de l'œsophage n'était pas obligatoire).
- Patients réfractaires ou intolérants à l'association fluoropyrimidine + sels de platine, ayant reçu une ligne de traitement antérieur pour la prise en charge du cancer de l'œsophage, et non éligible à une résection complète. Le terme « réfractaire » était défini comme suit, et une thérapie répondant aux critères définis ci-dessous est considérée comme 1 ligne de traitement :
  - Patients dont la progression ou la récurrence de la maladie a été confirmée par imagerie pendant leur traitement initial par chimiothérapie (incluant la chimio-radiothérapie) ou dans les 8 semaines suivant la dernière dose de ce traitement.
  - Patients ayant subi une résection complète (résection R0 confirmée) accompagnée d'une chimiothérapie, incluant un traitement néoadjuvant/adjuvant ou une chimio-radiothérapie (notamment chimio-radiothérapie suivie d'une chirurgie de rattrapage), et dont la récurrence a été confirmée par imagerie dans les 24 semaines suivant la dernière dose de chimiothérapie.
  - Si une réponse complète (2 réponses complètes confirmées par imagerie à 4 semaines d'intervalle ou plus) a été obtenue avec la chimiothérapie initiale (incluant la chimio-radiothérapie), les patients pour lesquels une récurrence a été confirmée par imagerie pendant cette même chimiothérapie initiale ou dans les 24 semaines suivant la dernière dose de celle-ci ont été considérés comme réfractaires.
- Au moins une lésion mesurable ou non-mesurable selon les critères RECIST v1.1, confirmée par imagerie dans les 28 jours précédant la randomisation et répondant aux critères suivants :
  - Tumeur primitive œsophagienne considérée comme une lésion non mesurable,
  - Patients ayant uniquement des lésions précédemment traitées par irradiation, la lésion considérée devait avoir présenté une aggravation confirmée par imagerie après la radiothérapie,
  - Patients ayant uniquement un épanchement péricardique/pleural ou une ascite, la lésion considérée devait être maligne, ceci étant confirmé par cytologie.
- **Score de performance ECOG de 0-1 ;**
- Espérance de vie d'au moins 3 mois et disponibilité d'un échantillon tumoral afin de tester l'expression de PD-L1 au cours de la période de sélection ;
- Critères biologiques tels que prédéfinis dans le protocole

#### Principaux critères de non inclusion

- Infiltration tumorale au niveau des organes adjacents à l'œsophage (e.g. aorte ou voies respiratoires). Les patients étaient exclus s'ils recevaient un stent au niveau de l'œsophage ou des voies respiratoires ;
- Plusieurs tumeurs primaires (à l'exception des tumeurs suivantes si elles ont été complètement réséquées : carcinomes basocellulaires, carcinomes épidermoïdes de stade I, carcinomes *in situ*, carcinomes intra-muqueux, cancers superficiels de la vessie, ou tout autre cancer n'ayant pas récidivé au cours des 5 dernières années) ;
- Maladie auto-immune active ou antécédent de maladie auto-immune chronique récidivante ;
- Métastases cérébrales ou méningées symptomatiques ou nécessitant un traitement ;
- Affection nécessitant un traitement systémique par corticoïde ou un autre traitement immunosuppresseur au cours des 28 jours précédant l'administration du traitement (sauf exceptions mentionnées dans le protocole).

<sup>12</sup> Le carcinome adénoquameux était défini comme une tumeur maligne rare de l'œsophage contenant des éléments coexistants de carcinome épidermoïde infiltrant (SCC) et d'adénocarcinome (AC)

<p><b>Schéma de l'étude</b></p>	<p>Q1W = Toutes les semaines, Q2W = Toutes les 2 semaines, Q3W = Toutes les 3 semaines. L'évaluation de la tumeur a été réalisée toutes les 6 semaines pendant 1 an puis toutes les 12 semaines. La survie était évaluée en continu tant que le patient recevait le traitement à l'étude, puis toutes les 6-8 semaines après l'arrêt du traitement.</p>
<p><b>Traitements étudiés</b></p>	<p>Les 419 patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe nivolumab (n=210) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nivolumab 240 mg, en perfusion IV de 30 minutes, toutes les 2 semaines.</li> </ul> <p><u>Groupe Taxanes (n=209) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV d'au moins 60 minutes toutes les 3 semaines. OU</li> <li>- paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup>, en perfusion IV de 60 minutes, toutes les semaines pendant les 6 premières semaines d'un cycle de 8 semaines.</li> </ul> <p>Le traitement par nivolumab ou taxanes était poursuivi jusqu'à progression de la maladie évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1, ou toxicité inacceptable. Cependant, les patients du groupe nivolumab étaient autorisés à continuer le traitement après progression rapportée par l'investigateur si les critères suivants, établis dans le protocole, étaient respectés : bénéfice clinique selon l'investigateur sans progression rapide de la maladie, tolérance du traitement, score ECOG stable, le traitement après progression ne repousse pas une intervention imminente nécessaire pour prévenir des complications graves liées à la progression de la maladie, et consentement du patient.</p> <p><u>Traitements concomitants</u> : au cours de l'étude, les patients ne devaient pas recevoir de médicament immunosuppresseurs ou de corticoïdes systémiques, ainsi que tout autre anticancéreux, traitement chirurgical pour les tumeurs malignes, (chimio-) radiothérapie, bisphosphonates ou inhibiteurs RANK-L, transplantation et autres médicaments non autorisés par l'investigateur, sauf en cas de nécessité médicale absolue. Chez les patients du groupe taxanes, le disulfiram, le cyanamide, le carmofur ainsi que le chlorhydrate de procarbazine étaient également interdits.</p>
<p><b>Critère de jugement principal</b></p>	<p><u>Survie globale (SG)</u> définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues). La survie était évaluée en continu tant que le patient recevait le traitement à l'étude, puis toutes les 6-8 semaines après l'arrêt du traitement (Population ITT),</p>
<p><b>Critères de jugement secondaires</b></p>	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés – Population ITT</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Taux de réponse objective</b>, évalué par l'investigateur, défini comme la proportion de patients obtenant une réponse complète ou partielle au cours du traitement ;</li> <li>2. <b>Survie sans progression (SSP)</b> évaluée par l'investigateur, définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'une progression de la maladie selon les critères RECIST v1.1 ou du décès du patient (toutes causes confondues) ;</li> </ol> <p>Autres critères de jugement secondaires exploratoires :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de contrôle de la maladie défini comme la proportion de patients obtenant une réponse complète ou partielle ou ayant une maladie stable au cours du traitement ;</li> <li>- Durée de la réponse, définie comme le délai entre la date d'obtention de la 1<sup>ère</sup> réponse confirmée et la date d'observation par l'investigateur d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues) ;</li> <li>- Délai avant l'obtention d'une réponse objective, défini par le délai entre la date de randomisation et la date de 1<sup>ère</sup> réponse confirmée par l'investigateur ;</li> <li>- Meilleure réponse objective, définie comme une réponse complète confirmée, une réponse partielle confirmée, une maladie stable ou une progression de la maladie ;</li> <li>- Variation de la taille tumorale par rapport à l'inclusion, évaluée selon les critères RECIST v1.1.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Le nombre de sujets nécessaire a été calculé pour démontrer la supériorité sur le critère de jugement principal de SG, avec un alpha bilatéral de 0,05. Il a été fait l'hypothèse d'une distribution exponentielle de la SG dans le groupe taxanes (SG médiane de 7,2 mois<sup>13,14,15,16</sup>) et d'un taux de survie à long terme de 5,0%<sup>14,17</sup> dans le groupe nivolumab.</p> <p>Sur la base de ces hypothèses, il était prévu d'inclure environ 390 patients. La démonstration de la supériorité du nivolumab par rapport aux taxanes nécessitait l'observation de 331 décès, l'étude disposant alors d'une puissance de 90% pour détecter un HR moyen de 0,70 avec un alpha bilatéral de 0,05. Ce HR a été déterminé en supposant un HR de 1 au cours des 3 premiers mois puis de 0,65 pour le reste du suivi.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Analyse des critères de jugement</u></p> <p>Pour le critère de jugement principal, la comparaison entre les groupes sur le critère de jugement principal (SG) a été réalisée en utilisant un test de log rank bilatéral stratifié selon les facteurs de stratification à la randomisation.</p> <p>La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour tracer les courbes de SG et le <i>Hazard Ratio</i> (HR) et son intervalle de confiance (IC) à 95% ont été estimés en utilisant un modèle de Cox stratifié.</p> <p><i>Initialement une analyse intermédiaire était prévue au protocole pour l'analyse de la survie globale qui a été supprimée (amendement au protocole n°9).</i></p> <p>Pour les critères secondaires hiérarchisés, le taux de réponse objective et son intervalle de confiance à 95% ont été calculés à l'aide d'une méthode de Clopper-Pearson. L'Odd Ratio (OR) et son intervalle de confiance à 95% pour la comparaison entre les groupes ont été estimés à l'aide d'une méthode de Cochran-Mantel-Haenszel stratifiée</p> <p>La survie sans progression (SSP) a été analysée de la même façon que la survie globale. Pour l'analyse de la SSP, les patients ont été censurés : à la date de la dernière évaluation de la tumeur s'ils n'avaient pas progressé ou n'étaient pas décédés, à la date de randomisation s'ils n'avaient aucune évaluation disponible de la tumeur après l'instauration du traitement et n'étaient pas décédés, en cas d'instauration d'un autre traitement systémique avant progression ou décès, les patients étaient censurés à la date de la dernière évaluation de la tumeur survenue avant cette instauration.</p>

