

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
11 janvier 2017***Date d'examen par la Commission : 21 septembre 2016*

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 5 octobre 2016
a fait l'objet d'une audition le 11 janvier 2017.
L'avis ci-après a été adopté.*

nivolumab**OPDIVO 10 mg/ml****Boîte de un flacon de 4 ml (CIP : 34009 550 057 9 7)****Boîte de un flacon de 10 ml (CIP : 34009 550 058 0 3)**

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

Code ATC	L01XC17 (antinéoplasique, anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« OPDIVO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. »

SMR	Important uniquement chez les patients en bon état général (ECOG 0 ou 1)
ISP	Pas d'ISP
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des résultats d'efficacité sur la survie globale, en faveur d'OPDIVO versus docétaxel, - des limites méthodologiques relevées pour l'appréciation de la survie globale, - de l'excès de décès dans le groupe nivolumab dans les premiers 3 mois de traitement et de l'absence de possibilité d'identifier les patients répondeurs à nivolumab, <p>la Commission considère qu'OPDIVO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au docétaxel dans le traitement du cancer bronchique non-à-petites cellules (CBNPC) de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	OPDIVO est un traitement de deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure chez des patients avec un score ECOG de 0 ou 1.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	<p>19/06/2015 : AMM initiale dans le mélanome en monothérapie</p> <p>20/07/2015 : extension d'indication dans le cancer bronchique non à petites cellules de type <u>épidermoïde</u> localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure</p> <p>04/04/2016 : extension d'indication au type <u>non épidermoïde</u> (indication faisant l'objet du présent avis) et extension dans le traitement en monothérapie du carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.</p> <p>11/05/2016 : extension d'indication dans le mélanome en association à l'ipilimumab (en cours d'instruction)</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>441 ATU nominatives (au 31/08/2015)</p> <p>1220 ATU de cohorte (au 31/08/2015)</p> <p>Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</p>
Classification ATC	<p>2016</p> <p>L Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs</p> <p>L01 Agents antinéoplasiques</p> <p>L01X Autres agents antinéoplasiques</p> <p>L01XC Anticorps monoclonaux</p> <p>L01XC17 nivolumab</p>

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité OPDIVO (nivolumab) 10 mg/ml dans une nouvelle indication (cancer bronchique de type non épidermoïde) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (boîtes de 1 flacon de 4 ml et de 10 ml).

Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G4, qui se lie au récepteur PD-1 (programmed death-1) et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2. Le récepteur PD-1 est un régulateur négatif de l'activité des cellules T. Il est impliqué dans le contrôle de la réponse immunitaire des cellules T. La liaison du PD-1 avec les ligands PD-L1 et PD-L2, qui sont exprimés sur les cellules présentatrices de l'antigène et peuvent être exprimés par les cellules tumorales ou par d'autres cellules du micro-environnement tumoral, entraîne une inhibition de la prolifération des cellules T et de la sécrétion de cytokines. Nivolumab potentialise les réponses des cellules T, incluant les réponses antitumorales, par un blocage de la liaison de PD-1 aux ligands PD-L1 et PD-L2.

A noter qu'OPDIVO dispose d'une AMM en monothérapie dans le traitement du mélanome au stade avancé (Avis du collège de la HAS du 13 janvier 2016, SMR important, ASMR III), du carcinome bronchique de type épidermoïde (déjà évaluée par la CT, avis du 03/02/2016, SMR important, ASMR III par rapport au docétaxel) et dans le carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur (avis de la CT du 05/10/2016, SMR important, ASMR III).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Mélanome

OPDIVO est indiqué en monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC)

OPDIVO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.

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. »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée d'OPDIVO est de 3 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes, toutes les 2 semaines. Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le cancer du poumon est en France le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme, ainsi que la 1^{ère} cause de décès chez l'homme entre 45 et 64 ans et la 1^{ère} cause de mortalité par cancer toutes populations confondues. Il s'agit ainsi d'une maladie grave, engageant le pronostic vital à court terme et concernant un nombre important de patients en France.

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon. Les formes les plus fréquentes de CBNPC sont :

- l'adénocarcinome
- le carcinome épidermoïde
- le carcinome à grandes cellules

Les sous types histologiques non épidermoïdes représentent environ 60%¹ à 80%² des cas des CBNPC selon les sources.

La prise en charge du CBNPC de type non épidermoïde au stade avancé repose sur un traitement systémique.

Après échec d'une chimiothérapie de première ligne (chimiothérapie à base de sels de platine en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou par tyrosine kinase en cas de présence de celle-ci), la médiane de survie globale est réduite à près d'un an et les options thérapeutiques sont très limitées. Les données historiques pour le docétaxel communément utilisé en seconde intention indiquent un taux de réponse allant de 3,3% - 15,5%, une médiane de survie globale de 6 à 10 mois et une estimation du taux de survie à 1 an d'environ 30 à 40%. De ce fait, le besoin thérapeutique n'est que partiellement couvert.

¹ INCA <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-tumeurs-du-poumon/Cancers-non-a-petites-cellules>, consulté le 20/08/2016

² Le sous type histologique épidermoïde représente quant à lui environ 15 à 25% des cas des CBNPC selon l'EPAR du 21/05/2015 relatif au nivolumab BMS

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

DCI	CPT* Identique oui/non	Laboratoire	Indications	Date avis CT	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/Non
docétaxel (TAXOTERE) et ses génériques	Non	Sanofi- Aventis	Traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure.	20/12/ 2000	Important	ASMR III par rapport aux traitements palliatifs et aux chimiothérapies à même visée thérapeutique.	Oui
pemetrexed (ALIMTA) et ses génériques et ARMISARTE³	Non	Lilly	En monothérapie dans le traitement en 2 ^{ème} ligne des patients atteints de CBNPC, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.	30/03/ 2005	Important	ASMR V par rapport au docétaxel.	Oui
erlotinib (TARCEVA)	Non	Roche	Traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. Aucun bénéfice en survie ou autres effets cliniquement significatifs du traitement n'ont été démontrés chez les patients dont l'expression du récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR) de la tumeur était négative	15/03/ 2006	Important	ASMR IV en 3 ^{ème} ligne de traitement dans le cadre de la prise en charge habituelle. ASMR V en 2 ^{ème} ligne de traitement par rapport aux comparateurs admis en 2 ^{ème} ligne.	Oui
gefitinib (IRESSA)	Non	AstraZeneca	Traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK.	04/11/ 2009	Important	ASMR V dans la prise en charge habituelle en 2 ^{ème} ou 3 ^{ème} ligne.	Oui
Pembrolizumab (KEYTRUDA)	Oui	MSD	Keytruda est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu un traitement autorisé pour ces mutations avant de recevoir Keytruda	Non encore évalué	-	-	-

* CPT : classe pharmacothérapeutique

³ dont le principe actif est le pemetrexed enregistré selon une procédure hybride (article 10.2.b de la directive 2001/83/EC). Cette spécialité n'a pas fait l'objet d'un avis de la CT.

