

Décision n°2023.0309/DC/SEM du 7 septembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité OPDIVO

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 7 septembre 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité OPDIVO ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire BRISTOL MYERS SQUIBB pour la spécialité OPDIVO, reçue le 26 juillet 2023 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 27 juillet 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 30 août 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament OPDIVO, dans l'indication « En association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD L1 au seuil $\geq 1\%$ », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire BRISTOL MYERS SQUIBB a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave et invalidante, dès lors que le cancer du poumon représente la 1^{ère} cause de décès par cancer en France. La survie nette standardisée à 5 ans, tous stades confondus, est estimée à 20%. Les symptômes du cancer bronchique ne sont pas spécifiques, et peuvent être respiratoires, ORL, altération de l'état général, syndromes paranéoplasiques, et/ou selon les localisations des métastases.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans la mesure où les résultats de l'étude CheckMate 816 suggèrent une perte de chance pour le patient d'être traité par une chimiothérapie à base de sel de platine seule (comparateur cliniquement pertinent) au regard de l'apport prévisible de OPDIVO (nivolumab) en matière d'efficacité dans cette situation.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant. Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel en matière d'efficacité et de tolérance, en considérant les résultats issus

de l'étude de phase III CheckMate-816. Sur la base de l'étude présentée (étude de phase III (CheckMate 816), de supériorité, contrôlée versus une bichimiothérapie seule, randomisée, en ouvert, multicentrique et en groupes parallèles, réalisée chez des patients atteints de CBNPC résécable de stades IB (≥ 4 cm), II ou IIIA (N2) selon la 7ème classification TNM) le plan de développement est considéré comme adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert par les chimiothérapies

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

OPDIVO 10 mg/ml
Solution à diluer pour perfusion (flacon 12 ml – flacon 24 ml)

du laboratoire BRISTOL MYERS SQUIBB

dans l'indication « en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 % et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

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 7 septembre 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

nivolumab

OPDIVO 10mg/

à diluer pour perfusion

Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 30 août 2023

- Cancer du poumon
- Adulte

Synthèse

Avis **favorable** à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « OPDIVO est indiqué en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résecable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dès lors que le cancer du poumon représente la 1^{ère} cause de décès par cancer en France. La survie nette standardisée à 5 ans, tous stades confondus, est estimée à 20%. Les symptômes du cancer bronchique ne sont pas spécifiques, et peuvent être respiratoires, ORL, altération de l'état général, syndromes paranéoplasiques, et/ou selon les localisations des métastases.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où les résultats de l'étude CheckMate 816 suggèrent une perte de chance pour le patient d'être traité par une chimiothérapie à base de sel de platine seule (comparateur cliniquement pertinent) au regard de l'apport prévisible de OPDIVO (nivolumab) en matière d'efficacité dans cette situation.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave, non rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

OPDIVO (nivolumab), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel en matière d'efficacité et de tolérance, en considérant les résultats issues de l'étude de phase III CheckMate-816 ;

- sur la base des données cliniques disponibles, le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert par les chimiothérapies

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| 1. Contexte | 4 |
| 2. Environnement médical | 5 |
| 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée | 5 |
| 2.2 Prise en charge actuelle | 6 |
| 2.3 Couverture du besoin médical | 8 |
| 3. Synthèse des données | 9 |
| 3.1 Données disponibles | 9 |
| 3.2 Synthèse des données d'efficacité | 9 |
| 3.2.1 Etude CheckMate 816 | 9 |
| 3.3 Profil de tolérance | 15 |
| 3.3.1 Etude Checkmate 816 | 15 |
| 3.3.2 Données issues du PBRER | 17 |
| 3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins | 17 |
| 3.5 Programme d'études | 18 |
| 4. Discussion | 18 |
| 5. Conclusions de la Commission de la Transparence | 19 |
| 5.1 Maladie grave, rare ou invalidante | 19 |
| 5.2 Absence de traitement approprié | 19 |
| 5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement | 19 |
| 5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent | 19 |
| 5.5 Recommandations | 20 |

1. Contexte

| | |
|---|--|
| Cadre procédural de l'avis | Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM |
| DCI (code ATC) Présentations concernées* | nivolumab (L01FF01) OPDIVO 10mg/mL, solution à diluer pour perfusion – Boîte de 1 Flaçon de 12 ml (CIP : 34009 550 855 2 2) – Boîte de 1 Flaçon de 24 ml (CIP : 34009 550 555 7 0) |
| Laboratoire | BRISTOL MYERS SQUIBB |
| Indication concernée par l'évaluation | Indication de l'AMM (26/06/2023) : « OPDIVO est indiqué en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ (voir rubrique 5.1 pour les critères de sélection). » |
| AMM (Autorisation de mise sur le marché) | Date initiale (procédure centralisée) : 19/06/2015 Date des rectificatifs et teneur : Extension d'indication le 26/06/2023 dans l'indication : « OPDIVO est indiqué en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD L1 au seuil $\geq 1\%$. » Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non |
| Conditions et statuts | Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. |
| Posologie dans l'indication évaluée | « Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer. [...] OPDIVO en association à une chimiothérapie <i>Traitement néoadjuvant du cancer bronchique non à petites cellules</i> La dose recommandée est de 360 mg de nivolumab administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine administrée toutes les 3 semaines pour 3 cycles (voir rubrique 5.1 pour les critères de sélection). » |
| Classe pharmacothérapeutique | Il s'agit d'un inhibiteur anti-PD-1 (immunothérapie) |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

| | |
|---|---|
| Mécanisme d'action | Anticorps monoclonal humain (HuMAb) de type immunoglobuline G4 (IgG4), qui se lie au récepteur PD-1 (programmed death-1) et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2. |
| Information au niveau international* | <p>La spécialité OPDIVO est en cours d'évaluation au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie.</p> <p>Aux Etats-Unis, la FDA a octroyé une AMM le 4 mars 2022 à la spécialité OPDIVO dans l'indication : « <i>Opdivo is indicated in adult patients with resectable (tumors ≥ 4 cm or node positive) non-small cell lung cancer in the neoadjuvant setting, in combination with platinum-doublet chemotherapy.</i> »</p> <p>L'indication est proche à l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce. Le seuil d'expression PD-L1 des tumeurs (seuil ≥ 1 %) n'est pas évoqué dans le libellé de l'AMM octroyé par la FDA.</p> |
| Evaluation par la Commission | <ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 30 août 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Non – Expertise externe : Non |