<sup>13</sup> Shirakawa T, Kato K, Nagashima K, Nishikawa A, Sawada R, Takahashi N, et al. A retrospective study of docetaxel or paclitaxel in patients with advanced or recurrent esophageal squamous cell carcinoma who previously received fluoropyrimidine-and platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;74(6):1207-15

<sup>14</sup> Kudo T, Hamamoto Y, Kato K, Ura T, Kojima T, Tsushima T, et al. Nivolumab treatment for oesophageal squamous-cell carcinoma: an open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):631-9

<sup>15</sup> Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, Boku N, Chin K, Hyodo I, et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol.* 2004;15(6):955-9

<sup>16</sup> Kato K, Tahara M, Hironaka S, Muro K, Takiuchi H, Hamamoto Y, et al. A phase II study of paclitaxel by weekly 1-h infusion for advanced or recurrent esophageal cancer in patients who had previously received platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;67(6):1265-72.

<sup>17</sup> Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1856-67.

#### Séquence hiérarchique pour les critères secondaires :

L'analyse des critères de taux de réponse et de SSP a été hiérarchisée afin de maintenir le risque  $\alpha$  global à 0,05. Les deux critères de jugement ont été testés dans l'ordre suivant :

1. Le taux de réponse objective.
2. La survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST version 1.1

#### Population d'analyse

Les analyses d'efficacité pour les critères de jugement de SG et SSP ont été menées sur la population ITT, définie comme l'ensemble des patients randomisés.

Les analyses d'efficacité pour les critères de jugement secondaires tels que le taux de réponse objective, le contrôle de la maladie, la durée de réponse, ont été menées sur la population RES (Response Evaluable Set), incluant les patients de la population ITT répondant à l'ensemble des critères suivants :

- Patients sans « non-conformité » aux bonnes pratiques cliniques, définis par une randomisation sur la base de documents non examinés par un comité d'éthique indépendant ou un Comité de revue institutionnel, ou randomisation dans un établissement médical où aucun contrat d'étude n'avait été signé ou encore consentement éclairé non recueilli de manière appropriée,
- Patients dont la mesure de la lésion cible a été réalisée à l'inclusion.

Les analyses de tolérance ont été conduites sur la population SAF (Safety Set), définie comme l'ensemble des patients ayant reçu au moins une fois le traitement.

#### Principaux amendements au protocole

Les principales modifications de protocole ont été les suivantes :

- 26/10/2015 (protocole 03) : Mise à jour des critères d'arrêt de l'étude ;
- 12/07/2017 (protocole révisé 08) : Modification du nombre d'événements requis et du seuil de significativité pour les analyses intermédiaire et finale de l'étude conduisant à un ajustement de la taille de l'échantillon ;
- 07/11/2017 (protocole révisé 09) : Modification du seuil de significativité pour l'analyse finale de l'étude **suite à l'annulation de l'analyse intermédiaire.**

## **Résultats :**

### **Effectifs**

Au total, 419 patients ont été randomisés dans l'étude pour recevoir (1 :1) :

#### Groupe nivolumab (n=210) :

- nivolumab 240 mg, en perfusion IV de 30 minutes, toutes les 2 semaines.

#### Groupe Taxanes (n=209) :

- selon le choix de l'investigateur : docétaxel (n=65) 75 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV d'au moins 60 minutes, toutes les 3 semaines ou du paclitaxel (n=144) 100 mg/m<sup>2</sup>, en perfusion IV de 60 minutes, administré toutes les semaines pendant les 6 premières semaines d'un cycle de 8 semaines (Hors AMM).

A noter qu'il a été rapporté que 31 patients ont fait l'objet d'une non-conformité aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) au cours de la réalisation de l'étude. Une analyse supplémentaire (n=338) a été demandée par les autorités sanitaires excluant les 31 patients concernés (issus de 6 centres de Taiwan). Cette analyse supplémentaire datée du 25 juin 2019 en ITT modifiée n'a pas été détaillée<sup>18</sup>.

### **Principales caractéristiques des patients à l'inclusion**

Les patients inclus dans l'étude ATTRACTION-3 étaient majoritairement de type asiatique (95,7% dans les groupes de traitement) et principalement des hommes (85,2% dans le groupe nivolumab et 88,5% dans le groupe taxanes). L'âge médian était respectivement de 64,0 ans dans le groupe nivolumab et 67,0 ans dans le groupe taxanes, avec 53,3% des patients âgés < 65 ans dans le groupe nivolumab et 40,7% dans le groupe taxanes (32,3% dans le groupe docetaxel et 44,4% dans

le groupe paclitaxel). L'ancienneté de la maladie était inférieure à 12 mois dans la majorité des cas (83,3%) et plus de 80% des patients avaient une maladie au stade métastatique (stade IV), récidivante pour 40,3% à 49,0% des patients selon les groupes. Tous les patients étaient en bon état général avec un score ECOG de 0 (48,1% à 58,5% selon les groupes) ou de 1 (41,5% à 52,1% selon les groupes).

