



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 MARS 2022

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

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement d'OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne de traitement, dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) ≥ 5

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement systémique de première ligne pour ces patients est la chimiothérapie le plus souvent associant une fluoropyrimidine à un dérivé du platine. Bien que l'association DCF (docétaxel, cisplatine, 5FU) ait montré par rapport à l'association 5FU-cisplatine une supériorité sur le taux de réponses et de survie sans progression, son utilisation reste limitée à des patients sélectionnés compte tenu de sa mauvaise tolérance notamment hématologique.

En cas de tumeur avec HER+ (environ 20% des cas), une thérapie ciblée par anti HER2 (trastuzumab) est associée à une bichimiothérapie à base de cisplatine et de 5-Fluorouracile (5-FU) ou de capécitabine. A ce stade de la maladie (non résécable, avancé ou métastatique), la médiane de survie globale est de moins d'un an avec les chimiothérapies à base sels de platine et de fluoropyrimidines.

Place du médicament :

OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, est un traitement de première ligne chez les patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) ≥ 5 .

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	OPDIVO en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne de traitement, dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) $\geq$ 5
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte-tenu : - de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert, de la supériorité d'OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine par rapport à cette chimiothérapie seule chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS $\geq$ 5 en termes de : - o survie globale (HR=0,71, IC98,4% [0,59 ; 0,86] ; $p < 0,0001$). - o survie sans progression (HR=0,68, IC98% [0,56 ; 0,81] ; $p < 0,0001$). et malgré : - un profil de tolérance d'OPDIVO (nivolumab) en association à la chimiothérapie moins favorable qu'avec la chimiothérapie seule, marqué par un surcroît de toxicité avec notamment avec plus d'EI ayant conduit à l'arrêt de traitement dans le groupe nivolumab + chimiothérapie (47,4% versus 32,7%) - l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, la Commission de la Transparence considère qu'OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne de traitement, dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) $\geq$ 5 apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la chimiothérapie seule.
ISP	OPDIVO (nivolumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, est un traitement de première ligne chez les patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) $\geq$ 5
Population cible	1575 patients par an

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription d'OPDIVO (nivolumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication obtenue le 19/10/2021 : « **OPDIVO, en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne de traitement, dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) ≥ 5** »

OPDIVO (nivolumab) est une immunothérapie (inhibiteur du PD-L1) utilisée en association à une chimiothérapie dans cette indication.

Cette spécialité est disponible en France dans l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage dans le cadre d'un accès précoce post-AMM autorisé par la HAS le 17/02/22, dans la même indication.

02 INDICATIONS

« **Adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique (JOG) ou de l'œsophage**
OPDIVO est indiqué en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne de traitement, dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) ≥ 5

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 rubrique et 5.1).

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).

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.

Mésothéliome pleural malin (MPM)

OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable.

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).

OPDIVO est indiqué en association au cabozantinib, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (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.

Cancer colorectal (CRC) avec déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H)

OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (voir rubrique 5.1).

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.

Traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique (CO ou CJOG)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique et qui présentent une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure (voir rubrique 5.1). »

03 POSOLOGIE

« OPDIVO en association à une chimiothérapie

Adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage

La dose recommandée est de 360 mg de nivolumab, administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes, en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, administrés toutes les 3 semaines **ou** 240 mg de nivolumab, administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes, en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, administrés toutes les 2 semaines. (voir rubrique 5.1).

Le traitement par nivolumab est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie.

[...]

Lorsqu'OPDIVO est administré en association à une chimiothérapie, consulter le RCP des composants respectifs du traitement en association concernant la posologie. Les augmentations ou

diminutions de doses d'OPDIVO ne sont pas recommandées. Si l'un des traitements est suspendu, les autres traitements peuvent être continués. Si l'administration est reprise après un temps différé, soit le traitement en association, OPDIVO en monothérapie ou la chimiothérapie seule peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient.
[...]

Lorsqu'il est administré en association à l'ipilimumab et/ou à une chimiothérapie, OPDIVO doit être administré en premier suivi par l'ipilimumab (le cas échéant), puis par la chimiothérapie le même jour. Utiliser des poches et des filtres de perfusion distincts pour chaque perfusion. »

04 BESOIN MEDICAL

Cancer gastrique :

Le cancer gastrique est le deuxième cancer digestif en France après le cancer colorectal avec **une incidence d'environ 6 560 nouveaux cas en 2018¹**.

Le cancer gastrique localement avancé et ou métastatique (c'est-à-dire au stade IV) reste parmi les tumeurs solides les plus mortelles, avec une survie globale (OS) à 5 ans inférieure à 5% ; même avec un traitement optimal, la survie médiane reste inférieure à 1 an^{2,3}.

Cancer de l'œsophage :

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 2018⁴**.

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

- le carcinome épidermoïde (CEO), le plus fréquent et,
- l'adénocarcinome.

En 2018, 3 224 cas de carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) ont été nouvellement diagnostiqués en France (soit environ 60% de l'ensemble des cancers de l'œsophage) et le nombre de cas d'adénocarcinomes a été estimé à 2 074.

Le carcinome épidermoïde (CEO) est le plus souvent localisé au niveau du tiers moyen de l'œsophage et ses principaux facteurs de risque sont la consommation d'alcool et le tabac, tandis que l'adénocarcinome se situe le plus souvent au niveau de la partie inférieure de l'œsophage et à la jonction gastro-œsophagienne. L'incidence du CEO est en baisse (divisée par trois en France entre 1990 et 2018) alors que l'incidence de l'adénocarcinome, surtout liée au reflux gastro-œsophagien et l'obésité a augmenté sur la même période.

Les tumeurs de la jonction oesogastrique (JGO) sont considérées selon leur localisation, soit comme des cancers de l'œsophage soit comme des cancers gastriques. Il existe trois types d'adénocarcinomes de la JGO selon la classification de Siewert⁵ :

- Type I : adénocarcinome de l'œsophage distal dont le centre de la tumeur est situé entre 1 et 5 cm au-dessus de la JGO ;
- Type II : vrai adénocarcinome du cardia dont le centre de la tumeur se situe entre 1 cm au-dessus et 2 cm en dessous de la JGO ;
- Type III : adénocarcinome de la région sous-cardiale dont le centre de la tumeur se situe 2 à 5 cm en dessous de la JGO

¹ 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.

² Digklia A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives. World J Gastroenterol. 2016 Feb 28;22(8):2403-14

³ Yang D, Hendifar A, Lenz C, Togawa K, Lenz F, Lurje G, Pohl A, Winder T, Ning Y, Groshen S, Lenz H. Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity. J Gastrointest Oncol. 2011;2(2):77-84

⁴ 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.

⁵ NCCN guidelines. Esophageal and Esophagogastric Junction cancers. version 2.2021.

En l'absence de données comparatives entre les tumeurs sans expression du PD-L1 et les tumeurs avec expression du PD-L1, la valeur pronostique de l'expression du PD-L1 dans le cancer de l'œsophage et ses différents sous-types n'est pas formellement établie.

Le plus souvent asymptomatique aux stades précoces, ces tumeurs sont le plus souvent révélées tardivement. 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 patients sont généralement diagnostiqués 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 pour le carcinome épidermoïde (CEO) et de 16% pour l'adénocarcinome⁶.

Le traitement systémique de première ligne pour ces patients est la chimiothérapie le plus souvent associant une fluoropyrimidine à un dérivé du platine. Bien que l'association DCF (docétaxel, cisplatine, 5FU) ait montré par rapport à l'association 5FU-cisplatine une supériorité sur le taux de réponses et de survie sans progression, son utilisation reste limitée à des patients sélectionnés compte tenu de sa mauvaise tolérance notamment hématologique.

En cas de tumeur avec HER+ (environ 20% des cas), une thérapie ciblée par anti HER2 (trastuzumab) est associée à une bichimiothérapie à base de cisplatine et de 5-Fluorouracile (5-FU) ou de capécitabine. A ce stade de la maladie (non résécable, avancé ou métastatique), la médiane de survie globale est de moins d'un an avec les chimiothérapies à base sels de platine et de fluoropyrimidines^{7,8}.

Le besoin médical de l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif est partiellement couvert. Par conséquent, il existe un besoin à disposer de traitements qui améliorent la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

⁶ Cariou M, Robaszekiewicz 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,

⁷ Digklia A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives. World J Gastroenterol. 2016 Feb 28;22(8):2403-14

⁸ Yang D, Hendifar A, Lenz C, Togawa K, Lenz F, Lurje G, Pohl A, Winder T, Ning Y, Groshen S, Lenz H. Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity. J Gastrointest Oncol. 2011;2(2):77-84

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de OPDIVO (nivolumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en **traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS $\geq$ 5.**

05.1 Médicaments

Les principales molécules recommandées et utilisées dans le cadre des protocoles de chimiothérapie sont citées dans le tableau ci-dessous indépendamment du PD-L1.

