

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
5 octobre 2016

Date d'examen par la Commission : 21 septembre 2016

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 en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur. »

SMR	Important uniquement dans le traitement du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF.
ISP	Faible
ASMR	Compte tenu de : - la démonstration de la supériorité du nivolumab sur l'évérolimus en termes de survie globale - dans la seule population des patients ayant un cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, - malgré le caractère ouvert de l'étude qui ne permet en particulier pas d'apprécier le gain en qualité de vie, OPDIVO apporte une amélioration du service médical rendu modéré (ASMR III) par rapport à évérolimus chez les patients adultes atteints d'un cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, avancé ou métastatique ayant reçu un traitement antérieur par anti-VEGF.
Place dans la stratégie thérapeutique	OPDIVO est un traitement de deuxième ligne du carcinome rénal à cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF. Sa supériorité a été établie vis-à-vis d'une alternative disponible (évérolimus) en termes de survie globale.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	19/06/2015 : AMM initiale dans le mélanome en monothérapie 20/07/2015 : extension d'indication dans le cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure 04/04/2016 : extension d'indication au type non épidermoïde (indication qui fait l'objet d'un avis séparé) et extension dans le traitement en monothérapie du carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur (indication faisant l'objet du présent avis) 11/05/2016 : extension d'indication dans le mélanome en association à l'ipilimumab (en cours d'instruction)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	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.
Classification ATC	2016 L Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC17 nivolumab

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité OPDIVO (nivolumab) 10 mg/ml dans une nouvelle indication (carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur) 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 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 cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde qui fait l'objet d'un avis séparé.

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 résécable 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

En 2012, l'incidence du cancer du rein en France a été estimée à 11 573 cas (7 781 cas chez l'homme avec un taux d'incidence de 14,5% et 3 792 chez la femme, taux d'incidence de 5,8%)^{1,2}. Il représente 3,9% des tumeurs malignes chez l'homme (6ème rang) et 2,4% chez la femme (9ème rang). L'âge moyen du diagnostic est de 65 ans.

La forme la plus fréquente est le cancer à cellules rénales, dont la forme histologique la plus commune est le cancer du rein à cellules claire (85% des cas) ; la deuxième forme est dite « papillaire » (15% des cas).

Depuis l'avènement des thérapies dites ciblées, la médiane de survie du cancer du rein métastatique est estimée à 40 mois³.

L'objectif d'un traitement du cancer du rein au stade avancé et/ou métastatique est l'amélioration de la survie globale et de la qualité de vie.

Le traitement du cancer du rein au stade métastatique est fonction des critères pronostiques définis par la classification du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) qui prend en compte l'état général (index de Karnofsky), le délai entre le diagnostic initial et le traitement de première ligne, le taux de LDH et d'hémoglobine et la calcémie corrigée. Selon ces critères, les patients sont classés en 3 catégories : bon pronostic (0 critère présent), pronostic intermédiaire (1 ou 2 critères) et mauvais pronostic (> 3 critères).

Chez les patients d'emblée métastatiques, le taux de survie à 5 ans est estimé à 41% en cas de bon pronostic, de 18% pour le pronostic intermédiaire et de 8% pour le mauvais pronostic⁴. De ce fait, le besoin thérapeutique n'est que partiellement couvert.

¹ Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Juillet 2013. INCA

² INCa. Les cancers en France – Edition 2014. Janvier 2015.

³ Thuret R, Maurinc C, Suna M et al. Traitement du carcinome rénal métastatique. Progrès en Urologie 2011 ; 21 : 233-44

⁴ American Cancer Society- <http://www.cancer.org/cancer/kidneycancer/detailedguide/kidney-cancer-adult-survival-rates>

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs sont les médicaments ayant une AMM chez patients en échec à une thérapie par anti-VEGF (TKI) conformément au profil des patients inclus dans l'étude pivot de OPDIVO.

DCI	CPT* Identique oui/non	Indications	Date avis CT	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/Non
évérolimus (AFINITOR) Novartis Pharma	Non	Traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF.	13/01/2010	Important	ASMR IV dans le traitement du cancer du rein avancé en échec à une thérapie ciblée anti-VEGF.	Oui
axitinib (INLYTA) Pfizer	Non	Traitement des patients adultes atteints de cancer du rein avancé (CCR) après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine.	09/01/2013	Important	ASMR IV en termes d'efficacité par rapport à NEXAVAR (sorafénib) dans le traitement du cancer du rein avancé en deuxième ligne.	Oui

* CPT : classe pharmacothérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Néant

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Dans le cancer à cellules rénales :

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/Évaluation en cours	Périmètres (indications) et conditions particulières
États-Unis	AMM : oui Prise en charge : non précisée	Même indication qu'en Europe
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	En cours	-
Suisse	En cours	-

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

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

- deux études de phase I (étude CA209003, étude CA209009) ayant évalué plusieurs posologies de nivolumab. L'étude CA209009 a également inclus des patients atteints de différentes tumeurs malignes. Compte tenu de leur objectif et de l'hétérogénéité des caractéristiques des patients inclus, elles ne peuvent être retenues pour juger de l'apport thérapeutique du nivolumab dans le cancer du rein.
- une étude de recherche de dose (étude CA209010) de phase II qui a testé 3 doses de nivolumab entre elles (0,3 mg/kg, 2 mg/kg et 10 mg/kg). Les posologies utilisées étant hors AMM, cette étude ne sera pas retenue.
- une étude pivot de phase III comparative (étude CA209025), analysée ci-après.

08.1 Efficacité

Etude CA209025⁵

Etude de phase III, randomisée, ouverte, ayant comparé nivolumab versus évérolimus chez des patients adultes atteints d'un carcinome rénal à cellules claires comportant un contingent de cellules claires (ccCCR) avancé ou métastatique et ayant reçu au moins un traitement anti-angiogénique antérieur.