06.2 Autres technologies de santé

Néant

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents. IRESSA et TARCEVA sont les traitements de seconde ligne en cas de mutation EGFR de la tumeur.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Dans le cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde :

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/Évaluation en cours	Périmètres (indications) et conditions particulières
États-Unis	Oui	Indication de l'AMM
Allemagne	Oui	Indication de l'AMM
Angleterre	En cours	-
Autriche	Oui	Indication de l'AMM
Belgique	En cours	-
Danemark	En cours	-
Espagne	En cours	-
Finlande	En cours	-
Italie	En cours	-
Luxembourg	Oui	Indication de l'AMM
Norvège	En cours	-
Pays Bas	En cours	-
Portugal	En cours	-
Suède	Oui	Indication de l'AMM
Suisse	En cours	-

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni :

- une étude de phase I de recherche de dose (étude CA209003) ayant inclus des patients atteints de différentes tumeurs malignes. Compte tenu de son objectif et de l'hétérogénéité des patients inclus, elle ne peut être retenue pour juger de l'apport thérapeutique du nivolumab dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC).
- une étude pivot de phase III comparative (étude CA209057) analysée ci-après.

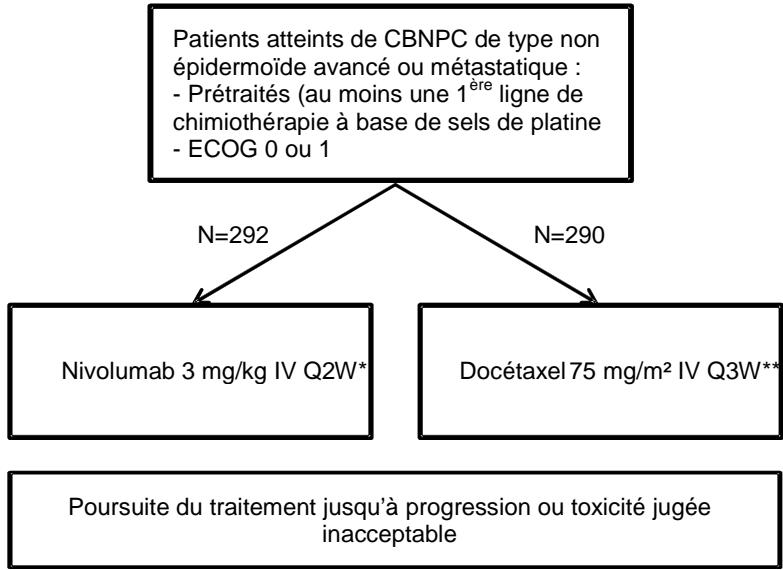
08.1 Efficacité

8.1.1 Etude CA209057⁴

Etude de phase III, randomisée, ouverte, ayant comparé nivolumab versus docétaxel en 2^{ème} ligne et plus de traitement du CBNPC de type non-épidermoïde.

⁴ Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015 ;373(17):1627-39

Méthodologie de l'étude

Type d'étude	Etude ouverte de supériorité ayant comparé nivolumab versus docétaxel chez des patients adultes, prétraités par au moins une chimiothérapie à base de sels de platine, et atteints de CBNPC de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique.
Schéma de l'étude	 <p>Patients atteints de CBNPC de type non épidermoïde avancé ou métastatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prétraités (au moins une 1^{ère} ligne de chimiothérapie à base de sels de platine - ECOG 0 ou 1 <p>N=292 N=290</p> <p>Nivolumab 3 mg/kg IV Q2W* Docétaxel 75 mg/m² IV Q3W**</p> <p>Poursuite du traitement jusqu'à progression ou toxicité jugée inacceptable</p> <p>* les cycles sont administrés toutes les 2 semaines ** les cycles sont administrés toutes les 3 semaines</p>
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 02/11/2012. Date de l'extraction de base pour l'analyse principale : 18/03/2015.
Objectifs de l'étude	<p><u>Objectif principal</u> :</p> <p>Comparer la survie globale chez des patients adultes atteints de CBNPC de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique traités par nivolumab vs docétaxel, après échec d'au moins une chimiothérapie de 1^{ère} ligne à base de sels de platine.</p> <p><u>Objectifs secondaires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparer le taux de réponse objective entre les groupes ; - Comparer la survie sans progression entre les groupes ; - Évaluer la valeur prédictive de l'expression PD-L1 sur la survie globale et le taux de réponse objective ; - Évaluer la proportion de patients présentant une amélioration des symptômes à la semaine 12, mesurée par le score LCSS (LCSS : Lung Cancer Symptom Scale).
Critères de sélection	<p><u>Principaux critères d'inclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18 ans ou plus ; • CBNPC de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique histologiquement ou cytologiquement confirmé, ou CBNPC de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique récidivant ou progressant après une thérapie multimodale (radiothérapie, résection chirurgicale ou chimio-radiothérapie définitive pour les maladies localement avancées) ; • Patients répondant aux conditions spécifiées ci-dessous : <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>patients en 2^{ème} ligne de traitement</u> : <ul style="list-style-type: none"> ▪ récidive ou progression pendant ou après une 1^{ère} ligne de chimiothérapie à base de sels de platine. Le switch d'un des composants du traitement afin de gérer des événements indésirables n'était pas considéré comme un changement de ligne de traitement. Le cas échéant, les patients devaient avoir reçu au moins 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine avant l'arrêt du traitement suite à un événement indésirable. ▪ un traitement de maintenance à la suite de la chimiothérapie à base de sels de platine n'était pas considéré comme une nouvelle ligne de traitement. L'initiation d'un traitement d'entretien devait se faire en l'absence de progression suite à la 1^{ère} ligne de traitement, ▪ les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante, néo-adjuvante ou une chimio-radiothérapie définitive à base de sels de platine pour une maladie de stade localement avancé puis ayant présenté une récidive (locale ou métastatique) dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement, étaient éligibles,