Tableau 1. Comparateurs cliniquement pertinents de OPDIVO en association à la chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine dans le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS $\geq$ 5.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
FLUOROURACILE ARROW (fluorouracile) <i>ARROW GENERIQUES</i> et autres génériques	Non	Adénocarcinomes digestifs évolués. Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et œsophagiennes.	19/02/2003 Inscription	Important	ASMR V par rapport aux autres médicaments de comparaisons	Oui
TAXOTERE (docétaxel) <i>Sanofi-Aventis</i> et génériques	Non	TAXOTERE, en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction œso-gastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.	29/11/2006 (Extension d'indication)	Important	ASMR IV par rapport à 5-FU + cisplatine	Oui

XELODA (capécitabine) <i>Roche</i> et génériques	Non	XELODA est indiqué en première ligne, dans le traitement du cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine.	06/02/2008 (Extension d'indication)	Important	ASMR V par rapport au 5-FU	Oui
CISPLATINE ACCORD (cisplatine) <i>ACCORD HEALTHCARE</i> et autres génériques	Non	Tumeurs de l'œsophage	17/12/2014 Inscription	Important	ASMR V par rapport au princeps	Oui
CISPLATINE DAKOTA (cisplatine) <i>DAKOTA PHARM</i> et autres génériques	Non	Cancers de l'œsophage	06/11/2002 Inscription	Important	ASMR V par rapport aux médicaments de comparaison	Oui
Génériques de l'épirubicine		Les indications thérapeutiques sont limitées à : [...] - cancers de l'œsophage, de l'estomac, [...].	17/02/2016	Important	ASMR V	Oui

ASMR : Amélioration du service médical rendu ; CPT : Classe pharmaco-thérapeutique ; DCI : Dénomination commune internationale ; SMR : Service médical rendu.

En première ligne de traitement, selon les recommandations françaises (TNCD⁹) ou américaine (NCCN^{Erreur ! Signet non défini.}) et dans la pratique courante, l'oxaliplatine est un produit utilisé notamment dans le protocole FOLFOX comme une option de traitement, il peut donc être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent. Ce produit n'a toutefois pas l'AMM dans l'indication du cancer de l'œsophage en France et n'a pas été évalué par la commission de la Transparence dans cette indication.

La CT a récemment octroyé à KEYTRUDA (pembrolizumab) un SMR important et une ASMR de niveau III par rapport à la chimiothérapie seule dans une indication restreinte de l'AMM : en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastroœsophagienne HER-2 négatif uniquement de type I (classification Siewert), localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 . Cette indication est partiellement superposable à celle d'OPDIVO (nivolumab). KEYTRUDA (pembrolizumab) peut donc être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent dans une partie de l'indication.

Dans le cas spécifique de la jonction œsogastrique (JOG), chez les patients atteints de JOG métastatique surexprimant HER2 (positif), un traitement par thérapie ciblée (trastuzumab) peut également être proposé en association à une chimiothérapie. Dans la mesure où le traitement de OPDIVO est limité aux adénocarcinomes de la JOG HER2 négatif, le trastuzumab (HERCEPTINE) n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans le sous-groupe de patients atteints d'un cancer de l'œsophage localement avancé, non résécable, la radio-chimiothérapie est préconisée.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'OPDIVO (nivolumab) dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) ≥ 5 , sont les traitements cités ci-dessus.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux États-Unis

La spécialité OPDIVO (nivolumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec le libellé suivant : ***“Patients with advanced or metastatic gastric cancer, gastroesophageal junction cancer, and esophageal adenocarcinoma in combination with fluoropyrimidine-and platinum-containing chemotherapy”⁹***.

Ce libellé est plus large que celui de l'AMM européenne.

► Prise en charge dans l'Union Européenne

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

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Cette demande de prise en charge d'OPDIVO (nivolumab) dans son extension d'indication dans le **traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 5** , repose sur les résultats de l'étude CheckMate 649.

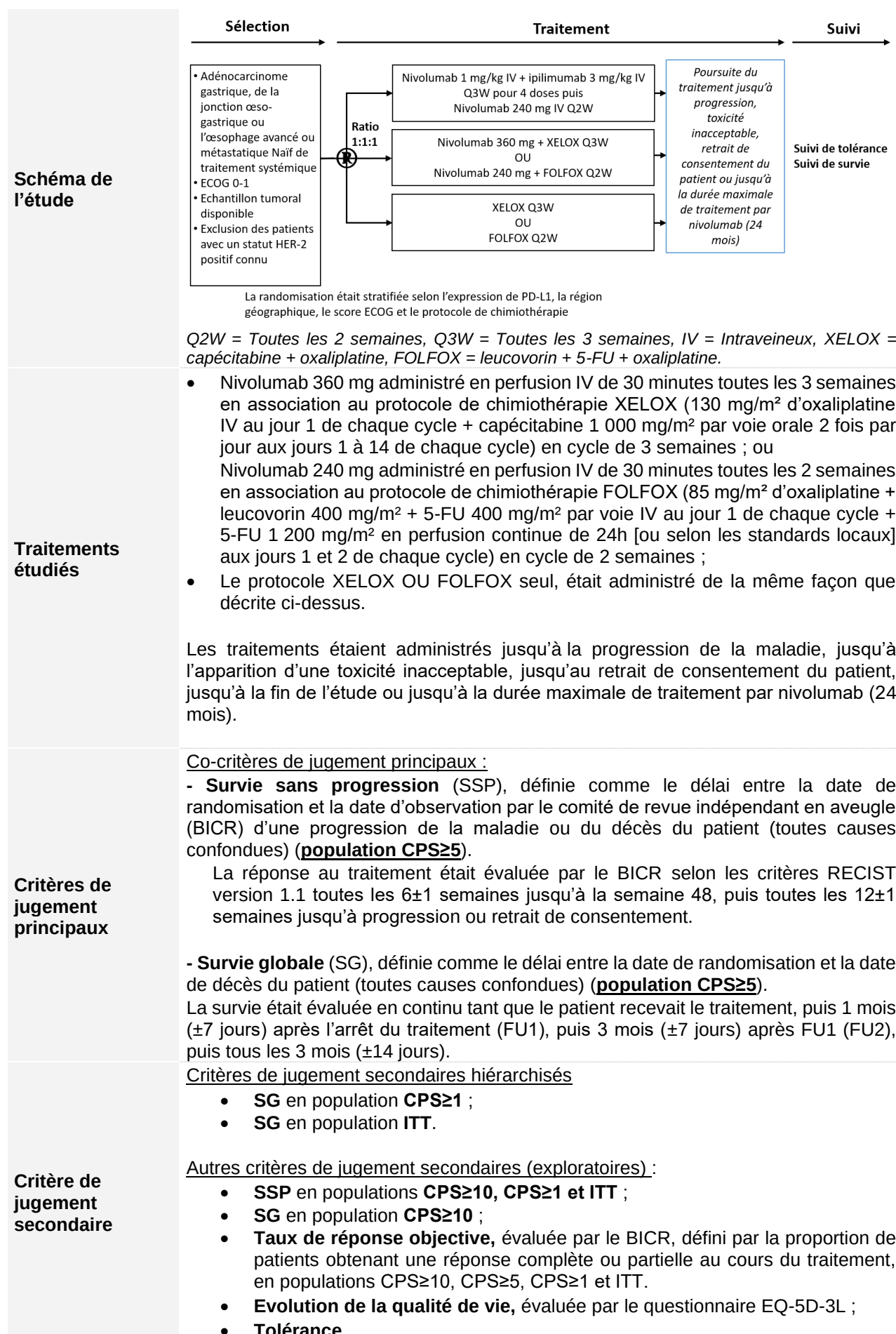
Cette étude de phase III de supériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, a comparé l'efficacité et la tolérance du nivolumab en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et sels de platine par rapport à la chimiothérapie seule.

⁹ FDA. FDA approves nivolumab in combination with chemotherapy for metastatic gastric cancer and esophageal adenocarcinoma (April 16, 2021) <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-nivolumab-combination-chemotherapy-metastatic-gastric-cancer-and-esophageal>

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude CheckMate 649

Référence	Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jul 3;398(10294):27-40.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02872116
Principal objectif de l'étude	Démontrer la supériorité du nivolumab en association à la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et sels de platine par rapport à la chimiothérapie seule, en 1ère ligne de traitement de l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS $\geq 5^*$ en termes de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP).
Type de l'étude	Etude de phase 3, de supériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée, en groupes parallèles, comparant l'efficacité et la tolérance de nivolumab + chimiothérapie versus chimiothérapie seule. La randomisation était a été réalisée selon un ratio (1:1) et était stratifiée selon les critères suivants : le niveau d'expression de PD-L1, la région géographique, le score ECOG et le choix de la chimiothérapie.
Date et durée de l'étude	- Dates de recrutement (1^{er} patient inclus – dernier patient inclus) : 17/04/2017-27/05/2019 - Date d'extraction de base pour l'analyse principale : 10/07/2020 - Date d'extraction de base pour l'analyse de suivi demandée par l'EMA : 16/02/2021 (rapport soumis en annexe) - Date d'extraction de base pour l'analyse de suivi : 08/07/2021 Etude conduite dans 175 centres et 29 pays dont 8 centres en France (54 patients inclus [3,4%]).
Principaux critères d'inclusion	- Patients ≥ 18 ans, - Carcinome gastrique, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage distal, d'histologie adénocarcinome prédominante, non résécable et de stade avancé ou métastatique ; - Aucun antécédent de traitement systémique pour leur cancer au stade avancé ou métastatique (incluant les inhibiteurs HER-2). Les antécédents de traitements par chimiothérapie aux stades adjuvants/néo-adjuvants, radiothérapie ou radio-chimiothérapie étaient autorisés si la dernière administration de ces traitements avait eu lieu au moins 6 mois avant la randomisation. La radiothérapie palliative était autorisée si elle avait été complétée 2 semaines avant la randomisation ; - Maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1 ; - Disponibilité d'un échantillon tumoral afin de tester l'expression de PD-L1 au cours de la période de sélection ; - Indice de performance ECOG 0 ou 1.
Principaux critères de non-inclusion	- Tumeur de statut HER-2 positif connu ; - Métastases cérébrales non traitées. Toutefois, les patients avec des métastases cérébrales traitées de façon adéquate et avec un état neurologiquement stable (à l'exception des signes et symptômes liés au traitement de la maladie du système nerveux central) depuis au moins 2 semaines avant la randomisation pouvaient être inclus. De plus, les patients ne devaient pas recevoir de corticoïdes ou une dose stable/décroissante ≤ 10 mg/j de prednisone (ou équivalent) depuis au moins 2 semaines avant la randomisation ; - Ascite ne pouvant pas être contrôlée avec les traitements appropriés ; - Maladie auto-immune active, confirmée ou suspectée (sauf exceptions mentionnées dans le protocole) ; ou affection nécessitant un traitement systémique par corticoïdes (>10 mg/j de prednisone) ou un autre traitement immunosuppresseur au cours des 14 jours précédant la randomisation (sauf exceptions mentionnées dans le protocole) ; - Antécédent de tumeur maligne active au cours des 3 dernières années (sauf exceptions mentionnées dans le protocole).