Méthodologie de l'étude

Type d'étude	Étude ouverte de supériorité de phase III, randomisée, comparant nivolumab à évérolimus chez des patients adultes atteints d'un carcinome rénal à cellules claires (ccCCR) avancé ou métastatique et ayant reçu au moins un traitement anti-angiogénique antérieur.
Schéma de l'étude	<pre> graph TD A["Patients atteints de carcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique : - Prétraités (1 ou 2 traitements antiangiogéniques et pas plus de 3 traitements systémiques) - KPS ≥ 70%"] --> B["Randomisation 1:1"] B -- "N=410" --> C["Nivolumab 3 mg/kg IV Q2W"] B -- "N=411" --> D["Evérolimus 10 mg/j PO"] C --> E["Poursuite du traitement jusqu'à progression ou toxicité inacceptable"] D --> E </pre> KPS: Karnofsky Performance Score; Q2W: Toutes les 2 semaines; PO : Per Os.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1er patient inclus) : 09/10/2012. Date de l'extraction de base pour l'analyse principale : 18/06/2015.
Objectifs de l'étude	<u>Objectif principal</u> : Comparer la survie globale (SG) obtenue sous traitement par nivolumab versus évérolimus chez des patients adultes atteints de ccCCR avancé ou métastatique et ayant reçu au moins un traitement anti-angiogénique antérieur.

⁵ Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015 September 25 ; 373:1803-13

	<u>Objectifs secondaires :</u> • Comparer le nivolumab versus l'évérolimus sur : - le taux de réponse objective (ORR), - la survie sans progression (SSP) ; • Évaluer la durée de la réponse (DOR) avec nivolumab versus évérolimus ; • Évaluer la valeur prédictive de l'expression de PD-L1 sur la survie globale ; • Évaluer la tolérance du nivolumab versus celle de l'évérolimus ; • Évaluer le taux de progression des symptômes liés à la maladie, mesuré par le sous-score FKSI-DRS de l'échelle FKSI-15. <u>Objectif exploratoire :</u> • Évaluer les changements d'état de santé général, mesurée par le score sur l'échelle visuelle analogique de l'EQ-5D
Critères de sélection	<u>Principaux critères d'inclusion :</u> • 18 ans ou plus ; • ccCCR avancé ou métastatique histologiquement confirmé ; • Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 ; • Patients ayant reçu 1 ou 2 traitements anti-angiogéniques (incluant mais non limités à sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, tivozanib et bevacizumab) dans le cadre de la prise en charge du ccCCR avancé ou métastatique. Les traitements antérieurs par cytokines (par exemple : IL-2 ou IFNα), vaccins thérapeutiques et cytotoxiques étaient également autorisés ; • Patients ayant reçu au maximum 3 traitements systémiques antérieurs dans le cadre de la prise en charge du ccCCR avancé ou métastatique, et ayant des signes de progression pendant ou après le dernier traitement reçu et au cours des 6 mois précédents l'inclusion ; • Score de performance de Karnofsky (KPS) $\geq 70\%$; • Échantillon de tumeur disponible ; • Créatininémie $\leq 1,5$ fois la valeur normale supérieure ou clairance de la créatinine ≥ 40 ml/min (mesurée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault). <u>Principaux critères de non inclusion :</u> • Présence ou antécédents de métastases du système nerveux central ; • Traitement antérieur par un inhibiteur de la <i>mammalian target of rapamycin</i> (mTOR) dont évérolimus, temsirolimus, sirolimus, et ridaforolimus ; • Maladie auto-immune en cours, 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 ; • Insuffisance surrénale non-contrôlée ; • Maladies chroniques du foie en cours ; • Antécédents de cancer dans les 3 dernières années à l'exception des cancers traités localement (cancer épidermoïde de la peau, superficielle de la vessie, de la prostate, du col de l'utérus ou du sein) ; • Antécédents d'infection par le VIH ou le SIDA ; • Infection grave ou chronique par l'hépatite B ou C ; • Antécédents de traitement par un anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-CTLA-4 ; • Chirurgie majeure (néphrectomie) ou mineure, moins de 28 ou de 14 jours respectivement, avant l'initiation ; • Traitement anticancéreux moins de 14 jours (28 jours pour bevacizumab) avant l'initiation ; • Présence lors de la randomisation d'effets indésirables dues au traitement anticancéreux précédent de grade >1 autre que l'alopécie ; • Administration de médicaments ou substances inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou du PgP, ou inhibiteur/inducteur fort du CYP3A4 ; • Présence d'un syndrome de malabsorption, d'un trouble gastro-intestinal, d'une chirurgie gastro-intestinale qui pourrait perturber l'absorption d'évérolimus ; • Antécédent de réaction d'hypersensibilité sévère aux anticorps monoclonaux.

Cadre et lieu de l'étude	146 centres dans 24 pays : Allemagne, Argentine, Australie, Autriche, Belgique, Brésil, Canada, Danemark, Espagne, États-Unis, Finlande, France, Grèce, Irlande, Israël, Italie, Japon, Norvège, Pologne, République Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Russie, Suède.
Traitements étudiés	• nivolumab 3 mg/kg, administré en perfusion IV toutes les 2 semaines, • évérolimus 10 mg, administré par voie orale tous les jours. Aucun ajustement des doses n'était permis dans le groupe nivolumab. Dans le groupe évérolimus, une réduction de la dose à 5 mg pouvait être autorisée en cas de pneumonie de grade 2 ou 3, d'infection de grade 3, ou de stomatite de grade 3 liés au traitement par évérolimus. Un report de cure pouvait être autorisé dans les deux groupes. Enfin, les patients des groupes nivolumab et évérolimus étaient autorisés à continuer le traitement après progression si les 2 critères suivants, établis dans le protocole, étaient respectés : bénéfice clinique selon l'investigateur et tolérance du traitement.
Critère de jugement principal	Survie globale (SG) définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues).
Critères de jugement secondaires	La réponse au traitement était évaluée par l'investigateur par scanner/IRM selon les critères RECIST version 1.1 (Cf. Annexe). Principaux critères de jugement secondaires : • Taux de réponse objective (ORR) défini par la proportion de patients obtenant une réponse complète ou partielle au cours du traitement. L'analyse de ce critère était complétée par celle : - de la durée de la réponse (DOR), 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), - du délai de réponse (TTR), mesuré entre la date de randomisation et la date d'obtention d'une réponse complète ou partielle ; • Survie sans progression (SSP) 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 (SG), taux de réponse objective (ORR) et survie sans progression (SSP) en fonction de l'expression de PD-L1 • Proportion de patients randomisés ayant une progression des symptômes liés à la maladie mesurée par le score FKSI-DRS⁶. La progression des symptômes liés à la maladie est définie par une diminution de 2 points sur l'échelle FKSI-DRS par rapport à l'initiation sans retour à la valeur initiale. • Tolérance évaluée par la fréquence des 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, des décès et des anomalies biologiques.
Critère de jugement exploratoire d'intérêt	• Variation de la qualité de vie mesurée par le score sur l'échelle visuelle analogique de l'EQ-5D
Taille de l'échantillon	<u>Calcul du nombre de sujets nécessaires :</u> Le nombre de sujets nécessaires a été calculé de façon à comparer la SG entre les groupes. L'analyse principale devait avoir lieu après observation de 569 décès (sur 821 patients randomisés). Il était prévu qu'une analyse intermédiaire soit réalisée après la survenue de 398 décès (70% des décès prévus pour l'analyse principale). Avec ces deux analyses, l'étude présentait une puissance de 90% pour démontrer un hazard ratio (HR) de 0,76 pour la comparaison entre les groupes avec une erreur bilatérale de type 1 de 0,05. Un HR de 0,76 correspond à une augmentation de 32% de la médiane de survie globale en considérant une médiane de survie globale de 14,8 mois pour évérolimus et de 19,5 mois pour nivolumab.