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

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon. Au sein des CBNPC, on distingue les formes épidermoïdes (15-25 %) et non épidermoïdes (75-85 %), incluant notamment les adénocarcinomes (sous-type histologique le plus fréquent) et les carcinomes à grandes cellules. En l'absence de traitement, la tumeur grossit et se propage à d'autres parties du poumon atteint, voire aux structures voisines de la zone où est située la tumeur. Des cellules cancéreuses peuvent se détacher de la tumeur et emprunter les vaisseaux lymphatiques ou sanguins afin d'atteindre d'autres organes¹.

Les symptômes du cancer bronchique ne sont pas spécifiques, et peuvent être respiratoires, ORL, altération de l'état général, syndromes paranéoplasiques, et/ou selon les localisations des métastases².

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le stade de la maladie au diagnostic est un facteur pronostique majeur. Selon les données de la base américaine (USA) SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), entre 2010 et 2018, la survie relative à 5 ans depuis le diagnostic était de 5% pour les stades métastatiques (stade IV), de 30% pour les stades localement avancés (stade III), et de 60% pour les stades localisés (stades I-II)³.

¹ InCA - Développement du cancer du poumon. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Developpement-du-cancer>

² InCA – Cancer du poumon : les symptômes possibles. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Symptomes>

³ SEER database – Lung and bronchus cancer. Disponible en ligne : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.htm>

Comme pour d'autres localisations, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer du poumon peut être impactée durablement⁴.

Épidémiologie

Le cancer bronchique est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme parmi les tumeurs solides (plus de 46 000 nouveaux cas par an en 2018). L'âge médian au diagnostic est de 67 ans avec une majorité des diagnostics (70 à 80%) réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques. Avec 33 117 décès estimés en 2018, le cancer bronchique est également classé au 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^{ème} rang chez la femme⁵.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge thérapeutique du CBNPC dépend notamment du stade de la maladie lors du diagnostic.

Aux stades localisés (stades I et II), une prise en charge chirurgicale d'emblée est recommandée chez les patients considérés comme éligibles (exérèse complète estimée possible, absence de contre-indication à la chirurgie d'exérèse)⁶. Cette chirurgie d'exérèse complète anatomique (lobectomie) comporte un curage ganglionnaire complet. La réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante n'est pas recommandée de manière systématique mais peut cependant être proposée chez certains patients après avis d'une RCP. L'inclusion dans des essais thérapeutiques de chimiothérapie et/ou immunothérapie néoadjuvante est encouragée pour ces patients⁷.

Au stade localement avancé IIIA, plusieurs stratégies thérapeutiques peuvent être proposées, dépendant de la résécabilité de la tumeur et l'opérabilité du patient : chirurgie d'emblée, chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie, ou radio-chimiothérapie suivi d'immunothérapie d'emblée⁷. Chez les patients médicalement opérables, une chimiothérapie néoadjuvante à base de platine (2 à 4 cycles) peut être proposée (doublet à base de carboplatine si contre-indication).

La proportion de patients qui présenteront une récurrence a été estimée entre 34% (stade IA) et 63% (stade IIIA), avec un impact négatif sur leur survie⁸.

⁴ INCa – La vie cinq ans après un diagnostic de cancer. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-cinq-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-Synthese>

⁵ INCa – Le cancer du poumon en chiffres. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon>

⁶ Vansteenkiste J et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014

⁷ Référentiel AURA – CBNPC 2022. Disponible en ligne : http://referentiels-aristot.com/wp-content/uploads/1_CBNPC_2022b_V2DEF.pdf

⁸ Consonni D et al. Lung cancer prognosis before and after recurrence in a population-based setting. *J Natl Cancer Inst* 2015

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le périmètre de l'AMM. Les CCP d'OPDIVO (nivolumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique, utilisés en traitement néoadjuvant chez les patients adultes atteints d'un CBNPC résécable à haut risque de récurrence dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 ≥ 1 %.

Actuellement, en l'absence de traitement disposant d'une AMM spécifiant une expression de PD-L1 ≥ 1 % des tumeurs, la prise en charge néoadjuvantes des patients est identique quel que soit le niveau de PD-L1.

→ Traitements médicamenteux

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

| NOM (DCI) Laboratoire | Indication de l'AMM | Date de l'avis | SMR | ASMR |
|---|--|---|-----------|--|
| NAVELBINE (vinorelbine) Pierre Fabre | Cancer du poumon non à petites cellule | Renouvellement d'inscription : 16/03/2016 | Important | - |
| Génériques de NAVELBINE Accord Arrow Pierre Fabre Sandoz | | NA | Important | ASMR V par rapport aux princeps NAVELBINE |
| Génériques du cisplatine Accord Hikma Kabi Teva Viatis | Cancers bronchiques | NA | Important | ASMR V par rapport au princeps. |
| Génériques du carboplatine Accord | Carcinome du poumon à petites cellules | NA | Important | ASMR V par rapport au princeps. |

Arrow
Kabi
Medac
Hospira
Teva
Viatrix

A noter que d'autres chimiothérapies (pémétréxed et paclitaxel) sont également recommandées dans le traitement néoadjuvant des patients adultes atteints d'un CBNPC résécable à haut risque de récurrence. Bien que ne disposant pas d'une AMM spécifiquement dans cette indication, elles sont recommandées et sont donc considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation d'OPDIVO (nivolumab) repose sur une étude de phase III (CheckMate 816), de supériorité, contrôlée versus une bichimiothérapie seule, randomisée, en ouvert, multicentrique et en groupes parallèles, réalisée chez des patients atteints de CBNPC résécable de stades IB (≥ 4 cm), II ou IIIA (N2) selon la 7^{ème} classification TNM.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude CheckMate 816

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, comparative, randomisée, ouverte, dont l'objectif est de démontrer, la supériorité du nivolumab en association à une bichimiothérapie à base de sels de platine par rapport à la bichimiothérapie seule en termes de réponse pathologique complète (pCR) et de survie sans événements (SSE). Cette étude comptait initialement 3 groupes incluant l'association nivolumab/ipilimumab dont le recrutement a été arrêté avant le gel de base de données (amendement 3 du protocole).