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante à base de sels de platine (après une chirurgie et/ou une radiothérapie) puis ayant présenté une récurrence ou une maladie métastatique dans les 6 mois après la fin du traitement ont été considérés en 1^{ère} ligne de traitement pour la maladie avancée, ▪ les patients ayant présenté une récurrence plus de 6 mois après avoir reçu une chimiothérapie adjuvante, néo-adjuvante ou une chimio-radiothérapie définitive à base de sels de platine pour une maladie de stade localement avancé, puis ayant reçu une chimiothérapie à base de sels de platine pour traiter la récurrence, étaient éligibles. ○ <u>OU patients en 3^{ème} ligne de traitement ayant présenté une récurrence ou une progression pendant ou après un traitement par inhibiteur EGFR ou inhibiteur ALK, ET pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ les patients ayant reçu un traitement par inhibiteur EGFR devaient présenter une tumeur EGFR mutée, ▪ les patients ayant reçu un traitement par inhibiteur ALK devaient présenter une tumeur avec réarrangement de ALK • Maladie mesurable par scanner ou IRM selon les critères RECIST 1.1. Une évaluation de la tumeur devait être disponible dans les 28 jours précédant la randomisation ; • Score ECOG 0 ou 1 ; • Echantillon de tumeur disponible. <p><i>Principaux critères de non inclusion :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Métastases non traitées du système nerveux central. En cas de métastases traitées et un examen neurologique normal au moins 2 semaines avant l'inclusion, les patients pouvaient être inclus. Les patients devaient également avoir arrêté les corticoïdes ou être sous corticothérapie stable ou en phase de réduction avec une dose ≤10 mg/j de prednisone ; • Méningite carcinomateuse ; • Toute affection médicale grave ou non contrôlée, ou toute infection par un virus de l'hépatite ou par le VIH pouvant avoir été réactivée ; • Autre cancer nécessitant une prise en charge concomitante ; • Maladie auto-immune active, confirmée ou suspectée ; • Affection nécessitant un traitement systémique par corticoïde à une dose >10 mg/j de prednisone ou un autre traitement immunosuppresseur au cours des 14 jours précédant la randomisation ; • Maladie pulmonaire interstitielle symptomatique ou interférant avec la détection ou la prise en charge des EI pulmonaires évalués comme liés au traitement ; • Antécédents de cancer à l'exception des cancers de la peau non mélanome, des cancers <i>in-situ</i> (vessie, gastrique, colon, endomètre, col de l'utérus/dysplasie, mélanome ou sein) et des cancers pour lesquels une rémission complète a été obtenue au moins 2 ans avant l'inclusion ET ne nécessitant pas de traitement au cours de l'étude ; • Antécédents de traitement par anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-CTLA-4 ; • Antécédents de traitement par docétaxel.
Cadre et lieu de l'étude	106 centres dans 22 pays : Allemagne, Argentine, Australie, Autriche, Brésil, Canada, Chili, Espagne, Etats-Unis, France (8 centres ; 49 patients), Hong Kong, Hongrie, Italie, Mexique, Norvège, Pérou, Pologne, République Tchèque, Roumanie, Russie, Singapour et Suisse.
Traitements étudiés	<ul style="list-style-type: none"> • nivolumab 3 mg/kg, administré en perfusion IV toutes les 2 semaines, • docétaxel 75 mg/m², administré en perfusion IV toutes les 3 semaines. <p>Le docétaxel a été choisi comme comparateur car il est actuellement l'un des traitements de référence universel dans le CBNPC de type non épidermoïde, après une première ligne de chimiothérapie.</p> <p>Aucun ajustement des doses n'était permis dans le groupe nivolumab. Dans le groupe docétaxel, une réduction de la dose pouvait être autorisée en cas de neutropénie fébrile liée au docétaxel avec un nombre de neutrophile <500 /mm³ pendant plus de 7 jours, de réaction cutanée sévère ou répétée ou autre EI non hématologique de grade 3-4 au cours du traitement par docétaxel.</p> <p>Un report de cure pouvait être autorisé dans les deux groupes.</p> <p>Enfin, les patients du groupe nivolumab étaient autorisés à continuer le traitement après progression selon des critères précis établis dans le protocole (bénéfice clinique selon l'investigateur, sans progression rapide, tolérance du traitement, score ECOG stable, traitement après progression ne devant pas retarder un tout autre traitement, consentement éclairé des patients).</p> <p>L'étude n'autorisait pas de cross-over.</p>
Critère de jugement principal	Survie globale définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues).