La majorité de ces patients étaient d'anciens fumeurs (75,7% dans le groupe nivolumab et 70,3% dans le groupe taxanes) ou consommateurs d'alcool (64,3% dans le groupe nivolumab et 70,3% dans le groupe taxanes). Concernant les traitements antérieurs, environ la moitié des patients avaient subi une intervention chirurgicale et environ 70% de la radiothérapie. Tous les patients avaient reçu un traitement systémique antérieur (à l'exception d'un patient), avec une chimiothérapie à base de platine et/ou fluoropyrimidine. Les produits les plus utilisés ont été : le 5-fluorouracil (96,7% dans le groupe nivolumab et 96,2% dans le groupe taxanes) et le cisplatine (88,1% dans le groupe nivolumab et 90,4% dans le groupe taxanes). Le nombre médian de lignes d'anticancéreux systémiques antérieurs était de 1,0 tant pour le nivolumab que pour le groupe contrôle. Dans le groupe nivolumab, 138 (65,7%), 53 (25,2%) et 19 (9,0%) patients avaient reçu respectivement 1, 2 et  $\geq 3$  lignes thérapeutiques antérieurs. Dans le groupe contrôle, 141 (67,5%), 57 (27,3%) et 11 (5,3%) patients avaient reçu 1, 2 et  $\geq 3$  lignes antérieurs, respectivement.

Au total, la proportion de patients avec un taux de PD-L1 < 1% ou indéterminé a été de 53,4% (103 patients) dans le groupe nivolumab et 52,8% dans le groupe contrôle (la proportion avec PD-L1  $\geq 1\%$  a été 46,6% dans le groupe nivolumab et 47,2% dans le groupe contrôle).

**Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ATTRACTION-3**

	Nivolumab N=210	Taxanes		Total N=209
		Docétaxel N=65	Paclitaxel N=144	
<b>Age, années</b>				
Médian (Min-Max)	64,0 (37-82)	67,0 (48-81)	67,0 (33-87)	67,0 (33-87)
< 65 ans, n (%)	112 (53,3)	21 (32,3)	64 (44,4)	85 (40,7)
$\geq 65$ ans - < 75 ans, n (%)	84 (40,0)	37 (56,9)	59 (41,0)	96 (45,9)
$\geq 75$ ans, n (%)	14 (6,7)	7 (10,8)	21 (14,6)	28 (13,4)
<b>Sexe, n (%)</b>				
Hommes	179 (85,2)	56 (86,2)	129 (89,6)	185 (88,5)
Femmes	31 (14,8)	9 (13,8)	15 (10,4)	24 (11,5)
<b>Type, n (%)</b>				
Asiatique	201 (95,7)	61 (93,8)	139 (96,5)	200 (95,7)
Autre	9 (4,3)	4 (6,2)	5 (3,5)	9 (4,3)
<b>Ancienneté de la maladie, n (%)</b>				
Médiane (Min-Max)	6,3 (0,1-150,2)	5,36 (0,7-23,1)	5,78 (0,1-38,7)	5,65 (0,1-38,7)
$\leq 12$ mois	170 (81,0)	60 (92,3)	114 (79,2)	174 (83,3)
>12-24 mois	29 (13,8)	5 (7,7)	26 (18,1)	31 (14,8)
>24 mois	11 (5,2)	0	4 (2,8)	4 (1,9)
<b>Stade de la maladie, n (%)</b>				
0	0	0	0	0
IA	0	0	0	0
IB	0	0	0	0
IIA	1 (0,9)	1 (2,9)	2 (2,3)	3 (2,5)
IIB	0	0	0	0
IIIA	4 (3,7)	3 (8,8)	2 (2,3)	5 (4,2)
IIIB	1 (0,9)	0	1 (1,2)	1 (0,8)
IIIC	2 (1,9)	1 (2,9)	3 (3,5)	4 (3,3)
IV	94 (87,9)	27 (79,4)	73 (84,9)	100 (83,3)
Inconnu	5 (4,7)	2 (5,9)	5 (5,8)	7 (5,8)
<b>Récidive, n (%)</b>				
Non	107 (51,0)	34 (52,3)	86 (59,7)	120 (57,4)
Oui	103 (49,0)	31 (47,7)	58 (40,3)	89 (42,6)
<b>Score de performance ECOG, n (%)</b>				
0	101 (48,1)	38 (58,5)	69 (47,9)	107 (51,2)
1	109 (51,9)	27 (41,5)	75 (52,1)	102 (48,8)

<b>Histologie de la tumeur, n (%)</b>				
Epidermoïde	210 (100)	65 (100)	144 (100)	209 (100)
Adénosquameux	0	0	0	0
<b>Localisation de la tumeur principale, n (%)</b>				
Œsophage cervicale	5 (2,4)	3 (4,6)	4 (2,8)	7 (3,3)
Œsophage thoracique	84 (40,0)	30 (46,2)	63 (43,8)	93 (44,5)
Œsophage cervicale et thoracique	3 (1,4)	1 (1,5)	6 (4,2)	7 (3,3)
Inconnue	118 (56,2)	31 (47,7)	71 (49,3)	102 (48,8)
<b>Principales localisations des métastases, n (%)</b>				
Ganglions lymphatiques	159 (75,7)	51 (78,5)	112 (77,8)	163 (78,0)
Foie	57 (27,1)	18 (27,7)	36 (25,0)	54 (25,8)
Poumons	98 (46,7)	28 (43,1)	64 (44,4)	92 (44,0)
Tissus pleuraux	22 (10,5)	5 (7,7)	8 (5,6)	13 (6,2)
Os	23 (11,0)	8 (12,3)	17 (11,8)	25 (12,0)
<b>Statut PD-L1, n (%)</b>				
≥1%	101 (48,1)	34 (52,3)	67 (46,5)	101 (48,3)
<1% ou indéterminée	109 (51,9)	31 (47,7)	77 (53,7)	108 (51,7)
<b>Consommation d'alcool, n (%)</b>				
Jamais	15 (7,1)	8 (12,3)	14 (9,7)	22 (10,5)
Passée	135 (64,3)	44 (67,7)	103 (71,5)	147 (70,3)
Actuelle	60 (28,6)	13 (20,0)	27 (18,8)	40 (19,1)
<b>Statut tabagique, n (%)</b>				
Jamais	30 (14,3)	7 (10,8)	25 (17,4)	32 (15,3)
Passée	159 (75,7)	48 (73,8)	99 (68,8)	147 (70,3)
Actuelle	21 (10,0)	10 (15,4)	20 (13,9)	30 (14,4)
<b>Antécédents de traitements pharmacologiques, n (%)</b>				
Non	0	0	1 (0,7)	1 (0,5)
Oui	210 (100)	65 (100)	143 (99,3)	208 (99,5)
<b>Antécédents de traitements non pharmacologiques, n (%)</b>				
Toute chirurgie pour le cancer	111 (52,9)	29 (44,6)	65 (45,1)	94 (45,0)
Toute radiothérapie pour le cancer	153 (72,9)	46 (70,8)	96 (66,7)	142 (67,9)

### Critères de jugement principal : survie globale, population ITT

A la date de l'analyse principale de la survie globale (cut-off du 12 novembre 2018), un total de 333 décès a été observé (390 événements prévus) avec 160 événements dans le groupe nivolumab (76,2%) et 173 événements dans le groupe taxanes (82,8%).