Principaux critères d'inclusion

- Patients âgés de 18 ans ou plus ;
- CBNPC de stade IB (≥ 4 cm), II ou IIIA (N2) selon la 7^{ème} classification TNM de l'Association for the Study of Lung Cancer, histologiquement confirmé, et considéré comme résécable ;
- Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 ;
- ECOG de 0 à 1 ;
- Opérabilité jugée possible par le chirurgien (en utilisant notamment les EFR) ;

Principaux critères d'exclusion

- Les patients ayant déjà reçu une chimiothérapie ou autre traitement anticancéreux pour le CBNPC de stade précoce, ou un traitement antérieur avec un anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PDL-2 ou anti-CTLA-4 ou tout autre anticorps ciblant les voies de corégulation des cellules T, étaient exclus de l'étude.
- Mutation EGFR ou translocation ALK

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1 : 1) pour recevoir :

- **Nivolumab + ipilimumab** : nivolumab 3 mg/kg IV sur 30 minutes toutes les 2 semaines pour un maximum de 3 doses (c'est-à-dire 6 semaines de traitement ; chaque cycle est de 14 jours). Pour le cycle 1 uniquement, le nivolumab a été suivi d'une dose unique d'ipilimumab de 1 mg/kg IV sur 30 minutes. **À la suite de l'amendement 3 de l'étude (21/09/2018), l'inclusion dans ce groupe a été arrêté.**
- **Bichimiothérapie à base de platine**, au choix de l'investigateur, aux posologies des AMM :
 - **Vinorelbine/cisplatine** :
 - 25-30 mg/m² aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 3 semaines de vinorelbine

- 75 mg/m² au jour 1 de chaque cycle de 3 semaines de cisplatine, immédiatement après la vinorelbine ;
- **Docetaxel/cisplatine** :
 - 60-75 mg/m² au jour 1 de chaque cycle de 3 semaines de docetaxel
 - 75 mg/m² au jour 1 de chaque cycle de 3 semaines de cisplatine, immédiatement après la docetaxel ;
- **Gemcitabine/cisplatine** (en cas de CBNPC épidermoïde) :
 - 1 000-1 250 mg/m² aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 3 semaines de gemcitabine ;
 - 75 mg/m² au jour 1 de chaque cycle de 3 semaines de cisplatine, immédiatement après la gemcitabine ;
- **Pemetrexed/cisplatine** (en cas de CBNPC non épidermoïde) :
 - 500 mg/m² au jour 1 de chaque cycle de 3 semaines de pemetrexed ;
 - 75 mg/m² au jour 1 de chaque cycle de 3 semaines de cisplatine, immédiatement après le pemetrexed ;
- **Paclitaxel/carboplatine** :
 - 175-200 mg/m² au jour 1 de chaque cycle de 3 semaines de paclitaxel ;
 - AUC 5-6 au jour 1 de chaque cycle de 3 semaines, immédiatement après le paclitaxel.
- **Nivolumab + bichimiothérapie à base de platine**, au choix de l'investigateur : nivolumab 360 mg administré en perfusion IV de 30 minutes, toutes les trois semaines, en association à la chimiothérapie à base de sels de platine (*posologie évaluée dans le cadre de cette demande d'autorisation d'accès précoce*). Le protocole de bichimiothérapie à base de sels de platine, au choix de l'investigateur, est notamment défini selon l'histologie de la tumeur. En cas de CBNPC épidermoïde, le nivolumab était associé à la bichimiothérapie gemcitabine/cisplatine. En cas de CBNPC non épidermoïde, le nivolumab était associé à la bichimiothérapie pemetrexed/cisplatine. Pour toute histologie, le nivolumab était associé à la bichimiothérapie paclitaxel/carboplatine.

A la suite de la chirurgie, les patients pouvaient recevoir une bichimiothérapie adjuvante, au choix de l'investigateur ± une radiothérapie. Les bichimiothérapies disponibles au choix de l'investigateur sont semblables aux bichimiothérapie utilisées au stade néoadjuvant précitées.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- Expression de PD-L1 (≥1% ou <1%/non évaluable/indéterminé)
- Stade de la maladie (IB/II vs IIIA)
- Sexe