<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>La réponse au traitement était évaluée par l'investigateur par scanner/IRM selon les critères RECIST version 1.1 (Cf. Annexe 1). Principaux critères de jugement secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux de réponse objective défini par la proportion de patients obtenant une réponse complète ou partielle au cours du traitement. L'analyse de ce critère était complétée par : <ul style="list-style-type: none"> ○ Durée de la réponse mesurée à partir de la date d'obtention d'une réponse complète ou partielle, jusqu'à la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues), ○ Délai de réponse mesuré entre la date de randomisation et la date d'obtention d'une réponse complète ou partielle ; • Survie sans progression définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues) ; • Survie globale et taux de réponse objective en fonction de l'expression du PD-L1 • Variation du score de symptômes du LCSS à 12 semaines.
<p>Critères de jugement exploratoires</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tolérance évaluée par la fréquence des événements indésirables (EI), des EI graves (EIG), des arrêts de traitement suite à un EI, des interruptions temporaires de traitement suite à un EI, des EI d'intérêt particulier, des décès et des anomalies biologiques. • Evolution de la qualité de vie mesurée par le score EQ-5D.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p><u>Calcul du nombre de sujets nécessaires :</u> Le nombre de sujets nécessaires a été calculé de façon à comparer la survie globale entre les groupes. L'analyse principale devait avoir lieu après observation de 442 décès (sur 574 patients randomisés). Il était prévu qu'une analyse intermédiaire soit réalisée après 380 décès. Avec ces deux analyses, l'étude présentait une puissance de 90% pour démontrer la supériorité du nivolumab par rapport au docétaxel.</p>
<p>Méthode de randomisation</p>	<p>Les patients qui remplissaient à la fois les critères d'inclusion et de non-inclusion ont été randomisés et assignés à l'un des groupes à l'aide de l'<i>Interactive Voice Response System</i> (IVRS) selon un ratio 1:1. La randomisation a été stratifiée en fonction du traitement d'entretien antérieur (oui ou non) et de la ligne de chimiothérapie (2^{ème} ou 3^{ème} ligne).</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Analyse des critères de jugement d'efficacité : <u>Population d'analyse :</u> Patients randomisés. <u>Méthode de gestion des données manquantes et des échecs de traitement</u> En cas d'absence de résultats de scanner ou d'IRM pour une évaluation donnée, le patient était jugé comme « non évaluable » à cette date. <u>Méthode d'analyse statistique du critère principal :</u> La comparaison entre les groupes sur le critère de jugement principal (survie globale) a été réalisée en utilisant un test logrank bilatéral ajusté selon les facteurs de stratification. Le <i>Hazard Ratio</i> (HR) sur ce même critère était estimé en utilisant un modèle des risques proportionnels de Cox stratifié. Un modèle de Kaplan Meier était utilisé pour tracer les courbes de survie. Les critères de censure des patients pour cette analyse étaient : - patient en cours d'étude (i.e. toujours traités avec ou sans progression ou toujours en phase de suivi), - patients sortis de l'étude (i.e. perdus de vue, retrait de consentement ...). Afin de conclure à un bénéfice clinique pour nivolumab en termes de survie globale, la valeur de p devait être inférieure à 0,0408. L'intervalle correspondant est celui à 95,92%.</p> <p><u>Méthode d'analyse statistique des critères secondaires :</u> La comparaison entre les groupes sur le critère de taux de réponse objective a été réalisée en utilisant un test de Cochran Mantel Haenszel ajusté selon les facteurs de stratification.</p> <p>L'analyse de la survie sans progression était basée sur un test logrank bilatéral ajusté selon les facteurs de stratification. Le <i>Hazard Ratio</i> (HR) sur ce même critère était estimé en utilisant un modèle des risques proportionnels de Cox. Un modèle de Kaplan Meier était utilisé pour tracer les courbes de survie. Les critères de censure des patients pour cette analyse étaient : - patients non décédés pour lesquels aucune évaluation de la tumeur n'était disponible après l'initiation, - patient en cours d'étude (i.e. toujours traités ou toujours en phase de suivi), - patients sortis de l'étude (i.e. perdu de vue, retrait de consentement, jamais traités), - patients recevant un autre traitement anticancéreux.</p> <p>Des analyses pré-définies au protocole ont été réalisées selon l'expression de PD-L1 ($\geq 1\%$ et $< 1\%$). La distribution de l'expression de PD-L1 était décrite sur la population globale. L'existence d'une relation entre l'expression de PD-L1 et les mesures d'efficacité (taux de réponse objective, survie globale et survie sans progression) étaient évaluées. Les taux de réponse objective étaient calculés par groupe de traitement avec l'intervalle de confiance à 95% en utilisant la méthode Clopper-Pearson pour chaque sous-groupe d'expression de PD-L1. Les courbes de survie</p>

globale et de survie sans progression pour chaque groupe de traitement étaient calculées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier (KM). Les intervalles de confiance bilatéraux à 95% pour la médiane de survie globale et de survie sans progression étaient basés sur la transformation log-log de la fonction de survie.

Des analyses en sous-groupes prévues au protocole ont été réalisées sur le critère de survie globale en fonction de l'âge, du sexe, de l'ethnie, de la région, du score ECOG à l'initiation, des antécédents de métastases du système nerveux central, du tabagisme, du traitement d'entretien précédemment reçu (oui ou non), de la ligne de traitement (2^{ème} ou 3^{ème}), de la présence de mutation EGFR ou K-RAS, de translocation ALK ou de récepteur MET, du type de cellule (adénocarcinome ou autre), du délai entre le diagnostic et la randomisation, du délai depuis l'arrêt du traitement précédent et de l'utilisation d'un traitement antérieur adjuvant ou néo-adjuvant.

Une analyse multivariée a été réalisée en utilisant un modèle de Cox multivarié, stratifié sur le traitement antérieur de maintenance (oui vs non) et la ligne de traitement (2ème vs 3ème) (source IVRS) afin d'évaluer l'effet du traitement sur la survie globale ajusté par d'éventuels facteurs pronostiques (délai depuis le diagnostic jusqu'à la randomisation (< 1 an (oui vs autre), âge (< 65 ans, ≥ 65 ans), sexe, score ECOG (0 vs 1), statut fumeur, statut mutationnel (EGFR ou ALK) et histologie). Les résultats étaient exprimés en hazard ratios (avec IC_{95%}) avec un p de significativité.

Analyse statistique hiérarchisée séquentielle pour les critères secondaires :

Pour contrôler l'inflation du risque alpha à 5%, les objectifs de l'étude ont été analysés avec la méthode hiérarchique séquentielle, méthode pré-spécifiée dans le protocole de l'étude, avec un niveau de significativité ajusté pour le test précédent de supériorité.

Si la supériorité de nivolumab était établie par la valeur de p (pour l'analyse intermédiaire ou finale), la significativité à 5% du taux de réponse objective était testée. Si la significativité du taux de réponse objective était démontrée, alors la significativité de la survie sans progression était testée.

Analyse des critères de jugement de tolérance :

Population d'analyse :

Patients randomisés ayant reçu au moins une fois le traitement.

Méthode d'analyse statistique :

Description du nombre et du pourcentage de patients ayant présenté des EI et des EIG (codage MedDRA version 17.1), des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ou à l'interruption temporaire du traitement, et des anomalies biologiques, ainsi que les patients décédés.

Résultats :

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Nivolumab	Docétaxel	Total
N randomisés	292	290	582
Age (ans)			
Moyenne (écart type)	60,9 (9,3)	62,3 (9,8)	61,6 (9,5)
< 65 ans, n (%)	184 (63,0)	155 (53,4)	339 (58,2)
≥ 65 ans-< 75 ans, n (%)	88 (30,1)	112 (38,6)	200 (34,4)
≥ 75 ans, n (%)	20 (6,8)	23 (7,9)	43 (7,4)
< 75 ans, n(%)	272 (93,2)	267 (92,1)	539 (92,6)
≥ 75 ans, n(%)	20 (6,8)	23 (7,9)	43 (7,4)
Sexe, n (%)			
Hommes	151 (51,7)	168 (57,9)	319 (54,8)
Femmes	141 (48,3)	122 (42,1)	263 (45,2)
Type, n (%)			
Caucasien	267 (91,4)	266 (91,7)	533 (91,6)
Africain/Afro-Américain	7 (2,4)	9 (3,1)	16 (2,7)
Asiatique	9 (3,1)	8 (2,8)	17 (2,9)
Autres	9 (3,1)	7 (2,4)	16 (2,7)
Ancienneté de la maladie (ans)			
Médiane (Min-Max)	0,82 (0,2-8,4)	0,82 (0,0-8,5)	0,82 (0,0-8,5)
Stade de la maladie, n (%)			
IIIB	20 (6,8)	24 (8,3)	44 (7,6)
IV	272 (93,2)	266 (91,7)	538 (92,4)
Localisations des lésions (autres que la lésion principale) et métastases les plus fréquentes (>10%), n (%)			
Poumon	254 (87,0)	251 (86,6)	505 (86,8)
Ganglion lymphatique	154 (52,7)	159 (54,8)	313 (53,8)
Os	86 (29,5)	75 (25,9)	161 (27,7)