Taille de l'échantillon	<u>Nombre de sujets nécessaires</u> Le nombre de sujets nécessaires a été évalué en se basant sur les hypothèses suivantes : - la réalisation de l'analyse finale de SSP et de la première analyse intermédiaire de SG après un suivi minimum de 12 mois ; - la réalisation de l'analyse finale de SG après un suivi minimum de 24 mois ; - une prévalence estimée de l'expression de PD-L1 CPS$\geq$5 de 35% ; De plus, les <i>Hazard Ratio</i> (HR) ont été modélisés en 2 morceaux, avec : - pour la SSP : un délai d'effet pendant les 3 à 6 premiers mois (HR=1) puis un HR de 0,56 constant par la suite ; - pour la SG : un délai d'effet pendant les 6 premiers mois (HR=1) puis un HR de 0,65 constant par la suite. Initialement sur la base de ces hypothèses, il était prévu d'inclure 554 patients dans la population CPS$\geq$5 et ainsi : - pour le critère de SSP : l'étude dispose d'une puissance de 99% (si le délai d'effet était de 3 mois, avec 497 événements observés à 1 an) ou de 60% (si le délai d'effet était de 6 mois, avec 506 événements observés à 1 an) pour démontrer la différence entre les groupes, en population CPS$\geq$5 et avec un alpha bilatéral de 0,02 ; - pour le critère de SG : l'étude dispose d'une puissance de 85% (avec 466 décès observés à 2 ans) pour démontrer la différence entre les groupes, en population CPS$\geq$5 et avec un alpha bilatéral de 0,03. Toutefois, la prévalence de l'expression de PD-L1 CPS$\geq$5 à la date d'extraction de base du 10/07/2020 a été de 60% dans l'étude. Ainsi, avant l'évaluation du <i>Data Monitoring Committee</i> et la levée de l'aveugle pour le laboratoire, la puissance des analyses pour la SSP et la SG a été mise à jour. Au total, 949 patients ont été inclus dans la population CPS$\geq$5. En utilisant les mêmes hypothèses que celles présentées ci-dessus (outre la prévalence du CPS$\geq$5), il est estimé que : - pour le critère de SSP : l'étude dispose d'une puissance de 99,9% (si le délai d'effet était de 3 mois, avec 841 événements observés à 1 an) ou de 84% (si le délai d'effet était de 6 mois, avec 857 événements observés à 1 an) pour démontrer la différence entre les groupes, en population CPS$\geq$5 et avec un alpha bilatéral de 0,02 ; - pour le critère de SG : l'étude dispose d'une puissance de 97,9% (avec 800 décès observés à 2 ans) pour démontrer la différence entre les groupes, en population CPS$\geq$5 et avec un alpha bilatéral de 0,03.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse des critères de jugement d'efficacité :</u> Une analyse hiérarchisée a été réalisée sur les critères de jugement principaux multiples SSP et de SG. Ces critères de jugement principaux étaient d'abord testés en parallèle respectivement avec des alphas de 0,02 et 0,03 (Population CPS$\geq$5). Si le critère de SG était positif en population CPS$\geq$5, alors la moitié de l'alpha (0,015) était attribué à l'analyse de la SG en population CPS$\geq$1. Enfin, si cette analyse était positive l'alpha (0,015) était transmis à l'analyse de la SG en population ITT. Si l'analyse des critères de jugement principaux multiples était positive, l'alpha attribué à la SSP en population CPS$\geq$5 et l'autre moitié de l'alpha attribué à la SG en population CPS$\geq$5 étaient transmis à une seconde hiérarchie de tests visant cette fois à évaluer l'association nivolumab + ipilimumab (indication ne faisant pas l'objet du présent dossier). Survie sans progression <i>Test de supériorité de l'effet :</i> La comparaison entre les groupes en termes de SSP a été réalisée en utilisant un test log-rank bilatéral stratifié. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour tracer les courbes de 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'initiation et n'étaient pas décédés,

- en cas d'initiation d'un autre traitement systémique avant progression, les patients étaient censurés à la date de la dernière évaluation de la tumeur survenue avant cette initiation.

Sur la base du nombre réel d'événements observés lors de l'analyse intermédiaire, le niveau de significativité était fixé à $p < 0,02$ pour l'analyse en population CPS ≥ 5 .

Survie globale

Test de supériorité de l'effet : Les analyses de la survie globale ont utilisé les mêmes méthodes statistiques que celles décrites ci-dessus pour la SSP.

Une fonction de dépense du risque alpha de Lan-DeMets avec des bornes de type d'O'Brien-Fleming a été utilisée pour déterminer les bornes de significativité pour l'analyse intermédiaire et l'analyse finale de SG.

Sur la base du nombre réel de décès observés lors de l'analyse intermédiaire, le niveau de significativité était fixé à $p < 0,016$ pour l'analyse en population CPS ≥ 5 .

Quantification de l'effet :

Pour les critères de SSP et de SG, le *Hazard Ratio* (HR) et son intervalle de confiance (IC) à 95% étaient estimés en utilisant un modèle de Cox stratifié avec le groupe de traitement comme seule co-variable.

Analyses en sous-groupes :

Pour les critères de SSP et de SG, des analyses en sous-groupes étaient prévues au protocole, notamment en fonction de l'âge, de la région, du sexe, de l'ethnie, du score ECOG, de la localisation de la tumeur primitive, du stade de la tumeur au diagnostic, de la chimiothérapie reçue pendant l'étude, des antécédents de chirurgie ou de radiothérapie, de la classification de la tumeur, du délai entre le diagnostic et la randomisation, de la localisation des métastases, de l'instabilité microsatellitaire, de la présence d'*Helicobacter Pylori*, du statut HER-2, de l'expression de PD-L1 en %.

Population d'analyse

Les analyses d'efficacité ont été menées sur l'ensemble des patients randomisés. Selon les critères, différentes populations ont été considérées :

- patients dont la tumeur exprime PD-L1 CPS ≥ 5 (Population CPS ≥ 5)
- patients quel que soit le niveau d'expression de PD-L1 (Population ITT)
- patients dont la tumeur exprime PD-L1 CPS ≥ 1 (Population CPS ≥ 1) ou CPS ≥ 10 (Population CPS ≥ 10).

A noter que la population d'analyse du critère de jugement principal a été modifiée en cours d'étude, il n'y avait pas eu de stratification à l'inclusion sur cette population définie à *posteriori*. Dans le protocole révisé (7ème version), la population d'analyse des critères de jugement principaux a été définie comme les patients avec PD-L1 CPS ≥ 5 (sous-groupe de la population de l'étude) alors que cette population incluait tous les patients randomisés dans les précédents protocoles. La survie globale et la survie sans progression ont été maintenus comme critères d'évaluation principaux, et le taux de réponse objective a été déplacé en critère secondaire.

Principaux amendements au protocole

- Modification de la population principale de l'étude : passage de la population de patients quel que soit le niveau d'expression de PD-L1 aux patients dont la tumeur exprime PD-L1 CPS ≥ 5
- Ajout du taux de réponse objective (TRO) et de la SSP évalués par le BIRC comme critères de jugement principaux puis bascule du TRO en critère de jugement secondaire.
- Modification du minimum de suivi à 12 mois et 24 mois pour les analyses des co-critères de jugement principaux (SSP et SG).

*le score CPS correspond à l'expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales ainsi qu'au niveau des cellules immunitaires du microenvironnement tumoral (incluant lymphocytes et macrophages).

Résultats :

► Effectifs

Au total, 1581 patients ont été randomisés dans l'étude Checkmate 649 :

- 789 patients dans le groupe nivolumab + chimiothérapie,
- 792 patients dans le groupe chimiothérapie seule.

Parmi ces 1581 patients, 955 patients ont été inclus dans la population CPS $\geq$ 5 : 473 patients dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et 482 dans le groupe chimiothérapie seule.

Parmi eux, 933 ont reçu au moins 1 dose de traitement. La durée médiane de traitement a été de 7,11 mois dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 4,53 mois dans le groupe chimiothérapie.