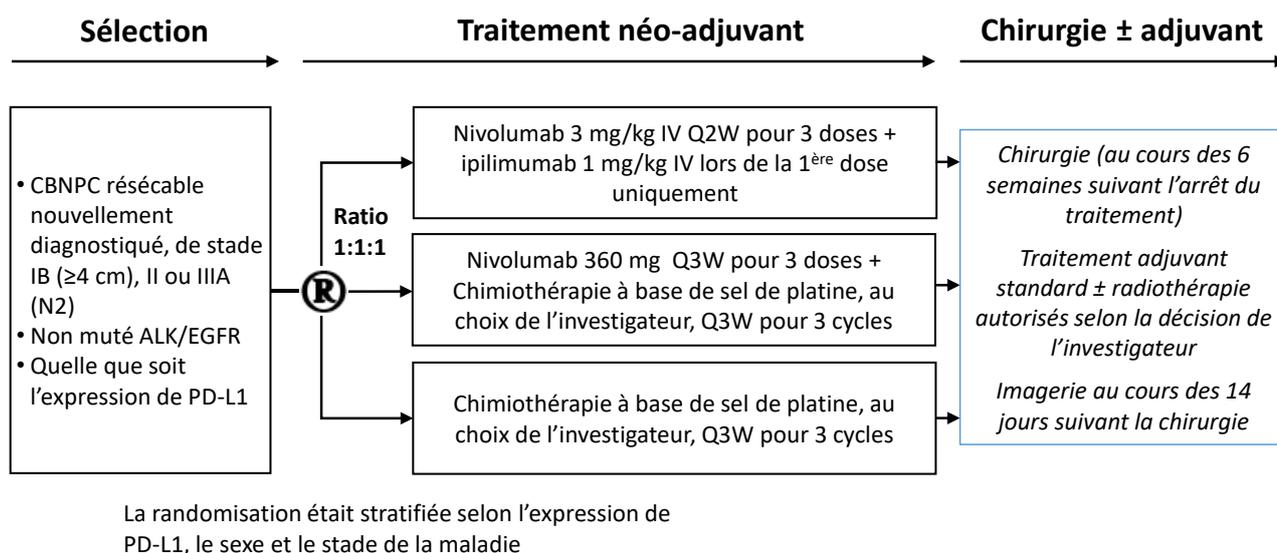


Figure 1. Schéma de l'étude CheckMate 816

Q3W : Toutes les 3 semaines ; Q2W : Toutes les 2 semaines

A noter, qu'à la conception de l'étude, deux groupes de randomisation était prévus : nivolumab en association à ipilimumab et bichimiothérapie à doublet de platine. À la suite de l'amendement 2 du protocole (06/07/2017), le groupe de traitement par nivolumab + bichimiothérapie a été ajouté. À la suite de la publication de données ayant montré l'intérêt de l'association immunothérapie + bichimiothérapie dans le CBNPC, l'inclusion dans le groupe nivolumab + ipilimumab a été arrêtée par l'amendement 3 (21/09/2018) pour conserver uniquement l'association nivolumab + bichimiothérapie.

Critères de jugement

Les critères de jugement principaux ont été :

- la **réponse pathologique complète** (pCR), définie par l'absence de maladie résiduelle dans les tissus réséqués du poumon et dans les ganglions lymphatiques, selon l'évaluation d'un comité de revue pathologique indépendant en aveugle (BIPR) (population ITT). Les patients randomisés n'étant plus éligibles pour une intervention chirurgicale, ou recevant un nouveau traitement anticancéreux avant l'intervention, ou interrompant l'étude avant l'intervention, ou n'ayant pas de résultat évaluable par le BIPR sont considérés comme non-pondeurs.
- la **survie sans événement** (SSE) évaluée par un comité de revue radiologique indépendant en aveugle (BICR) selon les critères RECIST 1.1, et définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation du premier des événements suivants : progression de la maladie empêchant une chirurgie, progression ou récurrence de la maladie après la chirurgie, et décès du patient (toutes causes confondues) (population ITT). Deux définitions ont été utilisées pour l'analyse de la SSE :
 - la définition primaire tient compte du traitement ultérieur en censurant à la dernière évaluation de la tumeur évaluable à la date ou avant la date du traitement ultérieur (en dehors du traitement adjuvant spécifié par le protocole).
 - la définition secondaire ne tient pas compte du traitement ultérieur (absence de censure de ces données).

Le critère de jugement principal de pCR a été testé avec un risque alpha de 0,01. En cas de significativité du pCR, le risque alpha de 0,01 était réalloué au critère de jugement principal de la SSE, qui était donc testé avec un risque alpha de 0,05. En cas de non-significativité du pCR, la SSE était testée avec un risque alpha de 0,04.

Le critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha a été la **survie globale (SG)**, définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues).

En cas de significativité du critère de la SSE, la SG était testée avec un risque alpha de 0,05 ou 0,04 selon le niveau du risque alpha octroyé au critère de la SSE. En cas de non-significativité du critère de la SSE, la séquence hiérarchique était interrompue et la survie globale n'était pas testée.

Des analyses de sensibilités et des analyses en sous-groupes, **notamment en fonction du statut PD-L1**, ont été réalisées pour les co-critères de jugement principaux.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

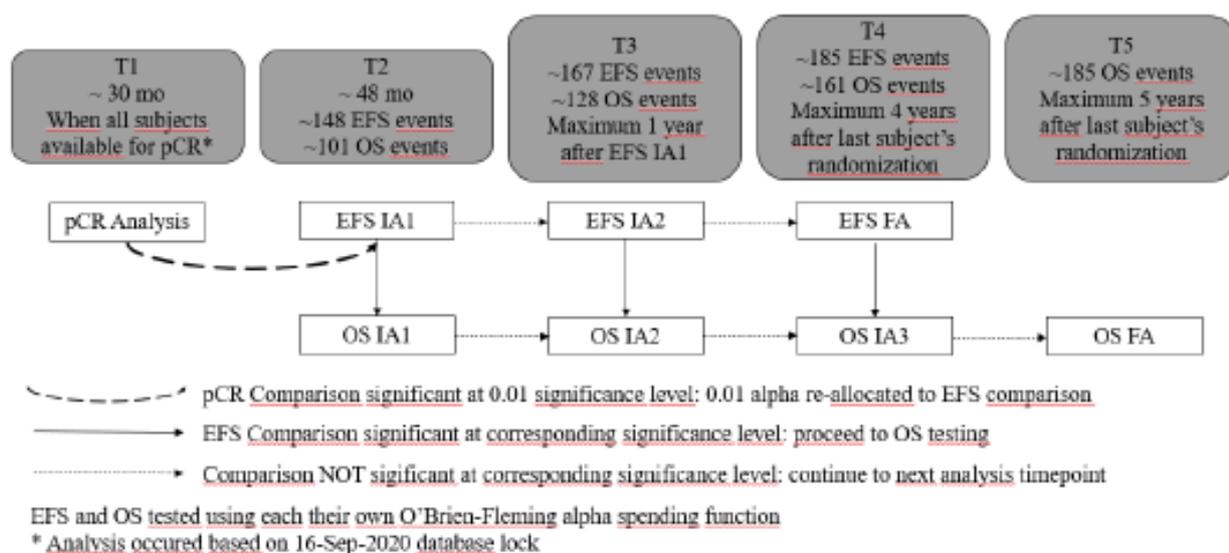
Plan d'analyse

Une analyse unique de la réponse pathologique complète (pCR) était prévue après que 350 patients randomisés dans les groupes nivolumab + bichimiothérapie et bichimiothérapie aient eu la possibilité d'être opérés (soit environ 30 mois après la randomisation).