Foie	72 (24,7)	60 (20,7)	132 (22,7)
Glande surrénale	58 (19,9)	55 (19,0)	113 (19,4)
Epanchement pleural	35 (12,0)	34 (11,7)	69 (11,9)
Système nerveux central	34 (11,6)	34 (11,7)	68 (11,7)
Nombre de sites métastatiques, n (%)			
1	44 (15,1)	46 (15,9)	90 (15,5)
2	81 (27,7)	85 (29,3)	166 (28,5)
3	88 (30,1)	86 (29,7)	174 (29,9)
4	42 (14,4)	43 (14,8)	85 (14,6)
≥ 5	36 (12,3)	28 (9,7)	64 (11,0)
Type histologique, n (%)			
Adénocarcinome	268 (91,8)	273 (94,1)	541 (93,0)
Carcinome à grandes cellules	7 (2,4)	7 (2,4)	14 (2,4)
Carcinome broncho-alvéolaire	5 (1,7)	0	5 (0,9)
Autres	12 (4,1)	10 (3,4)	22 (3,8)
Statut PD-L1, n (%)			
Expression quantifiable	231 (79,1)	224 (77,2)	455 (78,2)
Expression < 1%	108 (46,8)	101 (45,1)	209 (45,9)
Expression ≥ 1%	123 (53,2)	123 (54,9)	246 (54,1)
Expression non quantifiable	61 (20,9)	66 (22,8)	127 (21,8)
Positif pour les mutations, translocations ou récepteurs d'intérêt, n (%)			
EGFR	44 (15,1)	38 (13,1)	82 (14,1)
ALK	13 (4,5)	8 (2,8)	21 (3,6)
MET	2 (0,7)	3 (1,0)	5 (0,9)
K-RAS	28 (9,6)	34 (11,7)	62 (10,7)
Score ECOG, n (%)			
0	84 (28,8)	95 (32,8)	179 (30,8)
1	208 (71,2)	193 (66,6)	401 (68,9)
Métastases cérébrales			
Oui	34 (11,6)	34 (11,7)	68 (11,7)
Non	258 (88,4)	256 (88,3)	514 (88,3)
Lignes de traitement			
Deuxième ligne	255 (87,3)	254 (87,6)	509 (87,5)
Troisième ligne	37 (12,7)	36 (12,4)	73 (12,5)
Type de traitement précédemment reçu, n (%)			
Inhibiteur ALK	1 (0,3)	2 (0,7)	3 (0,5)
Inhibiteur de tyrosine kinase EGFR	29 (9,9)	24 (8,3)	53 (9,1)
Chimiothérapie à base de sel de platine	292 (100)	290 (100)	582 (100)
Autre chimiothérapie systémique	292 (100)	290 (100)	582 (100)

Un total de 582 patients a été randomisé pour recevoir soit nivolumab (n = 292) soit docétaxel (n = 290). L'âge moyen des patients était de 61,6 ans, dont 58% ≤ 65 ans et 7,4% ≥ 75 ans. Le statut de performance ECOG était de 0 (30,8%) ou 1 (68,9%).

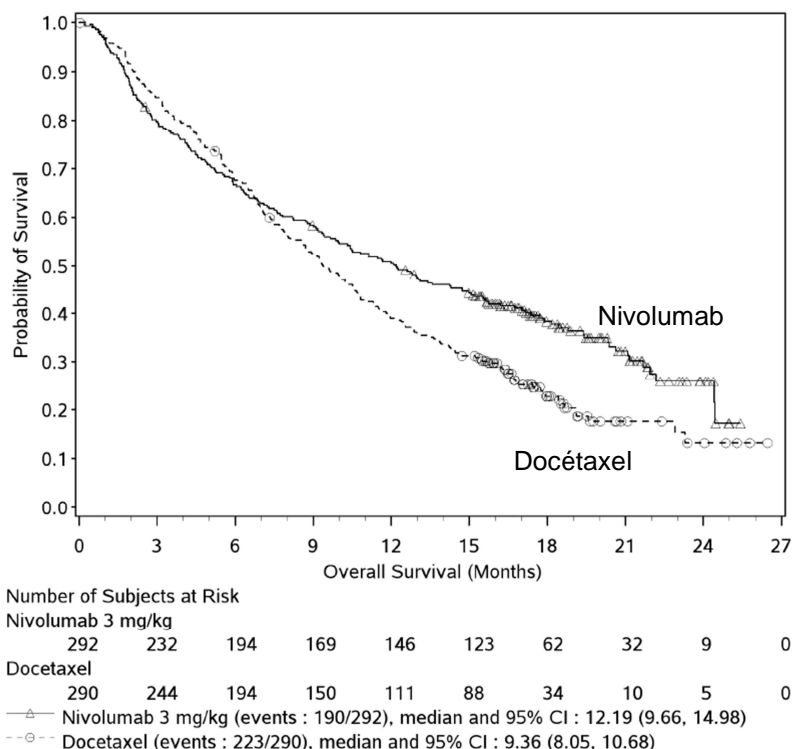
A noter que dans les caractéristiques des patients inclus, le traitement antérieur par antiEGFR n'a concerné qu'une partie des patients éligibles à ce traitement 53/82.

Les résultats disponibles sont issus d'une analyse intermédiaire réalisée après l'observation de 413 décès (93% du nombre d'événements prévus pour l'analyse finale) et qui a été considérée comme l'analyse finale de l'étude.

Critère de jugement principal

Après un suivi minimum de 13,2 mois, la médiane de survie globale a été de 12,2 mois dans le groupe nivolumab et de 9,4 mois dans le groupe docétaxel (HR = 0,73, IC_{95,92%} [0,59 ; 0,89] ; p=0,0015).