La médiane de survie globale a été de 10,91 mois (IC<sub>95%</sub> [9,23-13,34]) dans le groupe nivolumab *versus* 8,38 mois (IC<sub>95%</sub> [7,20- 9,86]) dans le groupe taxanes, soit un gain en valeur absolue de 2,5 mois en faveur du groupe nivolumab, HR= 0,77, IC<sub>95%</sub>[0,62 ; 0,96] ; p=0,0189 (inférieur au p<0,05 préspecifié)

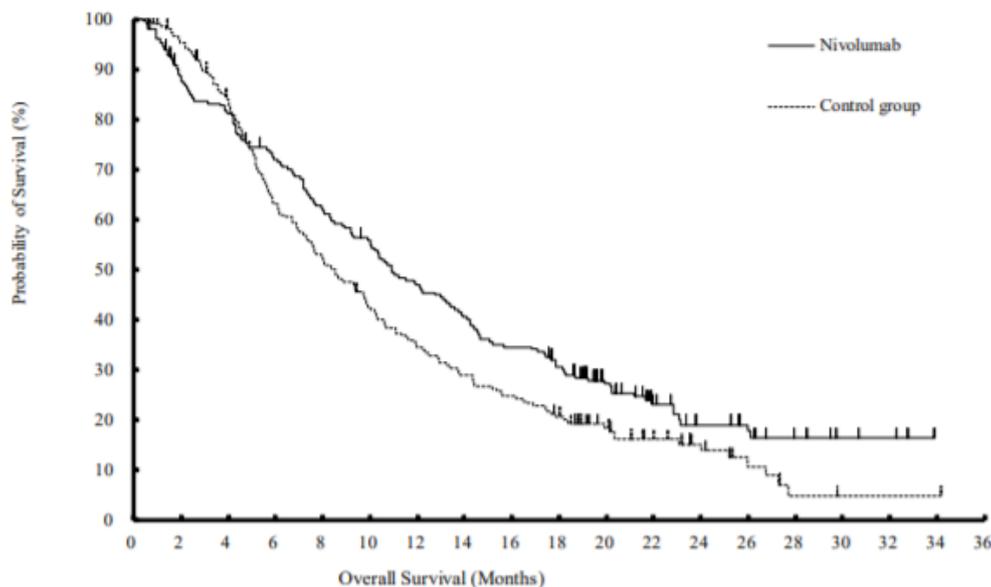
A noter que les courbes de survie globale se croisent dans les 5 premiers mois après la randomisation (cf. figure 1).

**Tableau 1 : Résultats sur le critère principal de survie globale - Étude ATTRACTION-3**

	<b>Nivolumab</b>	<b>Taxanes</b>
N	210	209
Nombre de décès, n (%)	160 (76,2)	173 (82,8)
HR	0,77	
[IC <sub>95%</sub> ]	[0,62 ; 0,96]	
P	0,0189	
Taux de survie à : % [IC <sub>95%</sub> ]		
6 mois	71,9 [65,3 ; 77,5]	63,0 [55,9 ; 69,2]
12 mois	46,9 [39,9 ; 53,5]	34,4 [27,8 ; 40,9]
24 mois	19,1 [13,3 ; 25,6]	15,1 [10,3 ; 20,9]
30 mois	16,3 [10,6 ; 23,2]	4,8 [1,2 ; 12,1]
Médiane de survie globale (mois)	10,9	8,38
[IC <sub>95%</sub> ]	[9,2 ; 13,3]	[7,20 ; 9,86]

Nombre de patients censurés	50 (23,8)	36 (17,2)
En cours de suivi	46 (21,9)	31 (14,8)
Arrêts prématurés	4 (1,9)	5 (2,4)

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier sur le critère principal de survie globale - Étude ATTRACTION-3



Analysis Set : ITT

At risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Nivolumab	210	182	167	147	126	111	95	82	70	60	43	25	17	13	7	4	3	0	0
Control group	209	196	169	126	105	84	68	57	49	40	27	17	12	6	2	1	1	1	0

Des analyses *post hoc*<sup>19</sup> et donc purement exploratoires ont été conduites afin de donner un complément d'information sur les décès précoces. L'analyse de l'évolution des risques dans le temps a suggéré un risque de décès supérieur dans le groupe nivolumab par rapport au groupe contrôle sur l'intervalle 0-2 mois (HR : 2,48) et sur l'intervalle entre 2-3 mois (HR : 1,02) puis diminué (HR < 1) sur les intervalles au-delà de 3 mois. Ceci reflète un nombre de décès numériquement plus élevé dans le groupe nivolumab que dans le groupe comparateur dans les premiers mois de traitement. Il a été ainsi rapporté 32 décès dans le groupe nivolumab et 15 décès dans le groupe taxanes durant cette période, dont la principale cause a été la maladie initiale (cancer de l'œsophage) pour respectivement 20/32 et 10/15 décès. Deux décès dans chaque groupe ont été considérés comme liés à la toxicité du produit. Dix décès dans le groupe nivolumab et 3 dans le groupe taxanes ont été classés comme ayant une « autres causes ».

#### Analyses prévues en sous-groupes sur le critère principal

Des analyses exploratoires en sous-groupes en fonction de l'expression de PD-L1 (facteur de stratification) ont été réalisées (Cf. Annexe), notamment chez les patients avec un seuil inférieur à 1 ou indéterminé et supérieur ou égal à 1. Elles ont suggéré des résultats similaires à ceux de la population totale (HR < 1) et une analyse d'interaction sur la survie globale (avec un seuil à 1%) n'a pas rapporté d'interaction (p=NS).

Sur les 419 patients, 48% présentaient une expression tumorale de PD-L1 ≥ 1% et les 52% de patients restant présentaient une expression tumorale de PD-L1 < 1%.

Dans le sous-groupe de patients avec une tumeur PD-L1 positive, il a été suggéré des médianes de survie de respectivement 10,9 et 8,1 mois pour les bras nivolumab et chimiothérapie à base de taxanes au choix de l'investigateur. Dans le sous-groupe de patients atteints de cancer épidermoïde

<sup>19</sup> EPAR relatif à OPDIVO. Procédure No. EMEA/H/C/003985/II/0080

avec une tumeur PD-L1 négative (<1%), il a été suggéré des médianes de survie de respectivement 10,9 et 9,3 mois pour les bras nivolumab et chimiothérapie à base de taxanes au choix de l'investigateur.

#### Analyse exploratoire post hoc sur le critère principal (exclusion de 31 patients non en conformité aux bonnes pratiques cliniques)<sup>20</sup>

A titre informatif, à la date de l'analyse principale, cette analyse post hoc suggère une médiane de survie globale de 11,7 mois (IC<sub>95%</sub> [9,99-13,73]) dans le groupe nivolumab *versus* 8,38 mois (IC<sub>95%</sub> [7,20, 9.89]), HR= 0,79, IC<sub>95%</sub> [0,63 ; **0,99**] ; p= 0,0381.