Pour la survie sans événement (SSE), deux analyses intermédiaires étaient prévues après que 148 et 167 événements aient été observés dans les groupes nivolumab + bichimiothérapie et bichimiothérapie. En cas de non atteinte du nombre d'événements requis pour la deuxième analyse intermédiaire, cette analyse pouvait avoir lieu un an après la première analyse intermédiaire. Si l'étude se poursuivait au-delà de ces analyses intermédiaires, l'analyse finale était réalisée après environ 185 événements observés, ou au maximum 4 ans après la randomisation du dernier patient.

Pour la survie globale (SG), trois analyses intermédiaires étaient prévues. Ces analyses intermédiaires avaient lieu au moment des analyses intermédiaires et finales de la SSE. Si l'étude se poursuivait au-delà de ces analyses intermédiaires, l'analyse finale avait lieu après que 185 décès aient été observés, ou 5 ans après la randomisation du dernier patient.

Les seuils utilisés pour les analyses intermédiaires de la SSE et la SG ont été déterminés à l'aide de la méthode de Lan-DeMets et O'Brien-Fleming (1 fonction par critère).



Population de l'étude

Un total de 505 patients a été randomisé avec :

- 179 dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie (dont 176 patients traités) ;
- 179 dans le groupe bichimiothérapie (dont 176 patients traités) ;

- 113 dans le groupe nivolumab + ipilimumab. L'inclusion a été arrêtée à la suite de l'amendement 3 au protocole.

Seuls les résultats concernant l'indication évaluée sont présentés. Par conséquent, les résultats du groupe nivolumab + ipilimumab ne seront pas détaillés.

Onze patients du groupe nivolumab + bichimiothérapie et 27 patients du groupe bichimiothérapie ont arrêté le traitement. Le principal motif d'arrêt de traitement était la survenue d'un événement indésirable lié au traitements (10 patients dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et 12 patients dans le groupe bichimiothérapie).

La majorité des patients randomisés était des hommes (72 % dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et 71 % dans le groupe bichimiothérapie), l'âge médian (min – max) était de 64 ans (41 – 82 ans) dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et de 65 ans (34 – 84 ans) dans le groupe bichimiothérapie. Le score ECOG était de 0 (69 % dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et 65 % dans le groupe bichimiothérapie) ou 1 (31 % et 35 %). La majorité des patients étaient d'anciens ou fumeurs actuels (89 % dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et 88 % dans le groupe bichimiothérapie).

La majorité des patients randomisés avait à l'inclusion un cancer du poumon au stade IIIB (63 % dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et 64 % dans le groupe bichimiothérapie), au stade IIB (14 % et 12 %) ou au stade IIA (17 % et 18 %). L'histologie était épidermoïde chez 49 % des patients du groupe nivolumab + bichimiothérapie et 53 % dans le groupe bichimiothérapie ; ou non-épidermoïdes (dont une majorité d'adénocarcinome) chez 51 % des patients du groupe nivolumab + bichimiothérapie et 47 % dans le groupe bichimiothérapie. Le délai médian (min – max) depuis le diagnostic était de 1 mois (0 - 9,1 mois) dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et de 1 mois (0 - 3,7 mois) dans le groupe bichimiothérapie. La répartition du taux de PD-L1 à l'inclusion était : < 1% (44 % dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et 43 % dans le groupe bichimiothérapie) ou ≥ 1 % (50 % dans les deux groupes).

Les bichimiothérapies les plus utilisées étaient pemetrexed/cisplatine (42 % dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et 34 % dans le groupe bichimiothérapie), gemcitabine/cisplatine (35 % et 25 %), paclitaxel/carboplatine (16 % et 13 %) et docetaxel/cisplatine (0% et 16%). Les autres bichimiothérapies utilisées étaient : pemetrexed/carboplatine (5 % et 2 %), vinorelbine/cisplatine (0 % et 7 %), gemcitabine/carboplatine (2 % et 3 %), vinorelbine/carboplatine (0% et >1%) et docetaxel/carboplatine (0% et >1%).

Après le traitement néoadjuvant, 149 (83 %) patients du groupe nivolumab + bichimiothérapie et 135 (75 %) patients du groupe bichimiothérapie ont subi une intervention chirurgicale. L'intervention chirurgicale a été annulée pour 28 patients (16 %) dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et 38 patients (21 %) du groupe bichimiothérapie. Ces annulations étaient justifiées par la progression de la maladie (43 % des patients du groupe nivolumab + bichimiothérapie et 45 % des patients du groupe bichimiothérapie), la survenue d'effets indésirables (7 % des patients du groupe nivolumab + bichimiothérapie et 5 % des patients du groupe bichimiothérapie), ou autres raisons (50 % dans les deux groupes).

Résultats sur les co-critères de jugement principal

Extraction de base du 16/09/2020 (analyse unique du pCR)

La durée de suivi minimum était de 7,6 mois dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et dans le groupe bichimiothérapie.

L'association nivolumab + bichimiothérapie a démontré sa supériorité par rapport à la bichimiothérapie seule sur le **taux de réponse pathologique complète** (pCR) évalué par le BIRC, dans la population ITT : $OR_{ajusté}=13,94$, $IC_{99\%}$ [3,49 ; 55,75] ; $p<0,0001$. Le pCR a été de 24,0 % (43/179 ; $IC_{95\%}$ [18,0 ; 31,0]) dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et 2,2% (4/179 ; $IC_{95\%}$ [0,6 ; 5,6]) dans le groupe bichimiothérapie.

Une analyse de sensibilité du pCR a été réalisée chez les patients avec une réponse évaluable (patients ayant bénéficié d'une chirurgie, n'ayant pas débuté de nouveau traitement anticancéreux avant la chirurgie et ayant un prélèvement anatomopathologie après la chirurgie). Les résultats étaient cohérents avec l'analyse principale : OR=13,81, IC_{99%} [3,34 ; 57,04]. Le pCR était de 30,5 % (43/141 ; IC_{95%} [23,0 ; 38,8]) dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et 3,2% (4/126 ; IC_{95%} [0,9 ; 7,9]) dans le groupe bichimiothérapie.