Figure 1 : Courbe de Kaplan Meier sur la survie globale (critère de jugement principal)



La proportion de patients décédés au cours des 3 premiers mois a été numériquement plus importante dans le groupe nivolumab que dans le groupe docétaxel (20,2% (59/292) versus 15,2% (44/290)). Les résultats d'une analyse post-hoc, exploratoire multivariée, ont suggéré que les patients traités par nivolumab présentant des caractéristiques de moins bon pronostic et/ou une maladie agressive, associé à une absence ou une plus faible expression tumorale de PD-L1 (par exemple <50%), pourraient présenter un risque plus élevé de décès dans les 3 premiers mois.

Le Hazard Ratio (HR) pour l'évaluation de la survie globale a été estimé en utilisant un modèle des risques proportionnels de Cox stratifié. Du fait du croisement des courbes de survie, ce modèle n'est plus adapté pour cette analyse. De ce fait, la quantification de la survie globale n'est plus possible en utilisant cette seule méthode.

Critères de jugement secondaires (hiérarchisés)

➤ Taux de réponse objective :

Dans la population globale de l'étude, le taux de réponse globale a été supérieur dans le groupe nivolumab que dans le groupe docétaxel (19,2% versus 12,4%, odd ratio = 1,7 [1,07 ; 2,64] ; $p=0,0246$).

Une durée médiane plus longue de réponse a été observée dans le groupe nivolumab versus le groupe docétaxel (17,2 versus 5,6 mois). Le délai d'obtention d'une réponse a été comparable entre les deux groupes : 2,61 mois sous nivolumab versus 2,10 mois sous docétaxel.

➤ Survie sans progression :

Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les deux groupes sur la médiane de survie sans progression. Elle a été numériquement plus faible dans le groupe nivolumab que dans le groupe docétaxel : 2,33 versus 4,21 mois (HR= 0,92, IC_{95%} [0,77 ; 1,11], $p=0,3932$).

➤ Qualité de vie :

Dans l'ensemble de la population de l'étude, le taux d'amélioration des symptômes liés à la maladie, évalué par le questionnaire LCSS à la 12^{ème} semaine, a été comparable entre les groupes nivolumab et docétaxel (17,8 versus 19,7%).

Des analyses en sous-groupes, notamment dans le sous-groupe avec expression PD-L1 qui a représenté 42% (246/582) des patients de l'étude, ont été réalisées. Dans la mesure où :

- aucune stratification n'a été réalisée sur ce critère lors de la randomisation
- aucune méthode n'était prévue au protocole pour contrôler l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des analyses en sous-groupes,

elles sont citées ci-après uniquement à titre descriptif :

- chez les patients avec expression tumorale de PD-L1, la médiane de survie globale a été de 17,2 mois dans le groupe nivolumab versus 9 mois dans le groupe docétaxel suggérant une différence absolue de 8,2 mois en faveur du nivolumab (HR=0,59, IC_{95%} [0,43 ; 0,82]).
- chez les patients sans expression tumorale de PD-L1, l'analyse a suggéré une absence de différence en termes de médiane de survie globale entre nivolumab et docétaxel : 10,4 mois versus 10,1 mois (HR=0,90, IC_{95%} [0,66 ; 1,24]), respectivement.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont été de 16,7% dans le groupe nivolumab dont 4,9% liés au traitement versus 21,6% dans le groupe docétaxel dont 14,9% liés au traitement.

La proportion des patients ayant présenté un EI grave a été de 46,7% dans le groupe nivolumab et de 41,4% dans le groupe docétaxel. Les EI de grades 3-4 ont été notés chez 33,1% dans le groupe nivolumab et de 34% dans le groupe comparateur.

Les EI liés au traitement les plus fréquents dans le groupe nivolumab ont été : fatigue (16%), nausées (11,8%), diminution de l'appétit (10,5%) et asthénie (10,1%), tandis que dans le groupe docétaxel, neutropénie (31%), fatigue (29,1%), nausées (26,1%) et alopecie (25%).

Les événements indésirables d'intérêt particulier recensés lors de cette étude sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Evénements indésirables d'intérêt particulier

Nombre de patients ayant présenté un événement indésirable n (%)	EI toutes causes		EI liés au traitement	
	Nivolumab N=287	Docétaxel N=268	Nivolumab N=287	Docétaxel N=268
EI endocriniens, n (%) <i>Grades 3-4</i>	31 (10,8) 2 (0,7)	3 (1,1) 0	27 (9,4) 0	1 (0,4) 0
EI gastro-intestinaux, n (%) <i>Grades 3-4</i>	45 (15,7) 3 (1,0)	73 (27,2) 3 (1,1)	22 (7,7) 2 (0,7)	62 (23,1) 3 (1,1)
EI hépatiques, n (%) <i>Grade 3-4</i>	29 (10,1) 8 (2,8)	7 (2,6) 2 (0,7)	15 (5,2) 3 (1,0)	5 (1,9) 2 (0,7)
EI pulmonaires, n (%) <i>Grades 3-4</i>	11 (3,8) 4 (1,4)	3 (1,1) 3 (1,1)	10 (3,5) 4 (1,4)	1 (0,4) 1 (0,4)
EI rénaux, n (%) <i>Grade 3-4</i>	16 (5,6) 0	3 (1,1) 0	7 (2,4) 0	1 (0,4) 0
EI cutanés, n (%) <i>Grades 3-4</i>	76 (26,5) 2 (0,7)	49 (18,3) 1 (0,4)	51 (17,8) 2 (0,7)	35 (13,1) 0
EI d'hypersensibilité/ réactions à la perfusion, n (%) <i>Grades 3-4</i>	10 (3,5) 0	14 (5,2) 1 (0,4)	8 (2,8) 0	12 (4,5) 1 (0,4)

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance du nivolumab 3 mg/kg en monothérapie toutes les deux semaines dans le traitement du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules de type non épidermoïde, localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine ont été évaluées dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert (CA209057) versus docétaxel 75 mg/m² toutes les 3 semaines.

Un total de 582 patients a été randomisé pour recevoir soit nivolumab (n = 292) soit docétaxel (n = 290). L'âge moyen des patients était de 61,6 ans, dont 58% ≤ 65 ans et 7,4% ≥ 75 ans. Le statut

de performance ECOG était de 0 (30,8%) ou 1 (68,9%). Les patients ont été inclus indépendamment de leur statut PD-L1.

Les résultats disponibles sont issus d'une analyse intermédiaire réalisée après l'observation de 413 décès (93% du nombre d'événements prévus pour l'analyse finale) et qui a été considérée comme l'analyse finale de l'étude.

Après un suivi minimum de 13,2 mois, la médiane de survie globale (critère de jugement principal) a été de 12,2 mois dans le groupe nivolumab et de 9,4 mois dans le groupe docétaxel (HR = 0,73, IC_{95,92%} [0,59 ; 0,89] ; p=0,0015).