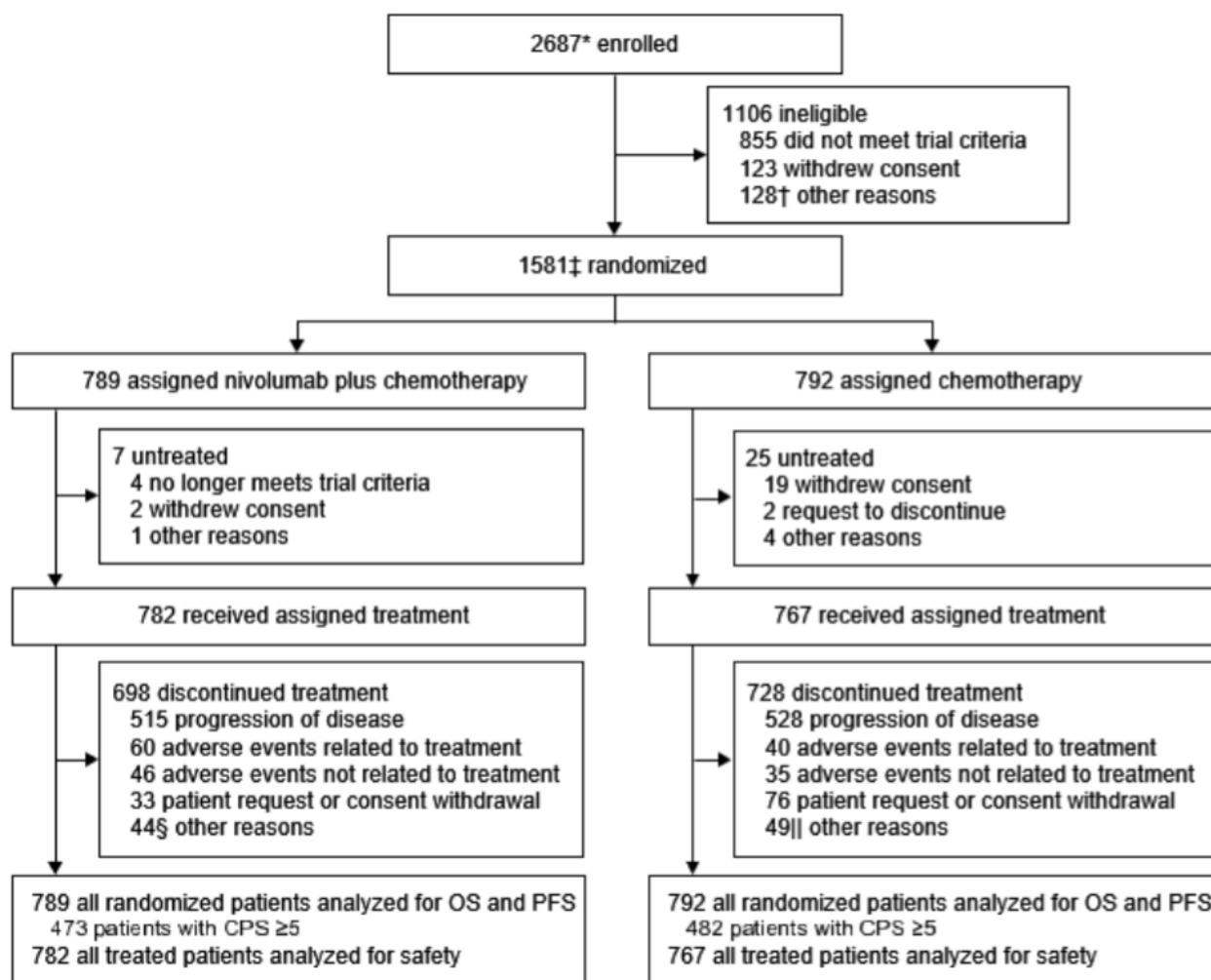


Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude CheckMate 649

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients étaient similaires entre les groupes nivolumab + chimiothérapie et chimiothérapie seule (Tableau 2). L'âge médian était de 63 ans, 71% des patients étaient des hommes.

Les caractéristiques de la maladie étaient également similaires entre les groupes. La localisation du cancer au diagnostic était l'œsophage pour 12,4% des patients, la jonction œsogastrique pour

17,8% des patients et gastrique pour 69,8% des patients. Ils avaient une maladie au stade III pour 13,7% et IV pour 81,3% des patients. **A noter que le statut HER-2 n'était pas rapporté pour 41,9% des patients.**

Concernant les antécédents de traitement, 12,9% des patients avaient reçu une ligne de traitement systémique antérieur, 21,2% des patients avaient reçu une chirurgie et 9,0% une radiothérapie.

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude CheckMate 649

	Population CPS≥5	
	Nivolumab + chimiothérapie N=473	Chimiothérapie N=482
Age		
Médian (Min-Max), années	63,0 (18-88)	62,0 (23-90)
< 65 ans, n (%)	266 (56,2)	286 (59,3)
≥ 65 ans - < 75 ans, n (%)	151 (31,9)	147 (30,5)
≥ 75 ans, n (%)	56 (11,8)	49 (10,2)
Sexe, n (%)		
Hommes	331 (70,0)	349 (72,4)
Femmes	142 (30,0)	133 (27,6)
Indice de performance ECOG, n (%)		
0	194 (41,0)	203 (42,1)
1	279 (59,0)	278 (57,7)
Diagnostic initial, n (%)		
Cancer de la jonction œso-gastrique	84 (17,8)	86 (17,8)
Cancer gastrique	333 (70,4)	334 (69,3)
Adénocarcinome de l'œsophage	56 (11,8)	62 (12,9)
Stade de la maladie lors du diagnostic initial, n (%)		
I	4 (0,8)	4 (0,8)
II	15 (3,2)	23 (4,8)
III	66 (14,0)	65 (13,5)
IV	387 (81,8)	389 (80,7)
Non rapporté	1 (0,2)	1 (0,2)
Statut de la maladie, n (%)		
Récidive locale	3 (0,6)	1 (0,2)
Métastatique	454 (96,0)	461 (95,6)
Localement avancé	16 (3,4)	20 (4,1)
Sites de métastases d'intérêt, n (%)		
Système nerveux central	1 (0,2)	0
Foie	191 (40,4)	217 (45,0)
Péritoine	101 (21,4)	96 (19,9)
Instabilité microsatellitaire, n (%)		
MSI-H	18 (3,8)	16 (3,3)
MSS	423 (89,4)	423 (87,8)
Invalide	6 (1,3)	8 (1,7)
Non rapporté	26 (5,5)	35 (7,3)
Statut HER-2, n (%)		
Positif	3 (0,6)	4 (0,8)
Négatif	272 (57,5)	271 (56,2)
Non connu	2 (0,4)	3 (0,6)
Non rapporté	196 (41,4)	204 (42,3)
Antécédents de traitements non pharmacologiques, n (%)		
Chirurgie	97 (20,5)	105 (21,8)
Radiothérapie	44 (9,3)	42 (8,7)
Contexte des traitements systémiques précédents, n (%)		
Néo-adjuvant	26 (5,5)	37 (7,7)
Adjuvant	39 (8,2)	27 (5,6)
Métastatique	0	0
Nombre de traitements systémiques antérieurs, n (%)		

0	409 (86,5)	421 (87,3)
1	64 (13,5)	59 (12,2)
2	0	2 (0,4)
≥3	0	0
Délai entre la fin du dernier traitement et la randomisation, n (%)		
<6 mois	1 (1,6)	3 (4,9)
6-12 mois	22 (34,4)	23 (37,7)
≥12 mois	41 (64,1)	35 (57,4)

► Co-critères de jugement principaux : SSP et SG dans la population CPS ≥ 5

Les résultats présentés sont issus de l'extraction de la base à la date du 10/07/2020.

A cette date, le suivi médian était de 13,6 mois et 10,7 mois dans les groupes nivolumab + chimiothérapie et chimiothérapie seule. Parmi les patients traités, la proportion de patients toujours en cours de traitement à la date de l'extraction était de 13,2% et 5,4% respectivement. Le principal motif d'arrêt de traitement était la progression de la maladie (62,2% et 68,4%)

• Survie sans progression en population CPS≥5 évaluée par le BICR

Lors de cette analyse, le suivi médian des patients était de 13,6 mois dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 10,7 mois dans le groupe chimiothérapie. Un total de 678 événements pour la SSP était survenu : 328 dans le groupe nivolumab + chimiothérapie (69,3%) et 350 dans le groupe chimiothérapie (72,6%) soit une réduction relative du risque de récurrence de 32% par rapport au groupe chimiothérapie (HR=0,68, IC_{98%} [0,56 ; 0,81] ; p<0,0001).

La médiane de survie sans maladie a été de 7,7 mois (IC_{95%} [7,03 ; 9,17]) dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 6,1 mois (IC_{95%} [5,55 ; 6,90]) dans le groupe chimiothérapie, soit un gain absolu de 1,6 mois en faveur de nivolumab + chimiothérapie.