### **Critères de jugement secondaires évalués par l'investigateur avec gestion de la multiplicité des analyses (procédure hiérarchisée)**

#### **1-Taux de réponse objective évaluée par l'investigateur (population RES)**

Sur le critère du taux de réponse objective, aucune différence entre les groupes nivolumab et taxanes n'a été démontrée (respectivement 19,3%, IC<sub>95%</sub>[13,7 ; 26,0] vs. 21,5%, IC<sub>95%</sub>[15,4 ; 28,8] ; p=NS

Conformément au plan d'analyse statistique (séquence hiérarchique des critères de jugement secondaires), en l'absence de démonstration d'une différence significative sur la comparaison du taux de réponse objective entre les deux groupes, **le critère sur la survie sans progression n'a pas fait l'objet d'un test statistique (données descriptives) et aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats ci-après.**

#### **2-Survie sans progression évaluée par l'investigateur (population ITT)**

A titre informatif, à la date d'extraction des données du 12/11/2018, un total de 363 événements (progression ou décès) a été observé, dont 187 (89,0%) dans le groupe nivolumab et 176 (84,2%) dans le groupe taxanes et les résultats suggèrent une médiane de survie sans progression de 1,68 mois dans le groupe nivolumab et de 3,35 mois dans le groupe taxanes.

L'analyse n'a pas suggéré de différence entre les groupes nivolumab et taxanes en termes de survie sans progression mais aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

### **Critères de jugement secondaires exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses**

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères sont purement exploratoires.

Le taux de contrôle de la maladie a été de 37,4% IC95% [30,2 ; 45,1] dans le groupe nivolumab et de 62,7% IC95% [54,6 ; 70,2] dans le groupe taxanes.

La durée médiane de la réponse a été respectivement, de 6,93 mois, IC95% [5,39 ; 11,14] dans le groupe nivolumab respectivement et de 3,91 mois, IC95% [2,79 ; 4,17] dans le groupe taxanes.

Le délai médian avant l'obtention d'une réponse objective a été respectivement, de 2,60 mois dans le groupe nivolumab et de 1,48 mois dans le groupe taxanes.

### **Traitements ultérieurs**

La proportion de patients ayant reçu un traitement ultérieur a été de 56,7% (n=119) dans le groupe nivolumab et de 55,0% (n=115) dans le groupe taxanes. Il s'agissait respectivement dans le groupe nivolumab et taxanes d'une radiothérapie (14,3% et 11% des patients), d'une intervention chirurgicale (3,3% et 7,2%) et d'une chimiothérapie (53,3% et 47,4%). Il s'agissait principalement dans le groupe nivolumab : de taxanes (47,6%), de 5-FU (11,4%) et de sels de platine (9,5%) et dans le groupe des taxanes : de taxanes (20,6%), de 5-FU (18,7%) et « autres » (13,4%).

<sup>20</sup> rapport d'étude du 25 juin 2019

## 07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ATTRACTION-3 dans des analyses exploratoires à l'aide de l'échelle visuelle analogique (VAS, visual analogue scale) du questionnaire EQ-5D<sup>21</sup>. Aucune échelle de qualité de vie spécifique du cancer n'a été utilisée dans cette étude.

Dans la mesure où la qualité de vie a été un critère exploratoire dans cette étude, et que cette étude a été réalisée en ouvert, aucun résultat ne peut être formellement retenu sur ce critère.

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues des études cliniques

#### 7.3.1.1 Etude ATTRACTION-3

A la date de l'analyse principale (cut off du 11 novembre 2018), la tolérance a été évaluée sur la population de patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement, soit au total 417 patients dont 209 traités par nivolumab et 208 traités par taxanes (65 patients recevant le docétaxel et 143 le paclitaxel).

La proportion de patients avec au moins un événement indésirable (EI) a été de 90,4% dans le groupe nivolumab et de 98,6% dans le groupe taxanes.

Les principaux événements indésirables rapportés comme liés aux traitements ont été dans le groupe nivolumab, l'éruption cutanée (11%), la diarrhée (10,5%), l'hypothyroïdie (8,1%) et le prurit (8,1%) et dans le groupe taxanes, la diminution des neutrophiles (36,5%), la diminution des leucocytes (34,6%) et la diminution de l'appétit (26,9%).

La proportion de patients avec des EI de grades 3-4 a été moindre dans le groupe nivolumab par rapport au groupe taxanes (38,4% et 70,7%).

Parmi les EI de grades 3-4 les plus fréquents (> 5 %) ont été retrouvés majoritairement :

- dans le groupe nivolumab : l'anémie (8,1%)
- dans le groupe taxanes : la diminution du nombre de neutrophiles (28,4%), la diminution du nombre de globules blancs (22,1%), la neutropénie (13,9%), l'anémie (11,5%), la neutropénie fébrile (10,6%), la diminution du nombre de lymphocytes (7,2%), la leucopénie (6,7%) et la diminution de l'appétit (5,3%).

En revanche, le pourcentage de patients avec un EI de grade 5 a été plus élevé dans le groupe nivolumab que dans le groupe taxanes (3,3% et 2,4%). Le seul EI de grade 5 rapporté chez plus de 2 patients était la pneumonie, dans le groupe nivolumab et taxanes.

La proportion de patients avec des événements indésirables graves a été de 32,5% dans le groupe nivolumab et a été de 37% dans le groupe taxanes.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont été de 13,9% dans le groupe nivolumab dont 8,6% considérés comme lié au traitement et de 15,9% dans le groupe taxanes dont 9,1% considérés comme liés au traitement.

Les décès pour événements indésirables ont été rapportés chez 11 patients (dont 2 liés au traitement) dans le groupe nivolumab et 9 patients (dont 3 liés au traitement) dans le groupe contrôle. Les 2 décès considérés comme liés au traitement dans le groupe nivolumab ont été : un cas de pneumopathie inflammatoire et un cas de pneumopathie interstitielle.

Dans le groupe taxanes, les 3 décès considérés comme liés au traitement étaient : un cas d'abcès du rachis, un cas de pneumonie, et un cas de pneumopathie interstitielle.

---

<sup>21</sup> L'échelle visuelle analogique consiste en une auto-évaluation par le patient de son état de santé général sur une échelle allant de 0 à 100 (0 reflétant « le pire état de santé imaginable » et 100 « le meilleur état de santé imaginable »). Elle intègre 5 dimensions, comprenant mobilité, autonomie, activités quotidiennes, douleur/gêne et angoisse/dépression.