La proportion de patients décédés au cours des 3 premiers mois a été plus importante dans le groupe nivolumab que dans le groupe docétaxel (20,2% (59/292) versus 15,2% (44/290)).

Le Hazard Ratio (HR) pour l'évaluation de la survie globale a été estimé en utilisant un modèle des risques proportionnels de Cox stratifié. Du fait du croisement des courbes de survie, ce modèle n'est plus adapté pour cette analyse. De ce fait, la quantification de la survie globale n'est plus possible en utilisant cette seule méthode.

Le taux de réponse globale a été de 19,2% dans le groupe nivolumab versus 12,4% dans le groupe docétaxel, odd ratio = 1,7 [1,07 ; 2,64] ; p=0,0246).

Il n'a pas été observé de différence statistique entre les deux groupes sur la médiane de survie sans progression. Elle a été numériquement plus faible dans le groupe nivolumab que dans le groupe docétaxel : 2,33 versus 4,21 mois (HR= 0,92, IC_{95%} [0,77 ; 1,11], p=0,3932).

Le taux d'amélioration des symptômes liés à la maladie évalué par le questionnaire LCSS à la 12^{ème} semaine a été comparable entre le groupe nivolumab (17,8%) et le groupe de docétaxel (19,7%).

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont été de 16,7% dans le groupe nivolumab dont 4,9% liés au traitement versus 21,6% dans le groupe docétaxel dont 14,9% liés au traitement.

La proportion des patients ayant présenté un EI grave a été de 46,7% dans le groupe nivolumab et de 41,4% dans le groupe docétaxel. Les EI de grades 3-4 ont été notés chez 33,1% dans le groupe nivolumab et de 34% dans le groupe comparateur.

Les EI liés au traitement les plus fréquents dans le groupe nivolumab ont été : fatigue (16%), nausées (11,8%), diminution de l'appétit (10,5%) et asthénie (10,1%), tandis que dans le groupe docétaxel, neutropénie (31%), fatigue (29,1%), nausées (26,1%) et alopecie (25%).

08.4 Programme d'études

Les études sur le nivolumab en cours de réalisation ou à venir à la demande de l'Agence Européenne du Médicament sont présentées ci-dessous :

Tableau 3 : Etudes en cours ou à venir

Description	Date
La valeur du biomarqueur prédictif de l'efficacité de nivolumab doit être plus amplement explorée:	
1. Investiguer la valeur des biomarqueurs autres que le statut d'expression PD-L1 sur les membranes cellulaires tumorales par IHC (i.e. autres méthodes/essais et seuils associés, qui pourraient s'avérer plus sensibles et spécifiques pour prédire la réponse au traitement, basé sur PD-L1, PD-L2, lymphocytes infiltrants la tumeur avec mesure de la densité T CD8 +, signature ARN, ...) comme prédictif de l'activité de nivolumab. Ces analyses supplémentaires de biomarqueurs sont réalisées dans le contexte des études CA209-038 et CA209-066.	30/09/2017
2. Poursuivre les investigations après l'AMM, sur la relation entre l'expression PDL-1 et PDL-2 dans les phases I (CA209009, CA209038 et CA209064).	31/03/2017
3. Poursuivre les investigations sur les analyses associatives entre l'expression PDL-1 et PDL-2 conduites dans l'étude CA209-066.	31/12/2017
4. Poursuivre les investigations après l'AMM, sur le changement possible du statut PD-L1 de la tumeur en cours de traitement et/ou à la progression tumorale dans les études CA209-009, CA209-038 and CA209-064.	30/12/2017

La dernière version du plan de Gestion du Risque (PGR) européen approuvée par l'EMA est la version V 4.3 en date du 3 Avril 2016. Elle concerne les indications suivantes : mélanome en monothérapie et en association avec l'ipilimumab, CBNPC de type épidermoïde et de type non épidermoïde et cancer du rein (tableau 4).

Tableau 4 : Points de suivi particulier pour OPDIVO

Risques importants identifiés	Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique
	Colite d'origine immunologique
	Hépatite d'origine immunologique
	Néphrite ou dysfonction rénale d'origine immunologique
	Endocrinopathie d'origine immunologique
	Rash d'origine immunologique
	Autres effets indésirables d'origine immunologique
Réactions sévères à la perfusion	
Risques importants potentiels	Toxicité embryo-fœtale
	Immunogénicité
	Arythmie cardiaque (indication mélanome pré-traité, uniquement)
Informations manquantes	Enfants et adolescents de moins de 18 ans
	Patients avec insuffisance hépatique sévère et/ou insuffisance rénale sévère
	Patients avec maladie auto-immune
	Patients recevant déjà un traitement immunosuppresseur systémique avant le début du traitement par nivolumab

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les recommandations professionnelles de l'Institut National du Cancer (INCa) publiées en mars 2015, indiquent que la stratégie thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer bronchique métastatique en seconde ligne de traitement doit prendre en compte notamment l'état général du patient, le type histologique et l'état mutationnel de la tumeur.

En l'absence de mutation activatrice de l'EGFR et de réarrangement de ALK, chez les patients éligibles, il est recommandé de proposer une monothérapie de deuxième ligne, dont la nature dépendra des molécules utilisées auparavant :

- docetaxel tous les 21 jours ou hebdomadaire ;
- pemetrexed, uniquement pour les cancers bronchiques non épidermoïdes ;
- erlotinib ;
- toute autre molécule après discussion en RCP.

En deuxième ligne chez un patient traité initialement par ITK de l'EGFR, une chimiothérapie à base de sels de platine doit être utilisée et obéit aux mêmes règles qu'une première ligne chez les patients non mutés.

En cas de translocation ALK, un traitement par crizotinib est indiqué à partir de la deuxième ligne (une AMM en première ligne a récemment été attribuée à ce médicament).

OPDIVO est un traitement de deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure chez des patients avec un score ECOG de 0 ou 1.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type non épidermoïde est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du CBNPC de type non épidermoïde à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de deuxième ligne après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine.

▶ Intérêt de santé publique :

En France, le cancer bronchique est la 1^{ère} cause de mortalité par cancer tous sexes confondus. En termes d'incidence, il se situe au 2^{ème} rang des cancers masculins et au 4^{ème} rang des cancers féminins. Il constitue un poids majeur sur la santé publique. Le poids sur la santé publique du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) (80 à 85% des cancers bronchiques) localement avancé ou métastatique est quant à lui important. Celui représenté par la population susceptible de bénéficier de OPDIVO (patients présentant un CBNPC de type carcinome non épidermoïde en échec à une ligne de traitement) au stade avancé, peut être considéré comme modéré du fait du nombre de patients concernés (moins de la moitié des patients atteints d'un CBNPC).