L'analyse en sous-groupe des patients en fonction du statut PD-L1 suggère des résultats hétérogènes selon le niveau de PD-L1 : OR =12,43, IC_{95%} [3,91 ; 39,48] chez les patients dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 ≥ 1% et OR =5,49, IC_{95%} [1,55 ; 21,59] chez les patients dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 < 1%.

Lors de l'amendement 6 du protocole (14/07/2020), la survie sans événement a été supprimé de cette analyse intermédiaire, jugée trop immature par la FDA (60 % des événements requis pour l'analyse finale). Par conséquent, l'analyse intermédiaire de la SSE a été prévue lorsque 148 événements auront été observés (80 % des événements requis pour l'analyse finale).

Extraction de base du 20/10/2021 (1^{ère} analyse intermédiaire de la SSE et de la SG).

La durée de suivi médian était de 29,5 mois dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et dans le groupe bichimiothérapie.

Durant l'analyse du 16/09/2020, l'association nivolumab + bichimiothérapie a démontré sa supériorité par rapport à la bichimiothérapie seule sur le pCR évalué par le BIRC.

L'association nivolumab + bichimiothérapie a également démontré sa supériorité par rapport à la bichimiothérapie seule sur la **survie sans événement** (SSE) évalué par le BIRC, dans la population ITT : HR_{stratifié}=0,63, IC_{97,38%} [0,43 ; 0,91] ; p=0,0052). La médiane de SSE a été de 31,6 mois (IC_{95%} [30,16 ; NA]) dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et de 20,8 mois (IC_{95%} [14,03 ; 26,71]) dans le groupe bichimiothérapie, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 10,8 mois.

La lecture des détails des événements suggère que le bénéfice est surtout porté par la diminution du risque de métastases à distance : 14 événements de type « progression/récidive à distance après la chirurgie » dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et 25 événements dans le groupe bichimiothérapie.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées, notamment une analyse utilisant la seconde définition de la SSE du protocole (n'appliquant pas de censure lors de l'administration ultérieure d'une thérapie anticancéreuse). Des résultats cohérents avec les résultats de l'analyse principale ont été observés dans ces analyses de sensibilité.

L'analyse en sous-groupe en fonction du statut PD-L1 suggère des résultats hétérogènes selon le niveau de PD-L1 (test d'interaction : p = 0,04) :

- PD-L1 ≥ 1% (n= 89 dans les deux groupes) : HR = 0,41 ; IC_{95%} [0,24 ; 0,70]. La médiane n'a pas été atteinte dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et était de 21,06 mois (IC_{95%} [11,47 ; NA]) dans le groupe bichimiothérapie.
- PD-L1 < 1% (n= 78 dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et 77 dans le groupe bichimiothérapie) : HR = 0,85 ; IC_{95%} [0,54 ; 1,32]. La médiane était de 25,10 mois (IC_{95%} [14,62 ; NA]) dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et était de 18,40 mois (IC_{95%} [13,86 ; 26,22]) dans le groupe bichimiothérapie.

Extraction de base du 14/10/2022 (2^{ème} analyse intermédiaire de la SSE et de la SG).

Avec un suivi allongé de 12 mois, les résultats de la 2^{ème} analyse intermédiaire de la SSE sont cohérents avec les résultats de la 1^{ère} analyse intermédiaire :

- Population ITT : $HR_{\text{stratifié}}=0,68$, $IC_{95\%}$ [0,49 ; 0,93]. La médiane de SSE était non atteinte ($IC_{95\%}$ [31,57 ; NA]) dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et de 21,06 mois ($IC_{95\%}$ [14,75 ; 42,09]) dans le groupe bichimiothérapie.
- Analyse en sous-groupe en fonction du statut PD-L1 :
 - PD-L1 $\geq 1\%$ (n= 89 dans les deux groupes) : $HR = 0,46$; $IC_{95\%}$ [0,28 ; 0,77]. La médiane n'a pas été atteinte dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et était de 26,71 mois ($IC_{95\%}$ [13,4 ; NA]) dans le groupe bichimiothérapie.
 - PD-L1 $< 1\%$ (n= 78 dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et 77 dans le groupe bichimiothérapie) : $HR = 0,87$; $IC_{95\%}$ [0,57 ; 1,35]. La médiane était de 26,35 mois ($IC_{95\%}$ [14,75 ; NA]) dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et de 20,80 mois ($IC_{95\%}$ [13,86 ; 42,09]) dans le groupe bichimiothérapie.

Résultats sur le critère de jugement secondaire avec gestion du risque alpha : survie globale

Extraction de base du 20/10/2021 (1^{ère} analyse intermédiaire de la SSE et de la SG).

La durée de suivi minimum était de 22,3 mois.

La supériorité de l'association nivolumab + bichimiothérapie par rapport à la bichimiothérapie seule n'a pas été démontrée ($HR_{\text{stratifié}}=0,57$; $IC_{99,67\%}$ [0,30 ; 1,07]). A cette date, la médiane de survie globale n'était pas atteinte dans aucun des 2 groupes de traitements.

Extraction de base du 14/10/2022 (2^{ème} analyse intermédiaire de la SSE et de la SG).

Avec un suivi allongé de 12 mois, les résultats de la 2^{ème} analyse intermédiaire de la SG sont cohérents avec les résultats de la 1^{ère} analyse intermédiaire : $HR_{\text{stratifié}}=0,62$, $IC_{99,34\%}$ [0,36 ; 1,05]). A cette date, la médiane de survie globale n'était pas atteinte dans aucun des 2 groupes de traitements.