**Tableau 2 : Résumé de la tolérance - Étude ATTRACTION-3**

	<b>Nivolumab N=209</b>	<b>Taxanes N=208</b>
	<b>Tous grades</b>	<b>Tous grades</b>
Nb patients avec au moins un EI, n (%)	189 (90,4)	205 (98,6)
Nb patients avec un EIG, n (%)	68 (32,5)	77 (37,0)
Nb patients avec un EI de grades 3-4, n (%)	80 (38,4)	147 (70,7)
Nb patients avec un EI de grade 5, n (%)	7 (3,3)	5 (2,4)
Nb patients avec un EI <sup>a</sup> ayant entraîné l'arrêt du traitement, n (%)	29 (13,9)	33 (15,9)
EI ayant conduit au décès	11 (5,3)	9 (4,3)

Les événements indésirables d'intérêt particulier ont été les suivants :

- Événements indésirables endocriniens : la fréquence des EI endocriniens (trouble thyroïdien, hypophysite, insuffisance surrénale, diabète) a été plus élevée dans le groupe nivolumab que dans le groupe taxanes (13,4 % versus 1,9%).
- Événements indésirables gastro-intestinaux : la fréquence des EI gastro-intestinaux (diarrhée, colite) a été de 18,2% dans le groupe nivolumab et de 17,3% dans le groupe taxanes.
- Événements indésirables hépatiques : La fréquence des EI hépatiques (augmentation des taux d'ALAT, d'ASAT, de GGT, de bilirubine, hépatite) a été plus élevée dans le groupe nivolumab que dans le groupe taxanes (12,4% versus 6,7%).
- Événements indésirables pulmonaires : La fréquence des EI pulmonaires (pneumopathie inflammatoire, infiltration pulmonaire, insuffisance respiratoire aiguë et pneumopathie interstitielle) a été de 8,1% dans le groupe nivolumab et de 5,3% dans le groupe taxanes.
- Événements indésirables rénaux : la fréquence des EI rénaux (augmentation de la créatininémie, néphrite tubulo-interstitielle insuffisance rénale) a été plus élevée dans le groupe nivolumab (4,3%) que dans le groupe taxanes (1,0%).
- Événements indésirables cutanés : la fréquence des EI cutanés rapportés chez  $\geq 1\%$  des patients (prurit, rash et rash maculopapuleux) a été de 29,2% dans le groupe nivolumab et de 29,8% dans le groupe taxanes.
- Événements indésirables d'hypersensibilité et réactions à l'administration : la fréquence des EI d'hypersensibilité et de réaction à l'administration a été de 0,8% dans le groupe nivolumab et de 2,3% dans le groupe taxanes.

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de OPDIVO (nivolumab) dans sa version v17.1 en date du 05 novembre 2020, est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique</li> <li>- Colite d'origine immunologique</li> <li>- Hépatite d'origine immunologique</li> <li>- Néphrite ou dysfonction rénale d'origine immunologique</li> <li>- Endocrinopathie d'origine immunologique</li> <li>- Événements indésirables cutanés d'origine immunologique</li> <li>- Autres effets indésirables d'origine immunologique</li> <li>- Réactions sévères à la perfusion</li> </ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxicité embryo-fœtale Immunogénicité</li> <li>- Complications d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) après une exposition antérieure au nivolumab</li> <li>- Risque de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) avec nivolumab après allogreffe</li> </ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients avec insuffisance hépatique sévère et/ou insuffisance rénale sévère</li> <li>- Patients avec maladie auto-immune</li> <li>- Patients recevant déjà un traitement immunosuppresseur systémique avant le début du traitement par nivolumab</li> </ul>

Dans le cadre du PGR, deux études pharmaco-épidémiologiques additionnelles sont en cours :

Études / activité (type et numéro d'étude)	Objectifs	Préoccupations de Tolérance/Efficacité adressées	Statut	Dates prévisionnelles de soumission de rapport final
<b>CA209835</b> : Registre de patients qui ont reçu une greffe allogénique de GCSH après une exposition antérieure au nivolumab	Évaluer les complications liées à la greffe après une exposition au nivolumab	Évaluation en vie réelle de l'évolution de la greffe allogénique de GCSH après une exposition antérieure au nivolumab	Débutée	Q4 2022
<b>CA209234</b> : Conditions d'utilisation, tolérance et efficacité du nivolumab en pratique de routine en oncologie	Évaluer les conditions d'utilisation, de tolérance et d'efficacité du nivolumab, et la prise en charge des risques importants identifiés de nivolumab chez des patients atteints de cancer bronchique ou de mélanome, en pratique de routine en oncologie	Profil de tolérance d'utilisation en vie réelle, prise en charge et détection d'événements indésirables de type immunologique, pneumonie interstitielle, colite, hépatite, néphrite ou anomalie rénale, endocrinopathie, éruption cutanée, et autres réactions immunologiques (uvéïte, pancréatite, démyélinisation, syndrome de Guillain-Barré, syndrome myasthénique, encéphalite, myosite, myocardite, rhabdomyolyse, rejet de greffe d'organe solide et syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada) et réactions au site d'injection	Débutée	Q4 2024

### 7.3.3 Données issues des PSUR

Les trois derniers PBRER (n°8, 9 et 10) couvrant la période du 04/07/2018 au 03/07/2020 ont été fournis par le laboratoire.

Sur la période 04/07/2018 au 03/01/2019 (PBRER n°8), 6 nouveaux signaux ont été ouverts parmi lesquels 5 ont été évalués et clos pendant cette période (kératocanthome, cholangite sclérosante, effets indésirables d'origine immunologique chez les patients avec des antécédents de thymome, sclérodermie, hypoparathyroïdie) et 1 était en cours d'évaluation (diabète de type 1 fulminant) clos dans le PBRER n°9.

Le PRAC a recommandé de procéder à l'ajout du risque « d'infection/réactivation au cytomégalovirus » à la section 4.4 du RCP.

Sur la période du 04/01/2019 au 03/07/2019 (PBRER n°9), 2 nouveaux signaux ont été ouverts et évalués, et tous les deux ont été clos pendant la période de référence (myocardites et diabète de type 1 fulminant).

Sur la période du 04/07/2019 au 03/07/2020 (PBRER n°10), 6 nouveaux signaux ont été ouverts parmi lesquels 5 ont été évalués et clos pendant cette période (tuberculose, Lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH), anémie hémolytique auto-immune (AHA), péricardite, lichen scléreux et autres lichens. Un signal sur la fasciite à éosinophiles a été émis par le PRAC le 16 juin 2020 et est en cours d'analyse.

## 07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'OPDIVO (nivolumab) dans l'extension d'indication du carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) avancé non résecable, récurrent ou métastatique, repose sur les données d'une étude de phase III randomisée, en ouvert versus une monochimiothérapie par taxanes (docetaxel ou placitaxel).

L'étude a inclus des patients adultes réfractaires ou intolérants à au moins un schéma thérapeutique associant un traitement à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, et les patients ont été inclus indépendamment du niveau d'expression PD-L1 de la tumeur.

Au total, 419 patients ont été randomisés (1 :1) pour recevoir soit nivolumab 240 mg administré par voie intraveineuse pendant 30 minutes toutes les 2 semaines (n=210), soit une chimiothérapie à base de taxanes au choix de l'investigateur : docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (n=65) par voie intraveineuse toutes les 3 semaines, ou paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> (n=144) par voie intraveineuse une fois par semaine pendant 6 semaines suivi d'1 semaine sans traitement.

La randomisation a été stratifiée selon la localisation géographique (Japon vs. reste du monde), le nombre d'organes avec des métastases ( $\leq 1$  vs.  $\geq 2$ ) et l'expression tumorale de PD-L1 ( $\geq 1\%$  vs.  $< 1\%$  ou indéterminé). Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST version 1.1, ou toxicité inacceptable.