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan Cancer, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Au vu des données cliniques disponibles (un essai ouvert comparatif versus docétaxel ne permettant pas de quantifier précisément l'apport en survie globale et une absence d'amélioration de la survie sans progression, l'impact supplémentaire attendu en termes de morbi-mortalité est difficile à déterminer et les données disponibles ne montrent pas d'amélioration de qualité de vie chez les patients traités par OPDIVO en deuxième ligne par rapport à la chimiothérapie.

La transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique est considérée comme acceptable.

En conséquence, au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité OPDIVO dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OPDIVO est important dans l'extension d'indication « 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, uniquement chez les patients en bon état général (ECOG 0 ou 1) ».

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des résultats d'efficacité sur la survie globale, en faveur d'OPDIVO versus docétaxel,
- des limites méthodologiques relevées pour l'appréciation de la survie globale,
- de l'excès de décès dans le groupe nivolumab dans les premiers 3 mois de traitement et de l'absence de possibilité d'identifier les patients répondeurs à nivolumab,

la Commission considère qu'OPDIVO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au docétaxel dans le traitement du cancer bronchique non-

à-petites cellules (CBNPC) de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.

010.3 Population cible

La population cible d'OPDIVO est définie par les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique éligibles à un traitement après échec d'une chimiothérapie de première ligne. La sous population des patients dont la tumeur mutation EGFR ou une translocation ALK relève d'une thérapie ciblée spécifique en seconde ligne et ne sont donc pas candidats à ce traitement.

En 2012, l'incidence du cancer bronchique en France métropolitaine était estimée à 39 495 nouveaux cas.

Une estimation haute et une basse sont actuellement disponibles concernant la proportion de CBNPC de type non épidermoïde en France. Tout d'abord, l'étude KBP-2010-CPHG⁵ réalisée sur 7051 patients pris en charge dans 119 centres hospitaliers généraux français à partir de 2010 a montré que 56,9% des patients diagnostiqués avec un cancer bronchique étaient atteints d'un CBNPC de type non épidermoïde, soit 22 473 patients (estimation haute). Il s'agissait d'adénocarcinomes (45,4%), de carcinomes à grandes cellules (10,7%) et d'adénocarcinome bronchiolo-alvéolaire (0,8%). Par ailleurs, l'INCa estimait qu'au minimum 75% des cancers bronchiques étaient des CBNPC parmi lesquels 40% seraient des adénocarcinomes (incluant les adénocarcinomes bronchiolo-alvéolaires) et 20% des carcinomes à grandes cellules. Au total, les CBNPC de type non épidermoïde représenteraient 45% des patients avec un cancer bronchique, soit 17 773 patients (estimation basse).

Selon l'étude KBP-2010-CPHG, 67,8% des patients atteints d'un cancer bronchique étaient diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique (stade IIIb et IV), soit entre 12 050 et 15 236 patients. Par ailleurs, on estime que parmi les cancers diagnostiqués à un stade localisé ou localement avancé, environ 40% vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique. Ainsi, le nombre de patients incidents atteints d'un CBNPC de type non épidermoïde et potentiellement éligibles à une chimiothérapie de 1^{ère} ligne est estimée entre 14 339 et 18 130 patients en France.

Selon une étude observationnelle LENS (ayant étudié les dossiers médicaux de 474 patients traités par chimiothérapie dans quatre pays européens, dont la France), un traitement de 2^{ème} ligne avait été instauré chez 56,1% d'entre eux. L'étude ESCAP⁶, une autre étude observationnelle réalisée dans 53 des 119 centres hospitaliers généraux participant à KBP-2010-CPHG a montré que, parmi 1 268 patients ayant eu une 1^{ère} ligne de traitement, 667 ont ensuite reçu une 2^{ème} ligne de traitement (hors soins de support), soit 52,6% d'entre eux. Dans une autre étude observationnelle nommée FRAME⁷, cette proportion était de 40%. On retiendra une proportion moyenne de 50%. Ainsi, selon les données disponibles, le nombre de patients atteints de CBNPC de type non épidermoïde éligibles à un traitement de 2^{ème} ligne se situerait entre 7 000 et 9 000 patients.

Parmi ces patients, 10% présentent une mutation EGFR et 3,5% une translocation ALK, soit entre 700 et 900 patients et entre 245 et 315 patients, respectivement, soit un total de 900 à 1 200 patients présentant une mutation EGFR ou une translocation ALK qu'il convient de soustraire de précédente estimation.

Sur la base de ces données, la population cible d'OPDIVO peut être estimée **entre 6 000 et 8 000** patients en 2^{ème} ligne.

⁵ Locher C, Debieuvre D, Coëtmeurc D et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. Lung Cancer. 2013;81(1):32-8.

⁶ CPHG. Etude ESCAP-2011-CPHG : étude de suivi des cancers du poumon – Analyses complémentaires. Mars 2016.

⁷ Moro-Sibilot D, Smit E, De Castro Carpeño J, Lesniewski-Kmak K, Aerts J, Villatoro R et al. Outcomes and resource use of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with first-line platinum-based chemotherapy across Europe: FRAME prospective observational study. Lung Cancer 2015;88:215-22.

► Conditionnements :

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

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « 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 », uniquement chez les patients en bon état général (ECOG 0 ou 1) et à la posologie de l'AMM.

➤ Critères RECIST 1.1

Type de réponse	Evaluation des lésions cibles
Réponse complète	Disparition de toutes les lésions cibles non ganglionnaires. De plus, le petit axe de tous les ganglions lymphatiques pathologiques définis comme lésions cibles devait être <10 mm
Réponse partielle	Diminution d'au moins 30% du SOD de toutes les lésions cibles par rapport au SOD à l'initiation.
Progression de la maladie	Augmentation d'au moins 20% et d'au moins 5mm ² en valeur absolue de la SOD de toutes les lésions cibles mesurées, par rapport à la SOD de toutes les lésions cibles la plus faible rapportés à ou après l'initiation.
Maladie stable	Pas de réduction ou d'augmentation suffisante de la SOD de toutes les lésions cibles pour qualifier respectivement de réponse ou de progression.
Inconnu	Pas de progression documentée et une ou plusieurs lésions n'ont pas été évalués ou évalués en utilisant une méthode différente.