⁶ Ce questionnaire se compose de 9 items (manque d'énergie, douleur, perte de poids, douleur osseuse, dyspnée, fatigue, toux, fièvre et hématurie) évalués de manière individuelle sur une échelle allant de 0 à 4 (0 correspondant à une « absence de symptôme » et 4 à un « symptôme très important »). Les résultats individuels sont ensuite résumés sous la forme d'un score unique FKSI-DRS allant de 0 à 36 (36 indiquant une absence totale de symptôme et 0 tous les symptômes fortement présents).

Méthode de randomisation	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.
Méthode d'analyse des résultats	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 (SG) a été réalisée en utilisant un test logrank bilatéral ajusté en fonction de la zone géographique (Etats-Unis/Canada, Europe de l'Ouest ou reste du monde), de la classification pronostique du MSKCC (favorable, intermédiaire ou mauvais), et du nombre de traitements antérieurs anti-angiogéniques reçus (1 ou 2). 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 : • patients en cours d'étude (càd toujours traités avec ou sans progression ou toujours en phase de suivi), • patients sortis de l'étude (càd perdus de vue, retrait de consentement ...). Trois analyses de sensibilité ont été réalisées sur ce critère : analyse non stratifiée, analyse stratifiée selon les données des CRF, analyse sur la population des patients traités. Au moment de l'extraction de base, 398 décès ont été observés. Avec ce nombre d'événements, le seuil de significativité a été calculé sur la base d'une fonction de dépense du risque alpha avec des bornes de type O'Brien-Fleming. Afin de conclure à un bénéfice clinique pour nivolumab en termes de SG, la valeur du p devait être inférieure à 0,0148. L'intervalle de confiance correspondant est celui à 98,52%. Cette analyse intermédiaire pré spécifiée au protocole est à considérer comme l'analyse finale de l'étude suite à l'amendement n°15 en date du 12 août 2015. En effet, lors de l'analyse de ces résultats, le Data Monitoring Committee [DMC] a conclu que la supériorité du nivolumab avait été démontrée ($p < 0,0148$ pour la comparaison entre les traitements sur le critère de la SG) sans nouveau signal de tolérance affectant la poursuite de l'étude. Ainsi, l'étude a été arrêtée afin de laisser la possibilité aux patients du groupe évérolimus de recevoir le nivolumab. <u>Méthode d'analyse statistique des critères secondaires :</u> La comparaison entre les groupes sur le critère d'ORR a été réalisée en utilisant un test de Cochran Mantel Haenszel ajusté en fonction de la zone géographique (Etats-Unis/Canada, Europe de l'Ouest ou reste du monde), de la classification pronostique du MSKCC (favorable, intermédiaire ou mauvais), et du nombre de traitements antérieurs anti-angiogéniques reçus (1 ou 2). L'analyse de la SSP était basée sur un test logrank bilatéral ajusté en fonction de la zone géographique (Etats-Unis/Canada, Europe de l'Ouest ou reste du monde), de la classification pronostique du MSKCC (favorable, intermédiaire ou mauvais), et du nombre de traitements antérieurs anti-angiogéniques reçus (1 ou 2). Le 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, • patients en cours d'étude (càd toujours traités ou toujours en phase de suivi), • patients sortis de l'étude (càd perdus de vue, retrait de consentement, jamais traités), • patients recevant un autre traitement anticancéreux. Des analyses selon l'expression de PD-L1 prévues au protocole ont été réalisées. La distribution de l'expression de PD-L1 était décrite sur la population pour laquelle le PD-

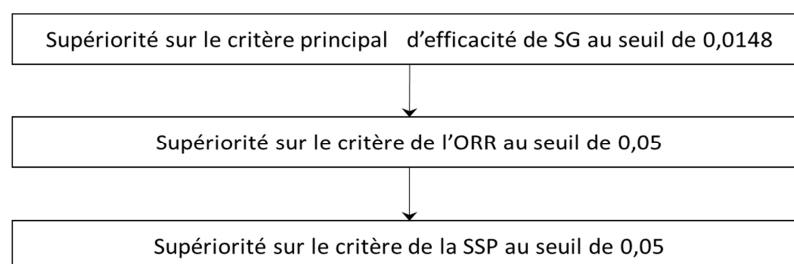
L1 était évaluable. L'existence d'une relation entre l'expression de PD-L1 et les mesures d'efficacité (SG, ORR et SSP) était évaluée. Les taux d'ORR étaient calculés par groupe de traitement avec l'intervalle de confiance à 95% en utilisant la méthode Clopper-Pearson pour chaque sous-groupe d'expression de PD-L1. Les courbes de SG et de SSP pour chaque groupe de traitement étaient calculées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Les intervalles de confiance bilatéraux à 95% pour la médiane de SG et de SSP étaient calculés par la méthode de Brookmeyer et Crowley (utilisant une transformation logarithmique).

