



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHESE D'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^{ème} 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.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr.