Les patients inclus avaient un âge médian de 65 ans [33-87], environ la moitié des patients étaient âgés de plus de 65 ans, majoritairement de sexe masculin (87%), et presque exclusivement (96%) de type asiatique. Le statut de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (50%) ou 1 (50%) conformément aux critères d'inclusion de l'étude. Environ deux tiers des patients étaient en échec à une ligne de traitement.

### **Efficacité (dont qualité de vie)**

Au total, l'étude ATTRACTION-3 a démontré la supériorité du nivolumab en monothérapie par rapport à une monochimiothérapie par taxane (docétaxel ou paclitaxel) sur la médiane de survie globale (critère de jugement principal) avec un gain absolu de 2,5 mois (10,91 mois (IC95% [9,23-13,34]) dans le groupe nivolumab versus 8,38 mois (IC95% [7,20- 9,86]) dans le groupe taxanes (docétaxel ou paclitaxel), HR= 0,77, IC<sub>95</sub>[0,62 ; 0,96] ; p=0,0189) chez des patients réfractaires ou intolérants à au moins un schéma thérapeutique associant un traitement à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.

Deux critères de jugement secondaires ont été analysés selon une procédure hiérarchisée : la survie sans progression, et le taux de réponse objective, évalués par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1. En l'absence de démonstration d'une différence significative sur la comparaison du taux de réponse objective entre les deux groupes (p=NS), le critère sur la survie sans progression n'a pas fait l'objet d'un test statistique et aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur ce critère.

Les autres critères de jugement secondaires, en l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque  $\alpha$ , sont considérés comme exploratoires.

Il n'est pas possible de tirer de conclusion formelle sur les données de qualité de vie compte tenu du caractère exploratoire de ce critère de jugement, et du caractère ouvert de l'étude.

### **Tolérance**

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont été de 13,9% dans le groupe nivolumab et de 15,9% dans le groupe taxanes

La proportion de patients ayant eu un EI d'intensité sévère (grades de 3 à 4) a été de 38,3% dans le groupe nivolumab et de 70,7% dans le groupe taxanes et pour le grade 5 de 3,3% dans le groupe nivolumab versus 2,4% dans le groupe taxanes.

La proportion d'événements indésirables graves a été respectivement de 32,5% dans le groupe nivolumab et de 37% dans le groupe taxanes.

Les principaux EI notés dans le groupe nivolumab ont été : perte d'appétit (20,6%), diarrhée (17,7%) et constipation (16,7%), tandis que dans le groupe taxanes : alopecie (48,1%), neutrophilie (37%), neutropénie (34,6%) et perte d'appétit (34,6%).

### **Discussion**

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- le caractère ouvert de l'étude (en particulier pour les critères de qualité de vie) ;

- l'inclusion de patients presque exclusivement d'origine asiatique (95,7%) générant un problème de transposabilité de ces résultats aux patients européens<sup>22</sup>;
- l'exclusion des patients ayant un score de performance initial  $\geq 2$ , des patients avec métastases cérébrales symptomatiques ou nécessitant un traitement, ou avec une invasion tumorale apparente dans les organes situés à proximité de l'œsophage, (par exemple l'aorte ou les voies respiratoires), est susceptible d'accentuer le problème de transposabilité de ces résultats. En effet, ce profil de patients représente un groupe non négligeable à cette ligne de traitement ;
- la non-conformité rapportée aux bonnes pratiques cliniques d'un sous-groupe de 31 patients au cours de l'étude (une analyse *post hoc* excluant ces patients a été réalisée qui suggère toutefois des résultats similaires) ;
- des courbes de survie globale qui se croisent en début d'étude et de l'impossibilité d'identifier les patients « bons répondeurs » qui semblent bénéficier du traitement par nivolumab. Ce croisement suggère une non-proportionnalité des risques qui aurait dû être testée et qui complexifie l'interprétation de la taille de l'effet du nivolumab dans ce contexte (modèle de Cox non adapté) ;  
Il est mentionné dans le RCP à cet égard que : « Les médecins doivent prendre en considération l'apparition retardée de l'effet de nivolumab avant de débiter le traitement chez les patients avec un CEO. Un nombre plus élevé de décès dans les 5 premiers mois après la randomisation a été observé sous nivolumab comparé à la chimiothérapie. Aucun facteur spécifique associé à ces décès précoces n'a pu être identifié » ;
- les facteurs prédictifs de ces décès précoces doivent être recherchés ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires de la qualité de vie.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles en particulier le risque de surmortalité identifié dans les 5 premiers mois de traitement sans facteur explicatif connu à ce jour et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'OPDIVO (nivolumab) sur la morbi-mortalité. De plus, l'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.**

**En conséquence, OPDIVO (nivolumab) n'apporte pas, en l'état actuel des données, de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.**

## 07.5 Programme d'études

### 7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

FREGAT est une base de données clinico-biologique nationale française des cancers oeso-gastriques. Son objectif principal est d'identifier les facteurs cliniques, biologiques, et tumoraux liés à la résistance aux traitements antitumoraux chez les patients traités notamment pour un cancer de l'œsophage, de stade I à IV.

### 7.5.2 Dans d'autres indications

Des études sont en cours pour OPDIVO (nivolumab) dans le cancer de l'œsophage à d'autres stades de la prise en charge thérapeutique :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CheckMate 577	Phase III multicentrique randomisée, en double aveugle évaluant un traitement adjuvant par nivolumab après une chimio-	En cours d'évaluation à l'EMA

<sup>22</sup> EPAR OPDIVO

	radiothérapie néoadjuvante dans le cancer de l'œsophage et de la jonction gastro-oesophagienne.	
<b>CheckMate 648</b>	Phase III randomisée évaluant l'association nivolumab + ipilimumab ou nivolumab + Fluorouracile-Cisplatine versus Fluorouracile-Cisplatine dans le cancer épidermoïde de l'œsophage non résecable avancé, en récurrence ou métastatique non préalablement traité.	Août 2021*

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

Les principaux médicaments de chimiothérapie utilisés en association sont le cisplatine, le 5-fluorouracile<sup>23,24</sup>. D'autres protocoles tel que le protocole FOLFOX associant fluorouracile-oxaliplatine-acide folinique sont parfois utilisés comme option de traitement<sup>25</sup>.

Dans certains adénocarcinomes métastatiques de la jonction œsogastrique (JOG) surexprimant HER 2, un traitement par thérapie ciblée (trastuzumab) peut également être proposé en association à une chimiothérapie.

En dehors du nivolumab aucun autre médicament ne dispose actuellement d'une AMM spécifiquement en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement du carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique, après une première ligne de traitement par chimiothérapie. Cependant, les recommandations européennes de l'ESMO (2016)<sup>26</sup> et les recommandations américaines NCCN (2021)<sup>27</sup> préconisent notamment dans cette situation les taxanes (docetaxel ou paclitaxel) en monothérapie chez les patients éligibles. Les patients en mauvais état général sont pris en charge par des soins de support.

