

**ACCES PRECOCE OPDIVO - CA209-6LW**  
**RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE n°1**  
**OPDIVO® 10 mg/mL solution à diluer pour perfusion (Nivolumab)**

Période du 22 Mars 2022 au 01 Juillet 2022

## 1- Introduction

Le 17 février 2022, la Haute Autorité de Santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP) à OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/mL (solution à diluer pour perfusion) exploitée par Bristol-Myers Squibb SAS dans l'indication suivante : « 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 combiné positif (Combined Positive Score : CPS)  $\geq 5$  ».

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 19 octobre 2021, dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce.

Ce premier rapport présente les informations contenues dans les observations de pharmacovigilance recueillies pendant la période du 22 mars 2022 (date de début de l'AAP) au 1<sup>er</sup> juillet 2022 (date de clôture de la période du rapport de synthèse n°1).

## 2- Données recueillies

### a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

#### **Suivi des patients**

Au total, 172 patients ont fait l'objet de demande d'accès au traitement (DAT) dans le cadre de l'AAP sur la période couverte par ce rapport. Parmi ces 172 demandes, 21 ont été refusées ; ainsi 151 patients ont été inclus sur la période couverte par ce rapport.

Le CRF n'incluant pas la date d'initiation du traitement, le traitement a été considéré comme administré pour tous les patients inclus, sauf s'il existait un formulaire d'interruption de traitement dont la date de fin de traitement est égale à la date de validation de la demande de traitement ; ainsi 148 patients ont répondu à la définition de patients exposés.

Il n'y avait aucune donnée manquante dans les données des demandes d'accès au traitement, hormis pour le nombre de métastases (6,7% de données manquantes [9/135 patients présentant des métastases]).

Le CRF n'incluant pas de recueil de données de visite de suivi, hormis celles relatives à l'arrêt définitif du traitement, le pourcentage de données manquantes par variable, pour les patients exposés, n'est donc pas mesurable.

Pour les mêmes raisons, la durée de suivi médiane sous traitement n'était pas mesurable (pas de donnée de suivi).

### **Caractéristiques générales des patients**

Sur les 151 patients inclus, 76,2% (115/151) étaient des hommes et 23,8% (36/151) des femmes. Les patients étaient âgés de 38 à 89 ans avec un âge médian de 67 ans (âge moyen 66,4 ans). Le poids des patients était de 37 à 123 kg avec un poids médian de 70,0 kg (poids moyen 70,7 kg).

### **Caractéristiques de la maladie**

Le délai entre le diagnostic de l'adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage, et la validation de la demande d'accès au traitement était de 0,2 à 435,6 mois avec un délai médian de 1,61 mois. A noter que le délai de 435,6 mois a été observé pour le patient FRA321-6156, pour lequel la date de diagnostic initial datait de mars 1986 pour une maladie au stade localisée, date à laquelle le patient avait subi une gastrectomie subtotale.

La majorité des patients inclus (48,3% ; 73 patients) présentait un adénocarcinome gastrique, 30,5% (46 patients) un adénocarcinome de la jonction œsogastrique et 21,2% (32 patients) présentaient un adénocarcinome de l'œsophage.

Pour la majorité des patients (135 [89,4%]), la demande d'accès au traitement a été réalisée au stade métastatique. Les métastases les plus fréquentes étaient des métastases digestives (68,1%) et des métastases ganglionnaires (45,9%). Pour 126 patients (les données étaient manquantes pour 9 patients), le nombre de métastases était de 1 à 25 avec un nombre médian de 4.

Pour la majorité des patients inclus, l'ECOG Performance Status (ECOG PS) était égal à 1 (59,6%) ; 35,8% des patients inclus avaient un ECOG égal à 0 et les 4,6% restants un ECOG supérieur à 1.

Le statut HER2 était négatif et le Score combiné positif (PD-L1 CPS) était supérieur ou égal à 5 pour l'ensemble des patients inclus.

La majorité des patients inclus (76,8%) présentait des tumeurs à microsatellites stables (MSS), 7,3% des patients une tumeur MSI-high (MSI-H) et pour 15,9% le statut MSI était inconnu.

La majorité des patients inclus (76,8%) n'avait pas reçu de traitement adjuvant/néoadjuvant pour leur cancer gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne. Parmi les 35 patients ayant reçu de traitement adjuvant/néoadjuvant, 29 patients (82,9%) avaient reçu une chimiothérapie seule dont la majorité par Flot (15 patients [51,7%]) ou Folfox (9 patients [31,0%]). La chimiothérapie a été initiée chez la majorité des patients (17/29 [58,6%]) au moins 6 mois avant la demande d'accès précoce.

Parmi les 35 patients ayant reçu de traitement adjuvant/néoadjuvant, 7 patients (20,0%) avaient reçu une radio-chimiothérapie dont la majorité par Folfox (6/7 [85,7%]). Le traitement par radio-

chimiothérapie a été arrêté chez la majorité des patients (6/7 [85,7%]) au moins 6 mois avant la demande d'accès précoce.

Parmi les 151 patients inclus, la majorité des patients n'avait pas reçu de traitement antérieur incluant des inhibiteurs de HER2 (96,0%), ni de radiothérapie antérieure (90,7%).

Parmi les 151 patients inclus, seulement 9 patients (6,0%) étaient traités par corticothérapie à la date de la DAT. La majorité des patients (81/151 [53,6%]) n'avait pas de traitements concomitants. Les patients traités l'étaient en majorité pour des maladies des systèmes digestif, cardiovasculaire ou nerveux.