Tableau 3 : Résultats sur le critère principal de SSP en population CPS≥5 à l'extraction de base du 10/07/2020 - Étude CheckMate 649

	Nivolumab + chimiothérapie	Chimiothérapie
N	473	482
Nombre d'événements, n (%)	328 (69,3)	350 (72,6)
HR [IC _{98%}] P	0,68 [0,56 ; 0,81] <0,0001	
Taux de survie sans progression à :		
6 mois % [IC _{95%}]	62,4 [57,7 ; 66,7]	50,1 [45,2 ; 54,8]
12 mois % [IC _{95%}]	36,3 [31,7 ; 41,0]	21,9 [17,8 ; 26,1]
Médiane de survie sans progression (mois) [IC _{95%}]	7,69 [7,03 ; 9,17]	6,05 [5,55 ; 6,90]
Nombre de patients censurés, n (%)	145 (30,7)	132 (27,4)
N'ayant pas d'évaluation de la tumeur à l'initiation	1 (0,2)	4 (0,8)
N'ayant pas d'évaluation de la tumeur après l'initiation	7 (1,5)	17 (3,5)
Ayant reçu un autre traitement anticancéreux	58 (12,3)	59 (12,2)
Toujours sous traitement	51 (10,8)	24 (5,0)
En cours de suivi	23 (4,9)	18 (3,7)
Sortie d'étude	5 (1,1)	10 (2,1)

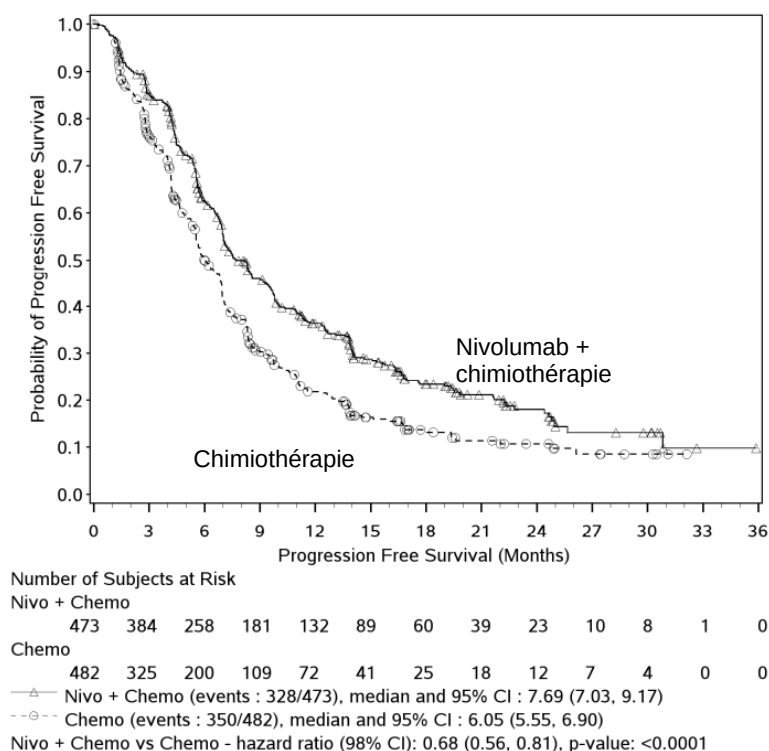


Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier sur le critère principal de SSP en population CPS≥5 à l'extraction de base du 10/07/2020 - Étude CheckMate 649

• Survie globale en population CPS≥5

Lors de cette analyse, le suivi minimum des patients était de 12,1 mois. Un total 671 décès a été observé, 309 dans le groupe nivolumab + chimiothérapie (65,3%) et 362 dans le groupe chimiothérapie (75,1%) soit une réduction relative du risque de décès de 29% par rapport au groupe chimiothérapie (HR=0,71, IC_{98,4%} [0,59 ; 0,86] ; p<0,0001).

La médiane de survie globale a été de 14,4 mois (IC_{95%} [13,1 ; 16,2]) dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 11,1 mois (IC_{95%} [10,0 ; 12,1]) dans le groupe chimiothérapie, soit un gain absolu de 3,3 mois en faveur de nivolumab + chimiothérapie.

Tableau 4 : Résultats sur le critère principal de SG en population CPS≥5 à l'extraction de base du 10/07/2020 - Étude CheckMate 649

		Nivolumab + chimiothérapie	Chimiothérapie
N		473	482
Nombre de décès, n (%)		309 (65,3)	362 (75,1)
HR [IC _{98,4%}] P		0,71 [0,59 ; 0,86] <0,0001	
Taux de survie à :			
6 mois % [IC _{95%}]		81,4 [77,5 ; 84,6]	74,8 [70,6 ; 78,5]
12 mois % [IC _{95%}]		57,3 [52,6 ; 61,6]	46,4 [41,8 ; 50,8]
Médiane de survie globale (mois) [IC _{95%}]		14,39 [13,11 ; 16,23]	11,10 [10,02 ; 12,09]
Nombre de patients censurés, n (%)		164 (34,7)	120 (24,9)
Toujours sous traitement, dont :		62 (13,1) 57 (12,1) 5 (1,1)	25 (5,2) 25 (5,2) 0

sans progression		85 (18,0)	65 (13,5)
avec progression		17 (3,6)	30 (6,2)
En cours de suivi		10 (2,1)	19 (3,9)
Sortis d'étude, dont :		7 (1,5)	10 (2,1)
retrait de consentement		0	1 (0,2)
perdu de vue			
autre			

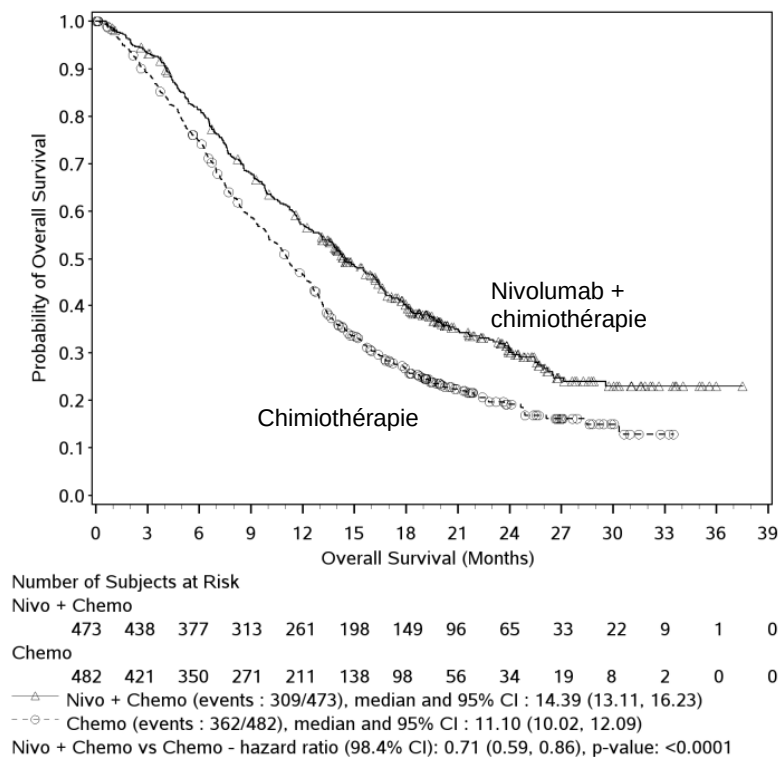


Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier sur le co-critère principal de SG en population CPS≥5 à l'extraction de base du 10/07/2020 - Étude CheckMate 649

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés (SG dans la population CPS≥1 et SG dans la population ITT) n'étant pas évalués dans la population de l'AMM, ils ne seront pas présentés dans cet avis.

► Critères de jugement exploratoires

Seul le critère exploratoire (évalué sans méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests) évalué dans la population de l'AMM est présenté dans cet avis. Il s'agit du taux de réponse objective (TRO) : l'analyse dans la population CPS ≥ 5 a suggéré un taux de réponse objective de 50,1% dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 38,2% dans le groupe chimiothérapie seule.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients, dans l'étude CheckMate 649, a été analysée par l'échelle visuelle analogique (VAS) du questionnaire EQ-5D et par le questionnaire spécifique au cancer gastrique Functional Assessment of Cancer Therapy – Gastric (FACT-Ga).

Dans la mesure où l'évaluation de la qualité de vie était exploratoire, aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur ce critère.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude CheckMate 649

Ensemble des EI :

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 99,2% dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 98,0% dans le groupe chimiothérapie. La proportion de patients ayant eu un EI de grades 3-4 a été de 69,1% et de 59,5% respectivement dans les groupes nivolumab + chimiothérapie et chimiothérapie seule.

EI liés au traitement :

Les proportions de patients ayant rapporté au moins un EI considéré lié au traitement a été de 94,4% dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 88,5 % dans le groupe chimiothérapie. La proportion de patients ayant eu un EI de grades 3-4 considéré lié au traitement a été de 59,1% et de 44,5% respectivement dans les groupes nivolumab + chimiothérapie et chimiothérapie seule.

EI grave :

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de 54,1% dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 43,7% dans le groupe chimiothérapie. La proportion de patients ayant eu un EIG jugés liés au traitement a été de 22% et de 12,1% respectivement dans les groupes nivolumab + chimiothérapie et chimiothérapie seule.

Arrêt de traitement :

Les fréquences des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement ont été de 47,4% dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 32,7% dans le groupe chimiothérapie. Les EI considérés liés au traitement et ayant entraîné l'arrêt du traitement ($\geq 2\%$ des patients) dans le groupe nivolumab + chimiothérapie ont été les neuropathies périphériques et les neuropathies périphériques sensorielles.

Décès :

Au total, 12 décès considérés liés à la toxicité du traitement ont été rapportés dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et 4 décès dans le groupe chimiothérapie.

Dans le groupe nivolumab + chimiothérapie, 10 de ces décès étaient survenus moins de 30 jours après la dernière dose et 2 entre 30 et 100 jours après la dernière dose. Il s'agissait de :

- 3 cas jugés liés au nivolumab : pneumonie, maladie pulmonaire interstitielle et pneumopathie,
- 2 cas jugés liés à la fois au nivolumab et à la chimiothérapie : infection et toxicité gastro-intestinale,
- 7 cas jugés liés à la chimiothérapie : fièvre neutropénique, mucosite intestinale, accident vasculaire cérébral, saignement gastro-intestinal, choc septique, pneumonie, et neutropénie fébrile.

Dans le groupe chimiothérapie, les 4 décès étaient survenus moins de 30 jours après la dernière dose. Il s'agissait d'un thromboembolisme pulmonaire, d'une asthénie avec hyporexie sévère, d'une toxicité médicamenteuse avec diarrhée, et d'une pneumonie interstitielle.