### **Place de OPDIVO (nivolumab) dans la stratégie thérapeutique :**

**Prenant en compte d'une part :**

- la supériorité du nivolumab démontrée versus une monothérapie par taxanes (docetaxel ou paclitaxel) sur la survie globale (critère de jugement principal) dans une étude de phase III, randomisée, ouverte (ATTRACTION-III) avec un gain absolu modeste de 2,5 mois et des courbes de survie qui se croisent (quantité d'effet supplémentaire difficilement interprétable - cf. 07.4 résumé et discussion) ;
- le profil de tolérance plus favorable du nivolumab par rapport aux taxanes (EI grades 3-4 : 38,3% vs 70,7% ; EI graves : 32,5% vs 63,2% ; EI ayant entraîné l'arrêt du traitement : 13,9% vs 15,9%) avec toutefois des EI de grade 5 plus fréquents avec le nivolumab : 3,3% versus 2,4%) ;

**Mais tenant compte d'autre part :**

- des préoccupations liées à la surmortalité observée avec le nivolumab comparé à la chimiothérapie dans les 5 premiers mois après la randomisation dans un contexte où aucun facteur spécifique associé à ces décès précoces n'ait pu être identifié ;
- la transposabilité des résultats aux patients français non assurée (patients originaires d'Asie en majorité [95,7%]) et l'exclusion des patients en mauvais état général (score ECOG  $\geq$  2), qui sont pourtant les plus représentés en pratique courante à ce stade de la maladie ;
- l'absence de conclusion possible sur la survie sans progression du fait de l'interruption de la séquence hiérarchique en amont ;
- l'absence de conclusion formelle sur la qualité de vie (critère exploratoire et étude en ouvert) ;

**la Commission de la Transparence considère qu'OPDIVO (nivolumab), en monothérapie, n'a, en l'état actuel des données, pas de place dans la stratégie thérapeutique du carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) chez les patients adultes atteints d'un CEO avancé non résécable, récurrent ou métastatique, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine**

<sup>23</sup> Guide ALD médecin, Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, Cancer de l'œsophage, HAS-INCa, septembre 2011

<sup>24</sup> NCCN guidelines. Esophageal and Esophagogastric Junction cancers. version 2.2021.

<sup>25</sup> Thesaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). SNFGE. Cancer de l'œsophage. (Mise à jour du 23/09/2006).

<sup>26</sup> Lordick F, on behalf of the EGC, Mariette C, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27(suppl\_5):v50-v57

<sup>27</sup> NCCN clinical Practice guidelines in oncology. Esophageal and esophagogastric junction cancers. Version2.2021.

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

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

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 09.1 Service Médical Rendu

► Le cancer de l'œsophage est une maladie grave qui engage le pronostic vital.

► La spécialité OPDIVO (nivolumab) est un médicament à visée curative.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est mal établi dans cette extension d'indication malgré un gain modeste rapporté en survie globale (gain absolu de 2,5 mois) compte tenu des incertitudes liées aux résultats de l'étude notamment :

- la surmortalité précoce non expliquée rapportée en début de traitement (aucun facteur prédictif de ces décès précoces n'a pu être identifié),
- la non-conformité aux bonnes pratiques clinique d'un sous-groupe de patients (n=31),
- les problèmes de transposabilité des résultats à la population française et liés à l'exclusion des patients avec un score de performance initial  $\geq 2$ ),
- l'absence de démonstration sur la survie sans progression et la qualité de vie.

► Il existe des alternatives disponibles en deuxième ligne de traitement qui sont limitées et n'ont actuellement pas d'AMM en Europe (les taxanes), ainsi que les soins de support pour les patients en mauvais état général.

► OPDIVO (nivolumab), en monothérapie, n'a pas de place, en l'état actuel des données, dans la stratégie thérapeutique du carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) chez les patients adultes atteints d'un CEO avancé non résécable, récurrent ou métastatique, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine cf. rubrique 08 de cet avis.

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie qui engage le pronostic vital à court terme et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin partiellement couvert identifié (absence d'impact attendu sur la morbi-mortalité compte tenu des nombreuses incertitudes identifiées (cf. chapitre discussion). Aucun impact sur la qualité de vie par rapport aux taxanes en monothérapie n'a été à ce jour démontré),
- de l'absence d'impact attendu du nivolumab sur l'organisation des soins, OPDIVO (nivolumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OPDIVO (nivolumab) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans la nouvelle indication de l'AMM.**

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

### 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

### 09.3 Population cible

Sans objet.

# 010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

## Conditionnements

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

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 03/02/2021 Date d'examen : 30 juin 2021 Date d'adoption : 21 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion Boîte de 1 Flacon de 4 ml (CIP : 34009 550 057 9 7) Boîte de 1 Flacon de 10 ml (CIP : 34009 550 058 0 3) Boîte de 1 Flacon de 24 ml (CIP : 34009 550 555 7 0)
Demandeur	Bristol Myers Squibb
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>19/06/2015 (procédure centralisée) AMM initiale : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>11/05/2016 (EI) : en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>02/06/2017 (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résecable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.</p> <p>20/11/2020 (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) avancé non résecable, récurrent ou métastatique, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.</p>

	Engagement dans le cadre de l'AMM : L'AMM est associée à un PGR européen PGR version (v17.1)
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en oncologie ou en hématologie, ou médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
<b>Code ATC</b>	L01XC17

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

## ANNEXES

### Analyses en sous-groupes (PD-L1) -Etude ATTRACTION 3

	Nivolumab			Control group		Hazard Ratio <sup>a</sup> (95% CI)	
	N	N of Events (N of subjects)	median(95% CI)	N of Events (N of subjects)	median(95% CI)		
<b>ALL</b>	419	160(210)	10.91 [ 9.23, 13.34 ]	173(209)	8.18 [ 7.20, 9.86 ]	0.77 [ 0.62, 0.95 ]	
<b>PD-L1 Expression (IWR5)</b>							
>=1%	202	77(101)	10.91 [ 7.98, 14.23 ]	89(101)	8.05 [ 5.85, 9.69 ]	0.67 [ 0.49, 0.91 ]	
<1% and indeterminate	217	83(109)	10.91 [ 8.38, 13.90 ]	84(108)	9.33 [ 7.20, 11.99 ]	0.87 [ 0.64, 1.18 ]	
<b>PD-L1 Expression (test results)</b>							
>=1%	203	77(101)	10.91 [ 7.98, 14.23 ]	89(102)	8.05 [ 5.98, 9.86 ]	0.69 [ 0.51, 0.94 ]	
<1%	216	83(109)	10.91 [ 8.38, 13.90 ]	84(107)	9.33 [ 7.20, 11.96 ]	0.84 [ 0.62, 1.14 ]	
>=5%	146	56(74)	10.74 [ 7.33, 13.86 ]	61(72)	7.62 [ 5.68, 10.18 ]	0.73 [ 0.51, 1.05 ]	
<5%	273	104(136)	11.04 [ 8.64, 14.00 ]	112(137)	9.33 [ 7.20, 10.31 ]	0.78 [ 0.60, 1.03 ]	
>=10%	121	48(64)	11.50 [ 7.59, 14.23 ]	48(57)	7.62 [ 5.45, 10.25 ]	0.69 [ 0.46, 1.04 ]	
<10%	298	112(140)	10.87 [ 8.84, 13.73 ]	125(152)	8.04 [ 7.29, 10.31 ]	0.80 [ 0.62, 1.04 ]	
Not Quantifiable	0	-	-	-	-	-	