L'analyse en sous-groupe en fonction du statut PD-L1 suggère des résultats hétérogènes selon le niveau de PD-L1 :

- PD-L1 $\geq 1\%$: $HR = 0,37$; $IC_{95\%}$ [0,20 ; 0,71]. La médiane n'a pas été atteinte dans les deux groupes.
- PD-L1 $< 1\%$: $HR = 0,81$; $IC_{95\%}$ [0,48 ; 1,36]. La médiane n'a pas été atteinte dans les deux groupes.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude CheckMate 816 à l'aide du questionnaire EQ-5D-3L. Compte tenu de l'absence de méthode de contrôle du risque alpha et du schéma en ouvert de l'étude CheckMate 816, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces analyses considérées comme exploratoires, et par conséquent, ne seront pas présentées.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Etude Checkmate 816

Au total, les patients inclus dans la population de tolérance (patients ayant reçu les traitements de l'étude) ont été suivis au cours de l'étude pendant un délai médian 29,5 mois (minimum : 21 mois).

La majorité des patients du groupe nivolumab + chimiothérapie ont reçu les 3 doses de nivolumab prévues au protocole (93 %). Concernant les chimiothérapies, la majorité des patients ont reçu les doses prévues au protocole :

- 3 doses (1 dose au jour 1 de chaque cycle de 3 semaines) :

- carboplatine (71 % des patients du groupe nivolumab + chimiothérapie et 67 % des patients du groupe chimiothérapie) ;
- cisplatine (85 % des patients du groupe nivolumab + bichimiothérapie et 80 % des patients du groupe bichimiothérapie) ;
- docetaxel (90 % des patients du groupe bichimiothérapie)
- paclitaxel (86 % des patients du groupe nivolumab + bichimiothérapie et 82 % des patients du groupe bichimiothérapie) ;
- permetrexed (93 % des patients du groupe nivolumab + bichimiothérapie et 84 % des patients du groupe bichimiothérapie) ;
- 6 doses (1 dose aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 3 semaines)
 - gemcitabine (72 % des patients du groupe nivolumab + bichimiothérapie et 76 % des patients du groupe bichimiothérapie) ;
 - vinorelbine (39 % des patients du groupe bichimiothérapie).

Au total, 93 % des patients du groupe nivolumab +bichimiothérapie et 97 % des patients du groupe bichimiothérapie ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquemment signalés dans le groupe nivolumab +bichimiothérapie étaient la nausée (38 %), la constipation (34 %), l'anémie (29 %), la perte d'appétit (21 %), la fatigue et la neutropénie (17 % chacun). Dans le groupe bichimiothérapie, les EI les plus fréquemment signalés étaient la nausée (45 %), la constipation (32 %), l'anémie (27 %), la perte d'appétit (23 %) et la diminution du nombre de neutrophiles (21 %).

Des EI de grades 3-4 ont été observés chez 41 % des patients du nivolumab +bichimiothérapie et chez 44 % du groupe bichimiothérapie. Les plus fréquemment signalés dans le groupe nivolumab +bichimiothérapie étaient la neutropénie (9 %), la diminution du nombre de neutrophiles (7 %), l'anémie (4,0 %), la diminution du nombre de plaquettes (2 %) et la diminution du nombre de globules blancs (2 %). Dans le groupe bichimiothérapie, les EI de grades 3-4 les plus fréquemment signalés étaient la neutropénie (12 %), la diminution du nombre de neutrophiles (11 %), l'anémie (5 %), la diminution du nombre de globules blancs (3 %), la perte d'appétit et diarrhée (2 % chacun).

La proportion de patients ayant signalé des EI graves (EIG) était de 17 % dans le groupe nivolumab +bichimiothérapie et de 14 % dans le groupe bichimiothérapie. Les EIG les plus fréquents dans le groupe nivolumab +bichimiothérapie étaient les vomissements et la pneumonie (2 % chacun), l'embolie et la neutropénie fébrile (1 % chacun). Dans le groupe bichimiothérapie, les EIG les plus fréquemment signalés étaient la neutropénie fébrile (3 %), la pneumonie (2 %), la neutropénie et la diarrhée (1 % chacun).

La proportion de patients ayant signalé des EI qui ont entraîné l'arrêt du traitement était de 10 % dans le groupe nivolumab +bichimiothérapie et de 11 % dans le groupe bichimiothérapie.

Au total, 35 décès sont survenus dans le groupe nivolumab +bichimiothérapie et 59 décès dans le groupe bichimiothérapie. La majorité des décès ont été attribués par l'investigateur (étude en ouvert) à la progression de la maladie : 24 décès (69 %) dans le groupe sacituzumab govitecan et 45 décès (76 %) dans le groupe mono-bichimiothérapie.

Aucun décès n'a été attribué par l'investigateur (étude en ouvert) à la toxicité du traitement dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie. Dans le groupe bichimiothérapie, 3 décès ont été attribués par l'investigateur à la toxicité de la bichimiothérapie.

Les EI d'intérêt particulier les plus fréquemment rapportés sont décrits dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2. Evénements indésirables d'intérêt particulier - population de tolérance

| | Groupe nivolumab + bichimiothérapie N=176 n (%) | | Groupe bichimiothérapie N=176 n (%) | |
|---|---|-----------|---|-----------|
| | Tous grades | Grade 3-4 | Tous grades | Grade 3-4 |
| El endocriniens | 11 (6,3 %) | 0 | 0 | 0 |
| El gastro-intestinaux | 16 (9,1 %) | 1 (0,6 %) | 25 (14,2 %) | 4 (2,3 %) |
| El hépatiques | 15 (8,5 %) | 1 (0,6 %) | 22 (12,5 %) | 4 (2,3 %) |
| El pulmonaires | 2 (1,1 %) | 0 | 0 | 0 |
| El rénaux | 16 (9,1 %) | 1 (0,6 %) | 21 (11,9 %) | 0 |
| El cutanés | 43 (24,4 %) | 4 (2,3 %) | 20 (11,4 %) | 1 (0,6 %) |
| El d'hypersensibilité/ réactions à la perfusion | 12 (6,8 %) | 4 (2,3 %) | 6 (3,4 %) | 2 (1,1 %) |

A la date de la dernière extraction de base (14/10/2022), les données de tolérance rapportées sont similaires à la 1^{ère} analyse.