Des analyses en sous-groupes prévues au protocole ont été réalisées sur les critères de SG, d'ORR et de SSP en fonction de la classification pronostique du MSKCC (favorable, intermédiaire ou mauvais), du nombre de traitements antérieurs anti-angiogéniques reçus (1 ou 2), de la zone géographique (Etats-Unis/Canada, Europe de l'Ouest ou. reste du monde), de l'âge, du sexe, de la race, du tabagisme, de l'index de Karnofsky, de la présence d'un traitement antérieur par cytokines, du délai entre le diagnostic et le début du premier traitement systémique (<1 an ou ≥ 1an) et du groupe de risque de Heng (favorable, intermédiaire ou mauvais).

Analyse statistique hiérarchique séquentielle pour les critères secondaires :

Pour contrôler l'inflation du risque alpha α 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 sur la SG par la valeur du p, la significativité à 5% de l'ORR était testée. Si la significativité de l'ORR était démontrée, alors la significativité de la SSP 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 randomisés à l'inclusion

	Nivolumab	Évérolimus	Total
N randomisés	410	411	821
Age (ans)			
Moyenne (ET)	60,6 (10,9)	61,9 (10,4)	61,3 (10,7)
< 65 ans, n (%)	257 (62,7)	240 (58,4)	497 (60,5)
≥ 65 ans-< 75 ans, n (%)	119 (29,0)	131 (31,9)	250 (30,5)
≥ 75 ans, n (%)	34 (8,3)	40 (9,7)	74 (9,0)
Sexe, n (%)			
Homme	315 (76,8)	304 (74,0)	619 (75,4)
Femme	95 (23,2)	107 (26,0)	202 (24,6)
Origine ethnique, n (%)			
Caucasien	353 (86,1)	367 (89,3)	720 (87,7)
Africain/Afro-Américain	1 (0,2)	4 (1,0)	5 (0,6)
Asiatique	42 (10,2)	32 (7,8)	74 (9,0)
Autres	14 (3,4)	8 (1,9)	22 (2,7)
Région, n (%)			
États-Unis/Canada	174 (42,4)	172 (41,8)	346 (42,1)
Europe	140 (34,1)	141 (34,8)	281 (34,2)
Reste du monde	96 (23,4)	98 (23,8)	194 (23,6)
Ancienneté de la maladie (ans)			
Médiane (Min-Max)	2,6 (0,1-32,7)	2,6 (0,2-31,0)	2,6 (0,1-32,7)
Fumeur, n(%)			
Oui	240 (58,5)	207 (50,4)	447 (54,4)
Non	161 (39,3)	194 (47,2)	355 (43,2)
Inconnu	9 (2,2)	10 (2,4)	19 (2,3)
Indice KFS, n (%)			
100%	126 (30,7)	134 (32,6)	260 (31,7)
90%	150 (36,6)	130 (31,6)	280 (34,1)
80%	110 (26,8)	116 (28,2)	226 (27,5)
70%	22 (5,4)	30 (7,3)	52 (6,3) ^a
<70%	2 (0,5)	1 (0,2)	3 (0,4)
Classification pronostique du MSKCC, n (%)			
Favorable	145 (35,4)	148 (36,0)	293 (35,7)
Intermédiaire	201 (49,0)	203 (49,4)	404 (49,2)
Mauvais	64 (15,6)	60 (14,6)	124 (15,1)
Groupe de risque de Heng, n (%)			
Favorable	55 (13,4)	70 (17,0)	125 (15,2)
Intermédiaire	242 (59,0)	241 (58,6)	483 (58,8)
Mauvais	96 (23,4)	83 (20,2)	179 (21,8)
Non reporté	17 (4,1)	17 (4,1)	34 (4,1)
Localisations des lésions (autres que la lésion principale) et métastases les plus fréquentes (>10%), n			
Poumon	278 (67,8)	273 (66,4)	551 (67,1)
Ganglion lymphatique	197 (48,0)	205 (49,9)	402 (49,0)
Foie	100 (24,4)	87 (21,2)	187 (22,8)
Rein	81 (19,8)	89 (21,7)	170 (20,7)
Os	76 (18,5)	70 (17,0)	146 (17,8)
Glande surrénale	59 (14,4)	51 (12,4)	110 (13,4)
Peau et tissus mous	43 (10,5)	60(14,6)	103 (12,5)
Nombre de sites métastatiques, n (%)			
1	68 (16,6)	71 (17,3)	139 (16,9)
2	126 (30,7)	119 (29,0)	245 (29,8)
3	116 (28,3)	105 (25,5)	221 (26,9)
4	65 (15,9)	77 (18,7)	142 (17,3)
≥ 5	34 (8,3)	37 (9,0)	71 (8,6)
Statut PD-L1, n (%)			
Expression quantifiable	370 (90,2)	386 (93,9)	756 (92,1)
Expression < 1%	276 (74,6)	299 (77,5)	575 (76,1)
Expression ≥ 1%	94 (25,4)	87 (22,5)	181 (23,9)

Expression ≥ 5%	44 (11,9)	41 (10,6)	85 (11,2)
Expression ≥ 10%	32 (8,6)	30 (7,8)	62 (8,2)
Expression non quantifiable	40 (9,8)	25 (6,1)	65 (7,9)
Nombre de traitements anti-angiogéniques précédents, n (%)			
1	317 (77,3)	312 (75,9)	629 (76,6)
2	90 (22,0)	99 (24,1)	189 (23,0)
>2	3 (0,7)	0	3 (0,4)
Traitement antérieur aux cytokines, n (%)			
Oui	68 (16,6)	74 (18,0)	142 (17,3)
Non	342 (83,4)	337 (82,0)	679 (82,7)
Nombre de traitements systémiques précédents dans le cadre du traitement de la maladie au stade avancé ou métastatique, n (%)			
1	278 (67,8)	256 (62,3)	534 (65,0)
2	110 (26,8)	139 (33,8)	249 (30,3)
3	21 (5,1)	16 (3,9)	37 (4,5)
>3	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Traitements systémiques précédents les plus fréquemment administrés (≥10% dans un des groupes) dans le cadre du traitement de la maladie au stade avancé ou métastatique, n (%)			
Sunitib	246 (60,0)	242 (58,9)	488 (59,4)
Pazopanib	119 (29,0)	131 (31,9)	250 (30,5)
Axitinib	51 (12,4)	50 (12,2)	101 (12,3)

^a. Deux de ces patients avaient un indice KFS ≥70% lors de la sélection. Le dernier patient avait un indice KFS <70% à la sélection ce qui a été considéré comme une déviation au protocole.