Lors de l'analyse de suivi (date de l'extraction de base du 08/07/2021 avec une durée minimale de suivi de 24 mois), 16 décès considérés liés à la toxicité du traitement ont été rapportés dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et 4 décès dans le groupe chimiothérapie.

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

Le résumé des risques du PGR de OPDIVO (nivolumab), version 22.2 du 11/06/2021, est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Pneumopathie d'origine immunologique - Colite d'origine immunologique - Hépatite d'origine immunologique - Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique - Endocrinopathie d'origine immunologique - Événement indésirable cutanée d'origine immunologique - Autre événement indésirable d'origine immunologique - Réaction grave lors de la perfusion
Risques importants potentiels	- Toxicité embryo fœtale - Immunogénicité - Complication d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques après traitement par nivolumab dans le lymphome de Hodgkin - Risque de GvHD avec le nivolumab après allogreffe
Informations manquantes	- Patient avec insuffisance hépatique et/ou rénale sévère - Patient avec maladie auto-immune - Patient ayant reçu un traitement immunosuppresseur systémique avant d'initier le nivolumab

7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a indiqué qu'aucun nouveau rapport de pharmacovigilance (PBRER) n'était disponible depuis la dernière évaluation d'OPDIVO (nivolumab), dont les éléments sont rappelés ci-dessous¹⁰ :

« Le laboratoire a fourni les données de tolérance des PBRER couvrant les périodes du 04 janvier 2019 au 03 juillet 2019 (9^{ème} version) et du 04 juillet 2019 au 03 juillet 2020 (10^{ème} version).

Au cours de ces périodes :

- 7 signaux ont été identifiés, analysés et clôturés : myocardite, diabète de type 1 fulminant, tuberculose, lymphohistiocytose hémophagocytaire, anémie hémolytique auto-immune, péricardite et lichen scléreux/autres lichens
- 1 signal a été identifié mais non validé : thrombo-embolisme veineux
- 1 signal est en cours d'évaluation : fasciite à éosinophiles
- Le document de sécurité de référence (Core Data Sheet) a été mis à jour pour :
 - Ajout des modifications de traitement recommandées pour les myocardites de grade 2, et informations renforcées sur le diagnostic et le traitement des myocardites
 - Ajout des lymphohistiocytoses hémophagocytaires et des anémies hémolytiques auto-immunes dans les événements indésirables post-AMM
 - Ajout des péricardites dans les événements indésirables post-AMM

Le laboratoire a également fourni les rapports d'évaluation du PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) couvrant les périodes du 04 juillet 2018 au 03 janvier 2019, et du 04 janvier 2019 au 03 juillet 2019. Les conclusions de ces deux rapports étaient identiques, et considéraient que la balance bénéfices/risques demeurerait inchangée, et qu'aucune préoccupation nouvelle concernant la tolérance n'avait été identifiée. »

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'OPDIVO (nivolumab) dans son extension d'indication du traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 5 , repose sur les résultats de l'étude CheckMate 649.

¹⁰ OPDIVO – Avis de la CT du 02/06/2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19064_OPDIVO_PIC_REEV_AvisDef_CT19064.pdf (consulté le 27/08/2021)

Cette étude de phase III de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, a comparé l'efficacité et la tolérance du nivolumab en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et sels de platine par rapport à la chimiothérapie seule. Cette étude a été réalisée chez 1550 patients ayant un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique, ou de l'œsophage avancé ou métastatique et n'ayant pas reçu de traitement systémique pour leur maladie auparavant (1^{ère} ligne de traitement).

Au total, 1581 patients ont été randomisés dans l'étude Checkmate 649 : 789 patients dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et 792 patients dans le groupe chimiothérapie seule.

Parmi ces 1581 patients, 955 patients ont été inclus dans la population CPS $\geq$ 5 : 473 patients dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et 482 dans le groupe chimiothérapie seule.

Parmi eux, 933 ont reçu au moins 1 dose de traitement. La durée médiane de traitement a été de 7,11 mois dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 4,53 mois dans le groupe chimiothérapie.

Les caractéristiques démographiques des patients étaient similaires entre les groupes nivolumab + chimiothérapie et chimiothérapie seule. L'âge médian était de 63 ans, 71% des patients étaient des hommes.

Les caractéristiques de la maladie étaient également similaires entre les groupes. La localisation du cancer au diagnostic était l'œsophage pour 12,4% des patients, la jonction œsogastrique pour 17,8% des patients et gastrique pour 69,8% des patients. Ils avaient une maladie au stade III pour 13,7% et IV pour 81,3% des patients. **A noter que le statut HER-2 n'était pas rapporté pour 41,9% des patients.**

Concernant les antécédents de traitement, 12,9% des patients avaient reçu une ligne de traitement systémique antérieur, 21,2% des patients avaient reçu une chirurgie et 9,0% une radiothérapie.

■ Efficacité

Les co-critères de jugement principaux étaient la survie sans progression et la survie globale dans la population CPS $\geq$ 5.

A noter que la population d'analyse du critère de jugement principal a été modifiée en cours d'étude, il n'y avait pas eu de stratification à l'inclusion sur cette population définie a posteriori.

Les résultats présentés sont issus de l'extraction de la base à la date du 10/07/2020.

Survie sans progression évaluée par le BICR :

Lors de cette analyse, le suivi médian des patients était de 13,6 mois dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 10,7 mois dans le groupe chimiothérapie. Un total de 678 événements pour la SSP sont survenus : 328 dans le groupe nivolumab + chimiothérapie (69,3%) et 350 dans le groupe chimiothérapie (72,6%) soit une réduction relative du risque de récurrence de 32% par rapport au groupe chimiothérapie (HR=0,68, IC_{98%} [0,56 ; 0,81] ; p<0,0001).

La médiane de survie sans progression a été de 7,7 mois (IC_{95%} [7,03 ; 9,17]) dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 6,1 mois (IC_{95%} [5,55 ; 6,90]) dans le groupe chimiothérapie, soit un gain absolu de 1,6 mois en faveur de nivolumab + chimiothérapie.

Survie globale :

Lors de cette analyse, le suivi minimum des patients était de 12,1 mois. Un total de 671 décès a été observé, 309 dans le groupe nivolumab + chimiothérapie (65,3%) et 362 dans le groupe chimiothérapie (75,1%) soit une réduction relative du risque de décès de 29% par rapport au groupe chimiothérapie (HR=0,71, IC_{98,4%} [0,59 ; 0,86] ; p<0,0001).

La médiane de survie globale a été de 14,4 mois (IC_{95%} [13,1 ; 16,2]) dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 11,1 mois (IC_{95%} [10,0 ; 12,1]) dans le groupe chimiothérapie, soit un gain absolu de 3,3 mois en faveur de nivolumab + chimiothérapie.

■ Tolérance

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 99,2% dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 98,0% dans le groupe chimiothérapie. La proportion de patients ayant eu un EI de grades 3-4 a été de 69,1% et de 59,5% respectivement dans les groupes nivolumab + chimiothérapie et chimiothérapie seule.

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de 54,1% dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 43,7% dans le groupe chimiothérapie. Les fréquences des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement ont été de 47,4% dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 32,7% dans le groupe chimiothérapie. Les EI considérés liés au traitement et ayant entraîné l'arrêt du traitement ($\geq 2\%$ des patients) dans le groupe nivolumab + chimiothérapie ont été les neuropathies périphériques et les neuropathies périphériques sensorielles.

Au total, 12 décès considérés liés à la toxicité du traitement ont été rapportés dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et 4 décès dans le groupe chimiothérapie.

Lors de l'analyse de suivi (date de l'extraction de base du 08/07/2021 avec une durée minimale de suivi de 24 mois), 16 décès considérés liés à la toxicité du traitement ont été rapportés dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et 4 décès dans le groupe chimiothérapie.

■ Discussion

Au total, dans l'étude randomisée CheckMate 649, en ouvert, la supériorité du nivolumab en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et sels de platine a été démontrée par rapport à la chimiothérapie seule en tant que traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 5 .

Il a été mis en évidence un gain de médiane de survie globale de 3,3 mois (médiane de survie globale de 14,4 mois (IC_{95%} [13,1 ; 16,2]) dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 11,1 mois (IC_{95%} [10,0 ; 12,1]) dans le groupe chimiothérapie) et un gain de survie sans progression de 1,6 mois (médiane de survie sans progression de 7,7 mois (IC_{95%} [7,03 ; 9,17]) dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 6,1 mois (IC_{95%} [5,55 ; 6,90]) dans le groupe chimiothérapie).

