

Décision n°2023.0079/DC/SEM du 23 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité OPDIVO

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 23 février 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0064 du 17 février 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire BMS reçue le 15 novembre 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 30 novembre 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 22 février 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 17 février 2022 à la spécialité OPDIVO, du laboratoire BMS dans l'indication « en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, 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) ≥ 5 » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Le collège rappelle que la doctrine d'évaluation de la HAS relative aux autorisations d'accès précoce précise que tout doit être fait pour que le taux de données manquantes soit limité à moins de dix pour cent.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 23 février 2023.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****nivolumab****OPDIVO 10 mg/mL****Solution à diluer pour perfusion****Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce****Adopté par la Commission de la transparence le 22 février 2023**

1

- Cancer gastrique, cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique
- Adulte
- Secteur : hôpital

Synthèse

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de OPDIVO (nivolumab) 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 positif combiné (Combi-ned Positive Score : CPS) ≥ 5 ».

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	4
3.1	Nouvelles données cliniques	4
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	4
3.3	Conditions d'utilisation du médicament	6
3.4	Données d'efficacité	6
3.5	Données de qualité de vie	6
4.	Discussion	7
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	7
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	7
5.2	Absence de traitement approprié	7
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	7
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI Présentations concernées*	nivolumab OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 4 ml (CIP 3400955005797 ; UCD 94094692) – 1 flacon en verre de 24 ml (CIP 3400955055570 ; UCD 94389798)
Laboratoire	Bristol Myers Squibb
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS le 17/02/2022 dans l'indication « 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 (<i>Combined Positive Score</i> : CPS) ≥ 5 » en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique¹. Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur.
AMM	Le médicament OPDIVO (nivolumab) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication le 19/10/2021. En date du 23/03/2022, la CT a rendu un avis favorable² au remboursement dans l'indication, et lui a octroyé un SMR important et une ASMR III par rapport à la chimiothérapie seule.
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée aux 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)
Posologie dans l'indication évaluée	cf. RCP
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anti-PD-1.
Informations au niveau international	Pour l'Europe : la prise en charge est en cours d'évaluation ou déjà actée selon les pays. Pour les Etats-Unis : libellé superposable, pris en charge
Autres indications de l'AMM	OPDIVO (nivolumab) est également indiqué dans le mélanome, le carcinome à cellules rénales, le carcinome urothélial, le cancer bronchique non à petites cellules, le lymphome de Hodgkin, le cancer épidermoïde de la tête et du cou. (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM)

¹ HAS. Décision n° 2022.0064/DC/SEM du 17 février 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité OPDIVO. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/opdivo_ap42_decision_et_avis_definitif.pdf

² Mettre la référence de l'avis

Évaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date de l'avis : 22 février 2023. Contributions de parties prenantes : non Expertise externe : Non
Modalités de dépôt du prochain rapport de synthèse	Pour les renouvellements ultérieurs, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

***Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier.**

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la CT du 23/03/2022.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 22 Mars 2022 au 01 Juillet 2022.

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	1575 patients par an
Nombre de patients	172 demandes, 21 ont été refusées
– la fiche de demande d'accès a été complétée	
– la fiche d'initiation a été complétée	151
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	durée d'exposition non quantifiable
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	145 patients (6 arrêts de traitement)

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 cahier de suivi des patients (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 cahier de suivi des patients (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) sur les 25 patients inclus et était composée 84,0% (21/25) d'hommes et de 16,0% (4/25) de femmes.

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 débutée 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 du recueil. 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.

3.3 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 ≥ 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 n'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.

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

3.4 Données d'efficacité

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

3.5 Données de qualité de vie

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

Profil de tolérance

Au cours de la période couverte par ce rapport (du 22/03/2022 au 01/07/2022), il a été noté 13 effets indésirables dont 9 cas graves et 3 cas avec une évolution fatale.

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

L'analyse de l'ensemble des effets indésirables au cours de la période couverte par ce rapport (22 mars 2022 au 01 juillet 2022) n'a pas mis en évidence un nouveau signal de tolérance.

4. Discussion

Sans objet.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 17/02/2022).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

5.2 Absence de traitement approprié

Compte tenu de l'efficacité limitée des polychimiothérapies avec des durées médianes de survie sans progression et de survie globale courtes et de l'absence d'autre médicament pris en charge par la solidarité nationale à la date de l'évaluation, il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication visée

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

Dès lors que la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament dans l'indication visée dans la demande est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge avec une efficacité cliniquement pertinente : gain absolu de survie globale de 3,3 mois et gain absolu de survie sans progression de

1,6 mois en faveur de l'association nivolumab + chimiothérapie. Son profil de tolérance est par ailleurs connu malgré les 16 décès considérés liés à la toxicité du traitement dans le groupe nivolumab + chimiothérapie contre 4 décès dans le groupe chimiothérapie. Le plan de développement est adapté par ailleurs.

Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce d'OPDIVO (nivolumab) dans l'indication « 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 ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

- ➔ La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.