ET = Écart-type de la moyenne

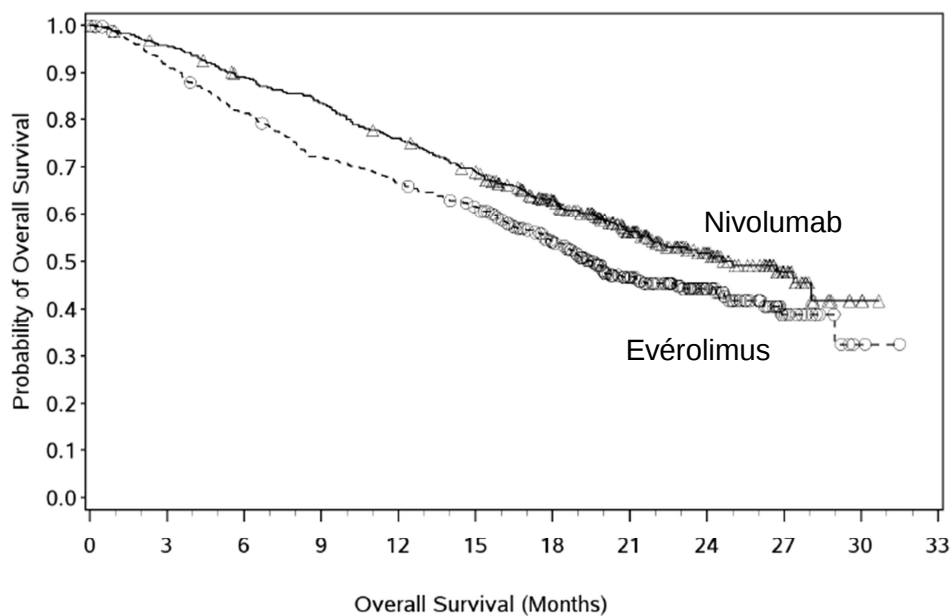
Un total de 821 patients a été randomisé : 410 dans le groupe nivolumab et 411 dans le groupe évérolimus.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient généralement comparables entre les deux groupes. L'âge médian était de 62 ans (de 18 à 88 ans), dont 40% ≥ 65 ans et 9% ≥ 75 ans. Environ la moitié des patients avaient un score pronostique du MSKCC intermédiaire et 36% avaient un score favorable. La majorité des patients (76,6%) avaient reçu une ligne de traitement anti-angiogénique antérieure. La durée médiane entre le diagnostic initial et la randomisation était de 2,6 ans dans chacun des groupes.

Critère de jugement principal

Lors d'une analyse intermédiaire prévue au protocole après l'observation de 398 événements (70% du nombre d'événements prévus pour l'analyse finale), la médiane de survie globale a été de 25,0 mois dans le groupe nivolumab versus 19,6 mois dans le groupe évérolimus ($p=0,0018$), soit un gain absolu de 5,4 mois en faveur du nivolumab, HR = 0,73, IC_{98,52%} [0,57 ; 0,93]. Cette valeur est vraisemblablement surestimée du fait d'un arrêt prématuré de l'étude.

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



Number of Subjects at Risk

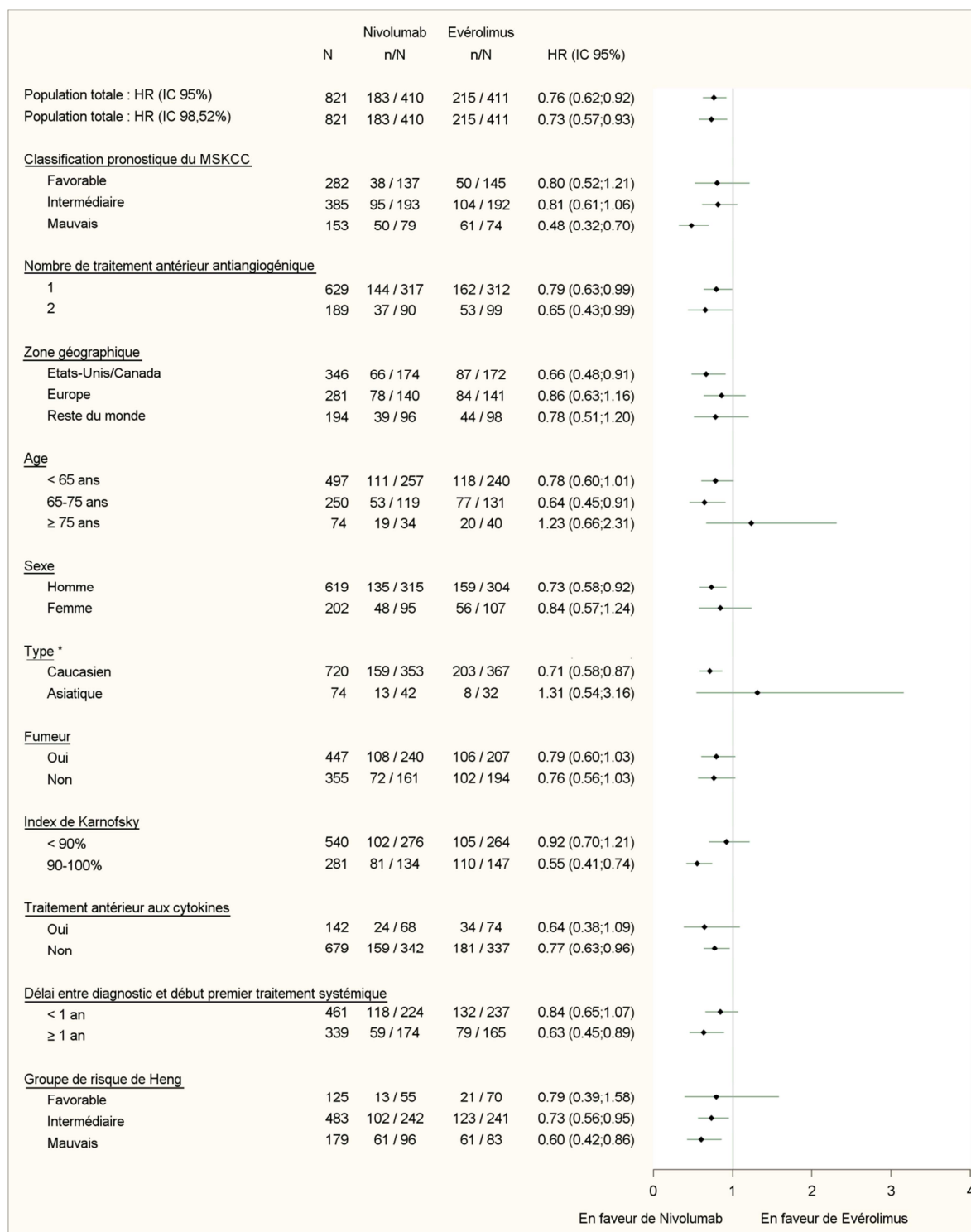
Nivolumab	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
Everolimus	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