3.3.2 Données issues du PBRER

Le résumé des risques du PGR d'OPDIVO (nivolumab) (version 29.1, 27/10/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

| | |
|-------------------------------|--|
| Risques importants identifiés | <p>Evénements indésirables d'origine immunologique (incluant pneumopathie inflammatoire, colite, hépatite, néphrite et dysfonction rénale, endocrinopathie, événements indésirables cutanés et autre événement d'origine immunologique)</p> <p>Réaction grave à la perfusion</p> |
| Risques importants potentiels | <p>Toxicité embryo-fœtale</p> <p>Immunogénicité</p> <p>Complications d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) après traitement par nivolumab dans le Lymphome de Hodgkin classique</p> <p>Risque de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) avec nivolumab après greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques</p> |
| Informations manquantes | <p>Patients avec insuffisance hépatique sévère et/ou insuffisance rénale sévère</p> <p>Patients avec maladie auto-immune</p> <p>Patients recevant déjà un traitement immunosuppresseur systémique avant le début du traitement par nivolumab</p> |

3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

La dose recommandée d'OPDIVO (nivolumab) est de 360 mg, administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine toutes les 3 semaines pour 3 cycles.

Par conséquent, OPDIVO (nivolumab) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soins.

3.5 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

| Nom de l'étude | Schéma de l'étude | Disponibilité des données |
|----------------|---|---------------------------|
| CA20977T | Etude de phase III, multicentrique randomisée, en ouvert évaluant l'association nivolumab+chimiothérapie et nivolumab en monothérapie par rapport à la chimiothérapie dans le traitement péri-adjuvant du CBNPC résécable. | Décembre 2023 |
| ANVIL | Etude de phase III, multicentrique randomisée, en ouvert évaluant l'association nivolumab+chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie dans le traitement adjuvant du CBNPC résécable. | Juillet 2024 |
| CA20973L | Etude de phase III, multicentrique randomisée, en ouvert évaluant nivolumab + chimio-radiothérapie suivi de nivolumab + ipilimumab ou nivolumab en monothérapie à la chimio-radiothérapie suivi de durvalumab dans le traitement du CBNPC de stade III non résécable. | Juillet 2025 |

4. Discussion

Au total, OPDIVO (nivolumab) en association à une bichimiothérapie à base de sels de platine a démontré sa supériorité par rapport à la bichimiothérapie seule dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert (CheckMate 816) conduite chez 505 patients atteints de CBNPC résécable de stade IB (≥ 4 cm), II ou IIIA (N2) selon la 7^{ème} classification TNM :

- sur la réponse pathologique complète (co-critère de jugement principal) : OR=13,94, IC_{99%} [3,49 ; 55,75] ; $p < 0,0001$.
- sur la survie sans événement (co-critère de jugement principal) : HR=0,63, IC_{97,38%} [0,43 ; 0,91] ; $p = 0,0052$.

Le périmètre de l'AMM a cependant été restreint par l'EMA, aux seuls patients ayant un PD-L1 $\geq 1\%$, sur la base d'analyses en sous-groupes. Ces analyses suggèrent des résultats hétérogènes selon le niveau de PD-L1 :

- sur la réponse pathologique complète : OR = 12,43, IC_{95%} [3,91 ; 39,48] chez les patients dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ vs OR = 5,49, IC_{95%} [1,55 ; 21,59] chez les patients dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 $< 1\%$, lors de l'analyse unique du pCR (extraction de base du 16/09/2020).
- sur la survie sans événement : HR=0,41 ; IC_{95%} [0,24 ; 0,70] chez les patients dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ vs HR= 0,85 ; IC_{95%} [0,54 ; 1,32] chez les patients dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 $< 1\%$, lors de la 1^{ère} analyse intermédiaire de la SSE et de la SG (extraction de base du 20/10/2021).
- sur la survie globale : HR = 0,37 ; IC_{95%} [0,20 ; 0,71] chez les patients dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ vs HR = 0,81 ; IC_{95%} [0,48 ; 1,36] chez les patients dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 $< 1\%$, lors de la 2^{ème} analyse intermédiaire de la SSE et de la SG (extraction de base du 14/10/2022).

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

- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale sur la 2^{ème} analyse intermédiaire ;
- les analyses dans le sous-groupe des patients PD-L1 $\geq 1\%$ n'ont pas été contrôlées pour la multiplicité des tests (inflation du risque alpha) ;

- compte-tenu de l'exclusion des patients avec une mutation EGFR ou une translocation ALK de l'étude CheckMate 816, la transposabilité des résultats de cette étude n'est pas assurée à ces patients malgré une indication d'AMM plus large ;
- du profil de tolérance qui semble équivalent à celui observé avec la bichimiothérapie à base de sel de platine, malgré un surcroît d'EI d'origine immunologique (connu pour le nivolumab et notifié dans le PGR) ;
- au regard notamment du caractère ouvert de l'étude, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats exploratoires de la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de OPDIVO (nivolumab) dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dès lors que le cancer du poumon représente la 1^{ère} cause de décès par cancer en France. La survie nette standardisée à 5 ans, tous stades confondus, est estimée à 20%. Les symptômes du cancer bronchique ne sont pas spécifiques, et peuvent être respiratoires, ORL, altération de l'état général, syndromes paranéoplasiques, et/ou selon les localisations des métastases.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où les résultats de l'étude CheckMate 816 suggèrent une perte de chance pour le patient d'être traité par une chimiothérapie à base de sel de platine seule (comparateur cliniquement pertinent) au regard de l'apport prévisible de OPDIVO (nivolumab) en matière d'efficacité dans cette situation.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave, non rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

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

Dans le périmètre restreint des patients dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue, ce médicament est susceptible d'être innovant car

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel en matière d'efficacité et de tolérance, en considérant les résultats issues de l'étude de phase III CheckMate-816 ;
- sur la base des données cliniques disponibles, le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;

- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert par les chimiothérapies.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de OPDIVO (nivolumab) dans l'indication « OPDIVO est indiqué en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue ».

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 une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.