Néanmoins, la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- L'étude a fait l'objet de plusieurs amendements concernant la population d'analyse et les critères d'évaluations. La population d'analyse du critère de jugement principal a été modifiée en cours d'étude, il n'y avait pas eu de stratification à l'inclusion sur cette population définie a posteriori. Dans le protocole révisé (7ème version), la population d'analyse des critères de jugement principaux a été définie comme les patients avec PD-L1 CPS ≥ 5 (sous-groupe de la population de l'étude) alors que cette population incluait tous les patients randomisés dans les précédents protocoles. La survie globale et la survie sans progression ont été maintenus comme critères d'évaluation principaux, et le taux de réponse objective a été déplacé en critère secondaire.
- Bien que le groupe contrôle de l'étude (bi-chimiothérapie par 5FU ou capécitabine et oxaliplatine) soit acceptable, il ne peut être exclu qu'il soit infra-thérapeutique pour certains patients. En effet, chez les patients en bon état général, les tri-chimiothérapies avec l'ajout du docétaxel sont préférées mais leur toxicité est majorée.
- Les résultats du sous-groupe de patients avec CPS < 5 (n=626 (39,6%)) exclus de l'indication AMM) sont issus d'une analyse en sous-groupe exploratoire et il n'est pas possible de quantifier de façon formelle l'apport de nivolumab dans le sous-groupe des patients avec un score CPS < 5 ;
- La transposabilité incertaine des résultats. En effet, seuls les patients avec un score de performance ECOG 0 ou 1 ont été inclus et le statut HER-2 n'était pas rapporté pour 41,9% des patients. Or l'indication octroyée par l'AMM concerne seulement les patients HER-2 négatif.
- La méthodologie de l'étude ne permet pas de quantifier l'apport formel d'OPDIVO (nivolumab) dans l'association, une étude à 3 groupes aurait été intéressante (association nivolumab + chimiothérapie versus nivolumab en monothérapie et versus chimiothérapie seule)
- Le caractère exploratoire des données de qualité de vie (critère de jugement secondaire à caractère exploratoire, sans contrôle du risque alpha).
- Le caractère ouvert de l'étude alors qu'une étude en double aveugle était réalisable
- Le profil de tolérance de l'association nivolumab + chimiothérapie marquée lors de l'analyse de suivi par 16 décès considérés liés à la toxicité du traitement versus 4 décès dans le groupe chimiothérapie seule et par les fréquences des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement qui ont

été de 47,4% dans le groupe nivolumab + chimiothérapie versus 32,7% dans le groupe chimiothérapie seule

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des incertitudes en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire d'OPDIVO (nivolumab) en association à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule sur la morbi-mortalité chez les patients atteints d'un cancer gastrique, de la jonction œsogastrique, ou d'adénocarcinome de l'œsophage HER-2 négatif, avancé ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) ≥ 5 . Faute de données robustes, un impact sur la qualité de vie n'est pas attendu.

En conséquence, OPDIVO (nivolumab) apporte une réponse partielle supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.5 Programme d'études

7.5.1 Dans d'autres indications

► Etudes cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CheckMate 648	Phase III randomisée évaluant l'association nivolumab + ipilimumab ou nivolumab + Fluorouracile-Cisplatine versus Fluorouracile-Cisplatine dans les cancers épidermoïdes de l'œsophage non résécable avancé, en récurrence ou métastatique non préalablement traité	En cours d'évaluation à l'EMA

► Etudes en vie réelle

FREGAT est une base de données clinico-biologique nationale française des cancers œsogastriques. 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.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement systémique de première ligne pour ces patients est la chimiothérapie le plus souvent associant une fluoropyrimidine à un dérivé du platine. Bien que l'association DCF (docétaxel, cisplatine, 5FU) ait montré par rapport à l'association 5FU-cisplatine une supériorité sur le taux de réponses et de survie sans progression, son utilisation reste limitée à des patients sélectionnés compte tenu de sa mauvaise tolérance notamment hématologique.

En cas de tumeur avec HER+ (environ 20% des cas), une thérapie ciblée par anti HER2 (trastuzumab) est associée à une bichimiothérapie à base de cisplatine et de 5-Fluorouracile (5-FU) ou de capécitabine. A ce stade de la maladie (non résécable, avancé ou métastatique), la médiane de survie globale est de moins d'un an avec les chimiothérapies à base sels de platine et de fluoropyrimidines^{11,12}.

¹¹ Digklia A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives. World J Gastroenterol. 2016 Feb 28;22(8):2403-14

¹² Yang D, Hendifar A, Lenz C, Togawa K, Lenz F, Lurje G, Pohl A, Winder T, Ning Y, Groshen S, Lenz H. Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity. J Gastrointest Oncol. 2011;2(2):77-84

Place d'OPDIVO (nivolumab) dans la stratégie thérapeutique :

OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, est un traitement de première ligne chez les patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) ≥ 5 .

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les adénocarcinome gastriques, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage avancés non résécables ou métastatiques sont des maladies graves qui engagent le pronostic vital
- ▮ La spécialité OPDIVO (nivolumab) est un médicament à visée curative.
- ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. comparateurs cliniquement pertinents).
- ▮ OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, est un traitement de première ligne de traitement chez les patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) ≥ 5 .

Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie et de sa prévalence
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle supplémentaire au besoin identifié en raison d'un impact sur la morbi-mortalité avec l'amélioration de la survie sans progression et de la survie globale mais avec une transposabilité des résultats non assurée (cf. rubrique 7.4 résumé et discussion) et sans impact démontré sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie,

OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie combinée de fluoropyrimidine et de sels de platine 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 important dans cette extension d'indication.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert, de la supériorité d'OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine par rapport à cette chimiothérapie seule chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 5 en termes de :
 - o survie globale (HR=0,71, IC98,4% [0,59 ; 0,86] ; $p<0,0001$).
 - o survie sans progression (HR=0,68, IC98% [0,56 ; 0,81] ; $p<0,0001$).

et malgré :

- un profil de tolérance d'OPDIVO (nivolumab) en association à la chimiothérapie moins favorable qu'avec la chimiothérapie seule, marqué par un surcroît de toxicité avec notamment avec plus d'EI ayant conduit à l'arrêt de traitement dans le groupe nivolumab + chimiothérapie (47,4% versus 32,7%)
- l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie,

la Commission de la Transparence considère **qu'OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne de traitement, dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) ≥ 5 apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la chimiothérapie seule.**

09.3 Population cible

La population cible d'OPDIVO dans cette extension d'indication est représentée par les patients adultes traités en première ligne d'un cancer gastrique, de la jonction œsogastrique, ou d'adénocarcinome de l'œsophage HER-2 négatif, avancé ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) ≥ 5 .

Selon les dernières estimations réalisées par l'INCa¹³, 5 445 nouveaux cas de cancer de l'œsophage et 6 557 nouveaux cas de cancer gastrique (incluant la jonction œsogastrique) ont été diagnostiqués en France en 2018. La proportion de l'histologie de type adénocarcinome est estimée à 36%¹⁴ pour le cancer de l'œsophage et 90% pour le cancer gastrique respectivement, soit un total de 1960 patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage et de 5901 patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique.

Une analyse rétrospective de la base de données américaine : *Surveillance Epidemiology and End Results* reporte qu'environ 62% des patients présenteraient un adénocarcinome de l'œsophage au stade III ou IV au diagnostic, soit 1 215 patients¹⁵. D'un autre côté, selon l'analyse rétrospective d'un registre suédois¹⁶, 44% des patients seraient atteints d'un adénocarcinome gastrique au stade III ou IV au moment du diagnostic, soit 2 597 patients.

La littérature rapporte qu'en général 85% des patients ont un statut HER-2 négatif¹⁷. Ces données permettent d'estimer le nombre de patients atteints d'adénocarcinomes gastrique, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage au stade III ou IV et de statut HER-2 négatif à 3 240.

¹³ INCa. Les cancers en France. Edition 2015. Janvier 2016

¹⁴ Defossez G et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 - Tumeurs solides. Juillet 2018

¹⁵ Esophageal Cancer: An Updated Surveillance Epidemiology and End Results Database Analysis (nih.gov)

¹⁶ Informations apportées par le laboratoire

¹⁷ TNCD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive

Parmi ces patients, selon l'analyse de la cohorte FREGAT, 81% reçoivent une première ligne de chimiothérapie (2 624 patients).

En l'absence de données publiées et sur la base de l'étude CheckMate 649, environ 60% des patients atteints d'adénocarcinome gastrique, de la jonction œsogastrique, ou de l'œsophage présentent une tumeur exprimant PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) ≥ 5 , soit 1 575 patients.

La population cible est estimée à 1 575 patients par an en France.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