—△— Nivolumab (events: 183/410), median and 95% CI: 25.00 (21.75, N.A.)

-○- Everolimus (events: 215/411), median and 95% CI: 19.55 (17.64, 23.06)

Nivolumab vs Everolimus - hazard ratio and 98.52% CI: 0.73 (0.57, 0.93); p-value: 0.0018

Figure 2 : Analyses en sous-populations de la survie globale



Des analyses prévues au protocole ont été réalisées parmi les 756 patients (92,1%) ayant une expression PD-L1 quantifiable à l'inclusion. Ces analyses ont montré que la survie globale observée avec le nivolumab était indépendante du statut PD-L1 des patients. Le HR de la survie globale (non stratifié) pour les patients ayant une expression PD-L1 $\geq 1\%$ vs $< 1\%$ a été 1,27 IC_{95%} [0,91 - 1,78] dans le groupe nivolumab et de 1,24 IC_{95%} [0,90, 1,70] dans le groupe everolimus.

Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Réponse objective

Le taux de réponse objective a été supérieur dans le groupe nivolumab par rapport au groupe évérolimus : 25,1% versus 5,4%, IC_{95%} [15,1 ; 24,6] et Odds Ratio=5,98, IC₉₅ [3,68 ; 9,72] ; p<0,0001.

Le délai médian de réponse (3,5 mois versus 3,7 mois) et la durée médiane de réponse (12 mois dans chacun des groupes) ont été comparables entre les deux groupes.

Survie sans progression

La médiane de survie sans progression n'a pas différé entre les deux groupes : 4,6 mois dans le groupe nivolumab versus 4,4 mois dans le groupe évérolimus (HR=0,88, IC95 [0,75 ; 1,03] ; p=0,1135).

L'analyse de la qualité de vie mesurée par le score FKS-DRS a suggéré un taux médian de patients ayant une progression des symptômes liés à la maladie mesurée par le score FKS-DRS de 41,2% dans le groupe nivolumab et de 54,2% dans le groupe évérolimus. Compte tenu du caractère ouvert de l'étude, aucune conclusion d'un niveau de preuve optimal ne peut être retenue sur ce critère.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont été de 17,7% dans le groupe nivolumab dont 7,6% liés au traitement versus 20,7% dans le groupe évérolimus dont 13,1% liés au traitement.

Les EI de grades 3-4 ont été de 53,2% dans le groupe nivolumab et de 56,4% dans le groupe évérolimus. Le seul EI de grades 3-4 noté avec une fréquence ≥ 5% dans chacun des deux groupes a été l'anémie (5,9% dans le groupe nivolumab et 13,1% dans le groupe évérolimus).

La fréquence des EI graves a été de 47,8% dans le groupe nivolumab et de 43,6% dans le groupe évérolimus.

Les principaux EI d'intérêt particulier notés dans le groupe nivolumab ont été notamment des troubles endocriniens majoritairement une hypothyroïdie (5,9%) et gastro intestinaux (diarrhée : 12,3% ; colite : 1,7%).

Tableau 2 : effets indésirables d'intérêt particulier – étude CA209025

	EI toutes causes		EI liés au traitement	
	Nivolumab N=406	Évérolimus N=397	Nivolumab N=406	Évérolimus N=397
EI endocriniens, n (%)	50 (12,3)	19 (4,8)	39 (9,6)	11 (2,8)
<i>Grades 3-4</i>	5 (1,2)	3 (0,8)	4 (1,0)	1 (0,3)
EI gastro-intestinaux, n (%)	99 (24,4)	124 (31,2)	51 (12,6)	84 (21,2)
<i>Grades 3-4</i>	8 (2,0)	6 (1,5)	8 (2,0)	5 (1,3)
EI hépatiques, n (%)	65 (16,0)	45 (11,3)	46 (11,3)	28 (7,1)
<i>Grades 3-4</i>	19 (4,7)	4 (1,0)	11 (2,7)	2 (0,5)
EI pulmonaires, n (%)	23 (5,7)	74 (18,6)	18 (4,4)	70 (17,6)
<i>Grades 3-4</i>	6 (1,5)	15 (3,8)	6 (1,5)	13 (3,3)
EI rénaux, n (%)	71 (17,5)	56 (14,1)	28 (6,9)	35 (8,8)
<i>Grades 3-4</i>	12 (3,0)	6 (1,5)	4 (1,0)	2 (0,5)
EI cutanés, n (%)	151 (37,2)	177 (44,6)	101 (24,9)	153 (38,5)
<i>Grades 3-4</i>	6 (1,5)	5 (1,3)	4 (1,0)	5 (1,3)
EI d'hypersensibilité/ réactions à la perfusion, n (%)	25 (6,2)	4 (1,0)	21 (5,2)	1 (0,3)
<i>Grades 3-4</i>	1 (0,2)	0	1 (0,2)	0

08.3 Résumé & discussion

Une étude ouverte de phase III, randomisée a comparé nivolumab versus évérolimus chez des patients adultes atteints d'un carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires (ccCCR) avancé ou métastatique et ayant reçu au moins un traitement anti-angiogénique antérieur.