Parmi les 151 patients inclus, 39 (25,8%) patients présentaient des comorbidités importantes telles que l'hypertension (48,7% [19/39]), autres cardiopathies (41,0% [16/39]) ou diabète (35,9% [14/39]).

### **Caractéristiques des prescripteurs**

A la date du 1er juillet 2022, 124 prescripteurs participaient à cet AAP (enregistrement d'une demande d'accès au traitement) dont 113 (91,1 %) avaient inclus au moins un patient. La majorité des prescripteurs exerçait dans des services d'oncologie et dans des Centres Hospitaliers Généraux ou des centres privés. Ces prescripteurs étaient répartis sur 12 régions françaises.

### **b. Conditions d'utilisation du médicament**

Les conditions d'utilisation dans le cadre de l'AAP d'OPDIVO® étaient identiques aux conditions prévues dans le protocole des études cliniques. 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 combiné positif  $\geq 5$ , étaient éligibles pour recevoir OPDIVO®.

Pour la majorité des patients (97,4%, 147 patients) la dose prescrite était de 240 mg d'OPDIVO® toutes les 2 semaines, et pour les 4 autres patients (2,6%) la dose était de 360 mg d'OPDIVO® toutes les 3 semaines.

Durant la période couverte par ce rapport, une fiche de fin de traitement a été reçue pour 6 patients sur les 148 patients exposés. Pour l'ensemble de ces 6 patients, la dose d'OPDIVO® était de 240 mg au moment de l'arrêt du traitement. Le délai entre la validation de la demande de traitement et l'arrêt définitif du traitement était de 20 à 74 jours avec un délai médian de 41,5 jours. Les raisons de l'arrêt du traitement étaient : progression de la maladie (4/6 patients [66,7%]), survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement (1/6 patient [16,7%]) et décès (cause sepsis) (1/6 patient [16,7%]).

En l'absence de fiches de suivi, il ne nous est pas possible d'évaluer si le nombre de patients ayant arrêté le traitement se limite aux 6 patients pour lesquels une fiche d'arrêt de traitement a

été complétée. Par conséquent, nous ne pouvons pas évaluer le nombre de patients avec des données manquantes concernant l'arrêt de traitement.

Les conditions d'utilisation dans le cadre de l'AAP d'OPDIVO® étaient identiques aux conditions prévues dans le protocole des études cliniques.

#### c. Données d'efficacité

Cette section n'est pas applicable (aucune variable d'efficacité recueillie dans le PUT-RD).

#### d. Données de qualité de vie

Cette section n'est pas applicable (aucune variable de qualité de vie recueillie dans le PUT-RD).

#### e. Données nationales de pharmacovigilance

Au cours de la période couverte par ce rapport (du 22/03/2022 au 01/07/2022), un total 10 cas initiaux a été reçu par Bristol Myers Squibb, correspondant à 13 effets indésirables. Les 13 effets indésirables étaient tous inattendus (dont 11 graves). Parmi les neuf (9) cas graves, trois (3) étaient d'évolution fatale (correspondant à 5 effets indésirables).

Durant la période couverte par ce rapport, aucun cas n'a été retrouvé dans la littérature. Aucun cas de grossesse/allaitement (confirmé ou suspecté) n'a été signalé.

Le PT le plus représenté (dans les 10 cas reçus par Bristol Myers Squibb sur la période couverte par ce rapport) est la progression de la tumeur maligne. Toutefois, pendant la période concernée par l'accès précoce, il n'y a eu aucun arrêt de traitement pour effet thérapeutique non satisfaisant.

L'analyse de l'ensemble des effets indésirables au cours de la période couverte par ce rapport (22 mars 2022 au 01 juillet 2022) ne met pas en évidence de signal de sécurité et ne modifie pas le profil de sécurité connu d'OPDIVO®.

### 3- Conclusion

La population de l'AAP était concordante avec les critères d'éligibilité prévus par le PUT-RD de l'AAP. Aucun cas particulier n'a été identifié. Il n'y avait pas de donnée manquante dans les données des demandes d'accès au traitement, hormis pour le nombre de métastases.

Globalement, la population incluse (ayant une DAT) et exposée, ainsi que les conditions d'utilisation et la sécurité d'emploi observées lors de l'AAP sont similaires à celles observées dans l'essai clinique pivot CheckMate 649. Il existe quelques différences sur les localisations tumorales, l'âge et le sexe des patients. Il est à noter une tendance observée d'une prescription plus importante du dosage de 240mg versus 360mg.

L'analyse de l'ensemble des cas de pharmacovigilance signalés à Bristol Myers Squibb au cours de la période couverte par ce rapport n'a mis en évidence aucun nouveau signal de sécurité et ne modifie pas le profil de sécurité connu d'OPDIVO®. Aucun cas de grossesse (confirmé ou suspecté) n'a été signalé. Concernant les données internationales de pharmacovigilance, il n'y a pas eu de nouveau signal de sécurité identifié sur la période concernée par l'accès précoce et il n'y a pas d'évolution du profil de sécurité d'OPDIVO®.

Les données collectées dans le PUT-RD ne remettent pas en cause l'efficacité et la sécurité d'OPDIVO® et sont concordantes avec les connaissances cliniques actuelles.

Des actions spécifiques ont été mises en place afin de rappeler aux prescripteurs l'importance du remplissage des fiches de fin de traitement.

Enfin, compte tenu de tous les éléments susmentionnés, aucune modification du PUT-RD n'est envisagée par BMS.