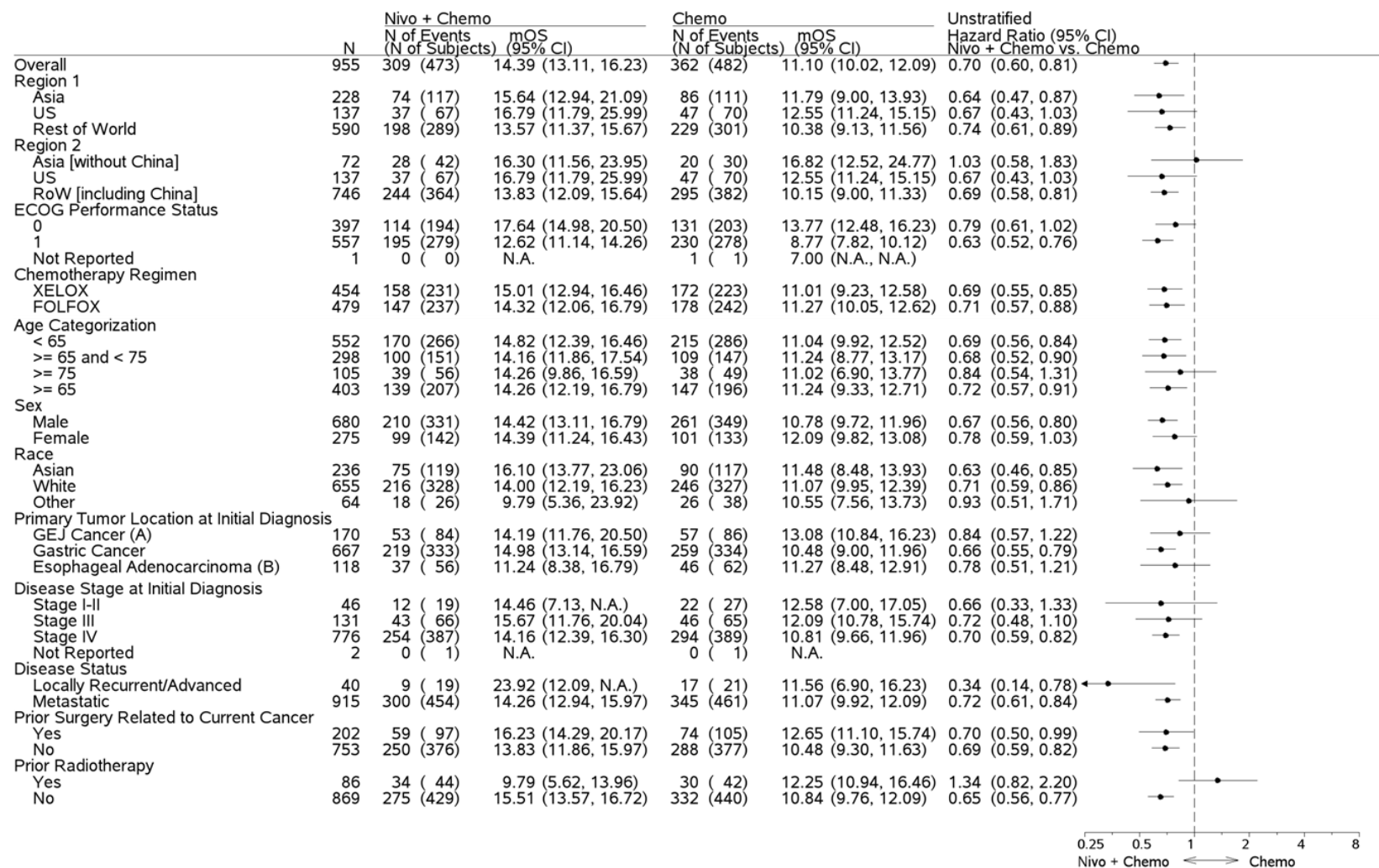
Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

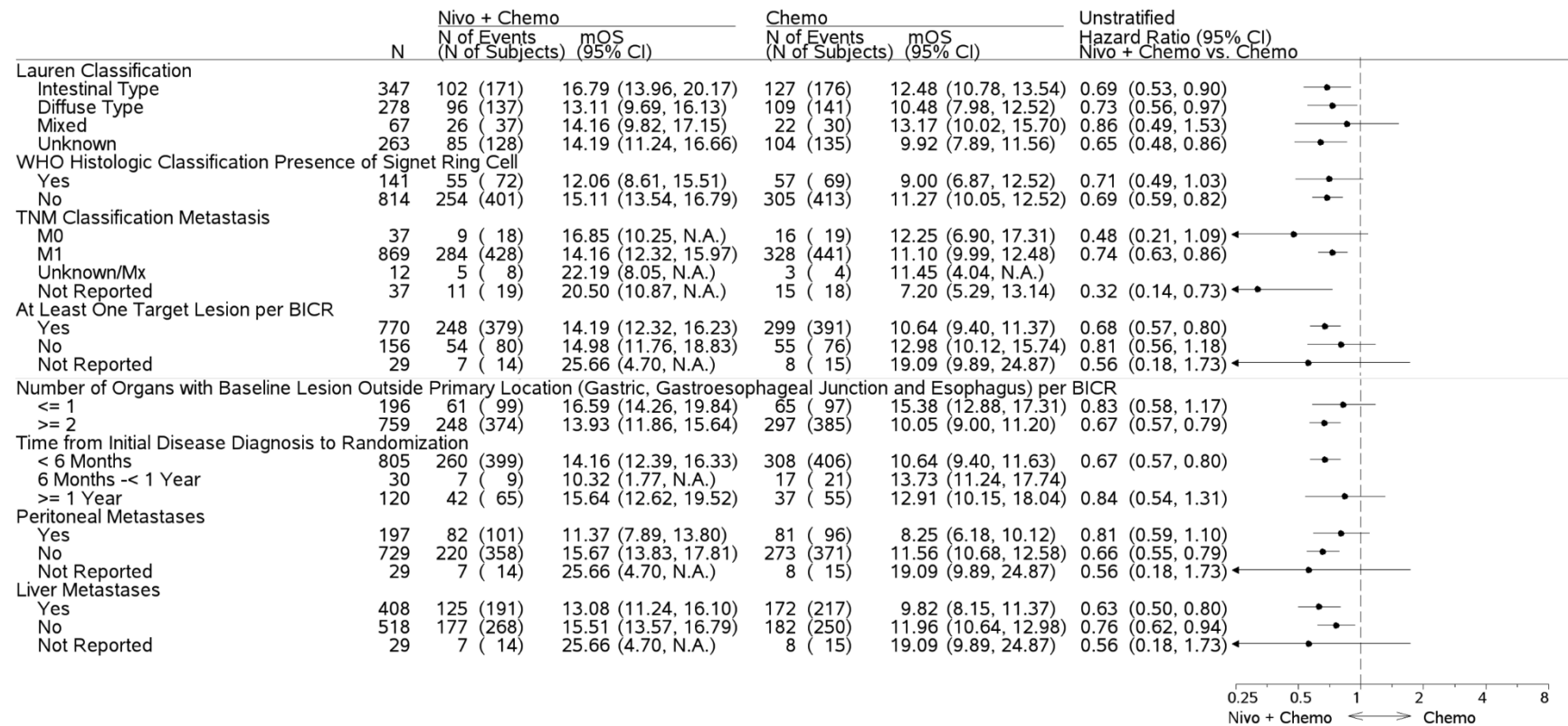
Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 22/11/2021 Date d'examen et d'adoption : 23/03/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</u> Boîte de 1 Flacon 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 12 ml (CIP : 34009 550 855 2 2) Boîte de 1 Flacon de 24 ml (CIP : 34009 550 555 7 0)
Demandeur	Bristol Myers Squibb
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	19/06/2015 (procédure centralisée) AMM initiale : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). 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. 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. 11/05/2016 (EI) : en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). 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. 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. 02/06/2017 (EI) : 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. 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. 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. 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 CBNPC métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK. 20/11/2020 (EI) : 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. 13/04/2021 (EI) : en association au cabozantinib, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.

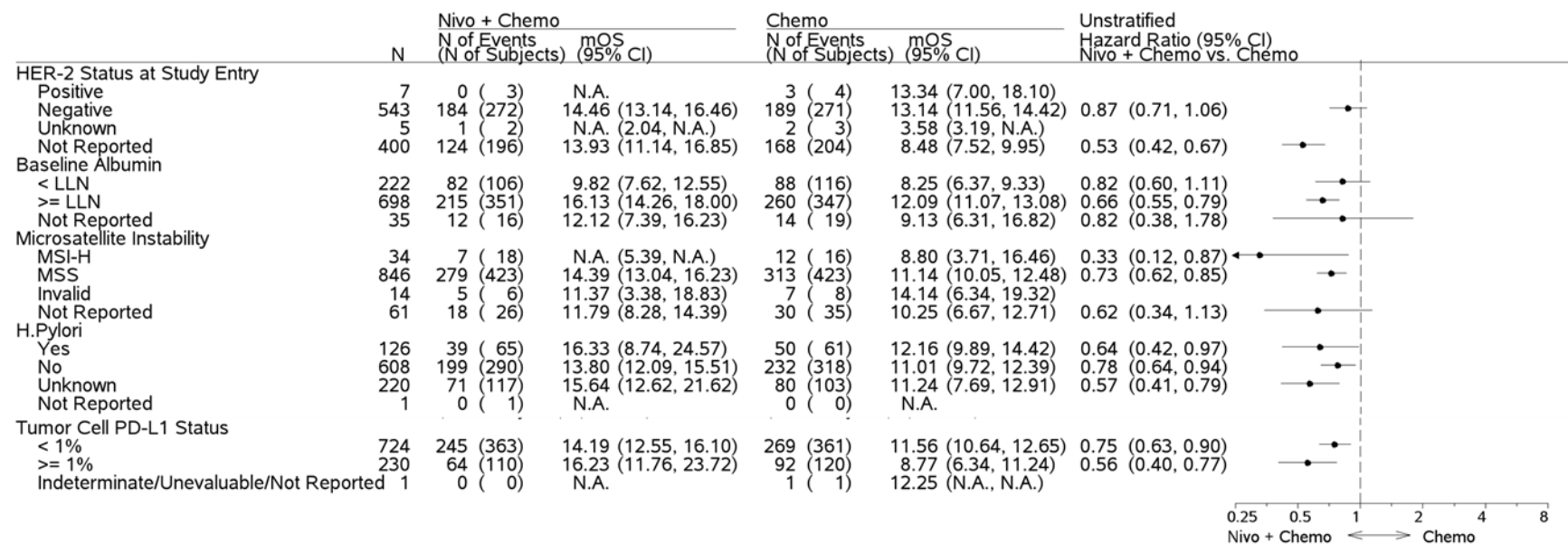
	01/06/2021 (EI) : en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable. 24/06/2021 (EI) : en association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée, après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine. 28/07/2021 (EI) : en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique, et qui présentent une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure. 19/10/2021 (EI) : en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne de traitement, dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) ≥ 5. Engagement dans le cadre de l'AMM : L'AMM est associée à un PGR européen. PGR version (v22.2)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01FF01

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

Analyse en sous-groupe ; Survie globale dans la population de l'étude CheckMate 649







Analyse en sous-groupe : Survie sans progression dans la population de l'étude CheckMate 649