Un total de 821 patients a été randomisé : 410 dans le groupe nivolumab et 411 dans le groupe évérolimus. L'âge médian était de 62 ans (de 18 à 88 ans), dont 40% ≥ 65 ans et 9% ≥ 75 ans. Environ la moitié des patients avaient un score pronostique du MSKCC intermédiaire et 36% avaient un score favorable. La majorité des patients (76,6%) avaient reçu une ligne de traitement anti-angiogénique antérieure (sunitinib : 59,4%, pazopanib : 30,5%). La durée médiane entre le diagnostic initial et la randomisation était de 2,6 ans dans chacun des groupes.

Lors d'une analyse intermédiaire prévue au protocole après l'observation de 398 événements (70% du nombre d'événements prévus pour l'analyse finale), la médiane de survie globale (critère de jugement principal) a été de 25,0 mois dans le groupe nivolumab versus 19,6 mois dans le groupe évérolimus, soit un gain absolu de 5,4 mois en faveur du nivolumab (HR = 0,73, IC_{98,52%} [0,57 ; 0,93] ; p=0,0018). Cette valeur est vraisemblablement surestimée du fait d'un arrêt prématuré de l'étude.

Des analyses prévues au protocole ont été réalisées parmi les 756 patients (92,1%) ayant une expression PD-L1 quantifiable à l'inclusion. Ces analyses ont montré que la survie globale observée avec le nivolumab était indépendante du statut PD-L1 des patients.

Le taux de réponse objective a été supérieur dans le groupe nivolumab par rapport au groupe évérolimus : 25,1% versus 5,4%, IC₉₅ [15,1 ; 24,6] et Odds Ratio=5,98, IC₉₅ [3,68 ; 9,72] ; p<0,0001.

Aucune différence n'a été observée entre le groupe nivolumab et le groupe évérolimus sur :

- le délai médian de réponse (3,5 mois versus 3,7 mois respectivement)
- la durée médiane de réponse (12 mois dans chacun des groupes)
- la médiane de survie sans progression (4,6 mois versus 4,4 mois respectivement ; HR=0,88, IC₉₅ [0,75 ; 1,03] ; p=0,1135).

L'analyse de la qualité de vie mesurée par le score FKS-DRS a suggéré un taux médian de patients ayant une progression des symptômes liés à la maladie mesurée par le score FKS-DRS de 41,2% dans le groupe nivolumab et de 54,2% dans le groupe évérolimus. Compte tenu du caractère ouvert de l'étude, aucune conclusion d'un niveau de preuve optimal ne peut être retenue sur ce critère.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont été de 17,7% dans le groupe nivolumab dont 7,6% liés au traitement versus 20,7% dans le groupe évérolimus dont 13,1% liés au traitement. La fréquence des EI de grades 3-4 a été similaire entre les deux groupes (53,2% et 56,4% respectivement). Le seul EI de grades 3-4 noté avec une fréquence ≥5% dans chacun des deux groupes a été l'anémie (5,9% dans le groupe nivolumab et 13,1% dans le groupe évérolimus).

Les principaux EI d'intérêt particulier notés dans le groupe nivolumab ont été notamment des troubles endocriniens majoritairement une hypothyroïdie (5,9%) et gastro intestinaux (diarrhée : 12,3%, colite : 1,7%).

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. Continuer l'exploration du seuil optimal pour la positivité de PD-L1 sur base des méthodes de test actuellement utilisées afin de mieux élucider sa valeur en tant que marqueur prédictif de l'efficacité de nivolumab. Ces analyses seront conduites dans les études CA 209037 et CA209066 chez les patients atteints d'un mélanome avancé.	30/09/2015
2. 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 infiltrant 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
3. 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
4. Poursuivre les investigations sur les analyses associatives entre l'expression PDL-1 et PDL-2 conduites dans l'étude CA209-066.	31/12/2017
5. 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

Les études en cours, susceptibles de donner lieu à une demande d'extension d'indication, concernent les pathologies et indications suivantes :

- glioblastome ;
- lymphome hodgkinien ;
- lymphome non hodgkinien ;
- cancer de la vessie ;
- cancer de la tête et du cou ;
- cancer du poumon à petites cellules ;
- cancer des ovaires ;
- cancer du côlon ;
- Traitement de l'hépatocarcinome ;
- cancer de l'estomac et de la jonction oeso-gastrique ;
- cancer du sein triple négatif ;
- cancer du pancréas.

La dernière version du plan de Gestion du Risque (PGR) européen approuvée par l'EMA est la version 4.3 en date du 3 Avril 2016. Elle concerne les indications approuvées et en cours d'approbation : 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

Une étude pharmaco-épidémiologique additionnelle est également planifiée dans le cadre du PGR :

Études / activité (type et numéro d'étude)	Objectifs	Préoccupations de Tolérance/Efficacité adressées	Statut	Dates prévisionnelles de soumission de rapport intermédiaire ou final
CA209234 : Conditions d'utilisation, tolérance et efficacité du nivolumab en pratique de routine en oncologie.	Évaluer les conditions d'utilisation, de tolérance et d'efficacité du nivolumab, et la prise en charge des risques importants identifiés de nivolumab chez des patients atteints de cancer bronchique ou de mélanome, en pratique de routine en oncologie.	Profil de tolérance d'utilisation en vie réelle, prise en charge et détection d'événements indésirables de type immunologique, pneumonie interstitielle, colite, hépatite, néphrite ou anomalie rénale, endocrinopathie, éruption cutanée, et autres réactions immunologiques (uvéite, pancréatite, démyélinisation, syndrome de Guillain-Barré, syndrome myasthénique) et réactions au site d'injection	Planifiée	Soumission du rapport final : Q4 2024

La prise en charge des cancers du rein métastatiques repose principalement sur l'identification des facteurs pronostiques de la pathologie. Elle permet de définir trois groupes pronostiques (favorable, intermédiaire ou mauvais) en fonction de critères cliniques et biologiques.

Chez les patients en situation de pronostic bon ou intermédiaire, les traitements de première ligne sont :

- sunitinib (SUTENT)
- l'association bevacizumab (AVASTIN)/interféron.
- pazopanib (VOTRIENT)

Les cytokines en monothérapie demeurent une option de traitement possible en première ligne dans la prise en charge de l'adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires.

Chez les patients en situation de mauvais pronostic, le traitement recommandé est le temsirolimus (TORISEL), inhibiteur de mTOR.

Après échec des inhibiteurs de tyrosine kinase, l'évérolimus et l'axitinib sont les traitements préconisés en seconde ligne selon les recommandations européennes de l'ESMO et américaines (NCCN). Le sorafenib dispose d'une AMM uniquement en cas d'échec aux cytokines (interféron ou IL2). Récemment le cabozantinib a eu un avis positif du comité d'évaluation des médicaments de l'agence européenne « CHMP » en vue de l'attribution de l'AMM dans le traitement du cancer du rein au stade avancé après échec des TKI¹¹.

OPDIVO est un traitement de deuxième ligne du cancer rénal à cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par inhibiteurs de tyrosine kinase (anti-VEGF)¹². Sa supériorité a été établie vis-à-vis d'une alternative disponible (évérolimuz) en termes de survie globale.

⁷Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 (suppl. 7):65-71

⁸ Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology 2014 http://www.uroweb.org/gls/pdf/10%20Renal%20Cell%20Carcinoma_LR.pdf

⁹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney cancer 2016, consulté en janvier 2016.

¹⁰ Patard J-J, Baumert H, Bensalah K, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer du rein. Prog Urol 2013; (suppl. 2): S177-S204

¹¹http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004163/WC500210866.pdf

¹² Conformément au profil des patients inclus dans l'étude pivot

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer du rein à cellules claires est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de seconde ligne.
- ▶ Intérêt de santé publique :

En France, le fardeau de santé publique représenté par le cancer du rein peut être considéré comme modéré (environ 13 000 nouveaux cas en 2015). En termes de mortalité, il représente environ 2,5% de l'ensemble des décès par cancer¹³. Celui concernant la sous-population des patients atteints d'un cancer du rein avancé et susceptible de bénéficier d'un traitement par OPDIVO en seconde ligne de traitement ne peut être que faible.

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 résultats d'une analyse intermédiaire d'une étude de phase III ouverte ayant démontré la supériorité du nivolumab sur l'évérolimus en termes de survie globale sans différence sur la survie sans progression. Les données de qualité de vie ne permettent pas de retenir un gain en faveur du nivolumab. L'impact attendu de OPDIVO en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie ne peut être que faible.

La transposabilité des résultats est jugée acceptable à la pratique clinique.

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

La spécialité OPDIVO est susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique faible pour la spécialité OPDIVO dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OPDIVO est important uniquement dans le traitement du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- la démonstration de la supériorité du nivolumab sur l'évérolimus en termes de survie globale
- dans la seule population des patients ayant un cancer du rein à cellules claires,
- malgré le caractère ouvert de l'étude qui ne permet en particulier pas d'apprécier le gain en qualité de vie,

OPDIVO apporte une amélioration du service médical rendu modéré (ASMR III) par rapport à évérolimus chez les patients adultes atteints d'un cancer du rein à cellules claires ou

¹³ Escudier, T. Eisen, C. Porta J. J. Patard, Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): 65–71, 2012

comportant un contingent de cellules claires, avancé ou métastatique ayant reçu un traitement antérieur par anti-VEGF.

010.3 Population cible

La population cible de nivolumab (OPDIVO) est représentée par les patients atteints d'un cancer du rein de type histologique carcinome à cellules claires au stade avancé (localement avancé et/ou métastatique) après échec d'un traitement de première ligne par anti-VEGF.

Cette population cible peut être estimée à partir des données suivantes :

- D'après les projections réalisées par l'InVS et l'INCa, 13 282 personnes seraient atteintes de cancer du rein en 2015¹⁴.
- Le carcinome rénal à cellules claires représente 70 à 85% des cancers du rein, soit entre 9 297 et 11 290 patients⁷.
- Selon les publications, la fréquence des patients diagnostiqués d'emblée avec un carcinome rénal localement avancé et/ou métastatique varie entre 30% et 40%^{15,16,17}. La valeur moyenne d'un tiers sera retenue pour le calcul (soit entre 3 096 et 3 760 patients). Environ 30¹⁶ à 40%¹⁸ des stades localisés vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique (soit entre 1 860 et 3 012 patients). Ainsi le nombre de patients au stade avancé représente entre 4 956 et 6 772 patients par an en première ligne.
- D'après une étude observationnelle réalisée en France¹⁹, 62% des patients ayant bénéficié d'un traitement systémique de 1^{ère} ligne sont éligibles à un traitement de 2^{ème} ligne, soit environ 3 073 à 4 199 patients par an.

Au total, la population cible de OPDIVO dans cette extension d'indication est estimée à 3 000 à 4 200 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF et à la posologie de l'AMM.

¹⁴ Leone N, Voirin N, Roche L, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2015.

¹⁵ Zini L, Capitanio U, Perrotte P, et al. Population-based assessment of survival after cytoreductive nephrectomy versus no surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. Urology 2009;73(2):342-6

¹⁶ M. Gross-Goupil, B. Escudier Thérapies ciblées : traitements séquentiels et combinés Bull Cancer 2010 ; 97 supplément 2

¹⁷ Avis de la Commission de la Transparence du 13/01/2010 relatif à AFINITOR

¹⁸ Thuret R et al. Traitement du carcinome rénal métastatique. Progrès en Urologie 2011 ; 21 : 233-44

¹⁹ Lévy et al. Second line treatment of metastatic renal cell carcinoma: The Institut Gustave Roussy experience with targeted therapies in 251 consecutive patients. European J Cancer 2013 ; 49 : 1898 – 904

➤ 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.