



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
31 janvier 2018

Date d'examen par la Commission : 25 octobre 2017

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 9 novembre 2017
a fait l'objet d'une audition le 31 janvier 2018.*

nivolumab

OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

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 épidermoïde de la tête et du cou en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	Compte tenu - de la supériorité de nivolumab démontrée par rapport à des monothérapies sur la survie globale, - d'une quantité d'effet supplémentaire modeste (gain médian de survie globale de 2,4 mois), - de l'absence de donnée robuste démontrant une amélioration de la qualité de vie, la Commission considère que OPDIVO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à une monothérapie par docétaxel, cétuximab ou méthotrexate.
ISP	Pas d'ISP.
Place dans la stratégie thérapeutique	OPDIVO est une nouvelle option thérapeutique en seconde ligne de traitement de patients atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	19/06/2015 (procédure centralisée) : 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 cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde et extension dans le traitement en monothérapie du carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur. 11/05/2016 : extension d'indication dans le mélanome en association à l'ipilimumab. 21/11/2016 : extension d'indication dans le lymphome de Hodgkin classique. 28/04/2017 : extension d'indication dans le cancer épidermoïde de la tête et du cou en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (indication faisant l'objet du présent avis) 02/06/2017 : extension d'indication dans le carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (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 en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Mesures post autorisation demandées par l'AMM dans cette extension d'indication : explorations complémentaires dans les études cliniques d'efficacité et de tolérance sur la valeur prédictive des biomarqueurs de l'efficacité de nivolumab.										
Classification ATC	2016 <table> <tr> <td>L</td><td>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</td></tr> <tr> <td>L01</td><td>Antinéoplasiques</td></tr> <tr> <td>L01X</td><td>Autres antinéoplasiques</td></tr> <tr> <td>L01XC</td><td>Anticorps monoclonaux</td></tr> <tr> <td>L01XC17</td><td>nivolumab</td></tr> </table>	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	L01	Antinéoplasiques	L01X	Autres antinéoplasiques	L01XC	Anticorps monoclonaux	L01XC17	nivolumab
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs										
L01	Antinéoplasiques										
L01X	Autres antinéoplasiques										
L01XC	Anticorps monoclonaux										
L01XC17	nivolumab										

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité OPDIVO (nivolumab) 10 mg/ml sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une extension d'indication : cancer épidermoïde de la tête et du cou en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.

A noter qu'OPDIVO dispose d'une AMM en monothérapie dans le traitement du mélanome au stade avancé (avis de la CT du 13 janvier 2016, SMR important, ASMR III), du cancer bronchique de type épidermoïde (avis de la CT du 3 février 2016, SMR important, ASMR III par rapport au docétaxel), du carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur (avis de la CT du 5 octobre 2016, SMR important, ASMR III par rapport à l'évérolimus), du cancer bronchique de type non épidermoïde (avis de la CT du 11 janvier 2017, SMR important, ASMR IV par rapport au docétaxel), du lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire (avis de la CT du 19 avril

2017, SMR important, ASMR V dans la stratégie thérapeutique) et en association à l'ipilimumab dans le traitement du mélanome avancé (avis de la CT du 3 mai 2017, SMR important en première ligne et SMR insuffisant pour les autres lignes de traitement chez les patients dont la tumeur est B-RAF non muté, ASMR V dans la stratégie thérapeutique de prise en charge). OPDIVO dispose également d'une indication dans le traitement du carcinome urothélial au stade avancé après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (non remboursable à ce jour dans cette indication).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **Cancer épidermoïde de la tête et du cou (SCCHN)**

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.

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).

Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules 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.

Lymphome de Hodgkin classique (LHc)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.

Carcinome urothélial

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine. »

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 MEDICAL

En cas de progression à une chimiothérapie à base de sels de platine chez des patients ayant un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures localement avancé ou métastatique, une monothérapie notamment par docétaxel ou méthotrexate ou cetuximab est habituellement administrée⁶.

Le pronostic des patients atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures récurrent ou métastatique est généralement médiocre. En dépit des traitements disponibles, la médiane de survie globale dans la plupart des séries est de 6 à 12 mois selon les facteurs liés au patient et à la maladie¹. De ce fait, le besoin médical n'est que partiellement couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Le méthotrexate dispose d'une AMM large dans le traitement du cancer des voies aérodigestives supérieures incluant la seconde ligne. Le docétaxel (TAXOTERE, Sanofi-Aventis) et le cetuximab (ERBITUX, Merck Serono) ont une AMM en première ligne de traitement dans le cadre d'une association aux sels de platine ; en effet l'étude pivot ECOG E5397 ayant fondé l'AMM d'ERBITUX dans le traitement des cancers des voies aérodigestives a concerné des patients non-prétraités et l'utilisation d'ERBITUX a été validé dans cadre de son association à la chimiothérapie à base de platine. Néanmoins les recommandations les préconisent en monothérapie, mais, dans cette situation, aucune évaluation par la CT n'est disponible.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
METHOTREXATE BELLON (méthotrexate) et les spécialités à base de méthotrexate <i>Sanofi-Aventis France</i>	Oui	Carcinomes des voies aérodigestives supérieures	NA	NA	NA	Oui (agrément aux collectivités)

*classe pharmaco-thérapeutique

NA : non applicable car inscription datant avant le décret de 1999 qui régit l'évaluation du SMR et l'ASMR.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les monothérapies par notamment méthotrexate (AMM), cetuximab (hors AMM) ou docétaxel (hors AMM).

¹ Brockstein B, Vokes E (2017) Treatment of metastatic and recurrent head and neck cancer. In: Basow D (ed) UpToDate. UpToDate, Waltham

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Seules les informations relatives à l'indication faisant l'objet du présent avis sont détaillées ci-après :

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

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les résultats de l'étude pivot CHECKMATE 141 analysée ci-après.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude CHECKMATE 141

Référence	An open label, randomized phase 3 clinical trial of nivolumab vs therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head and neck
Type d'étude	Étude clinique de supériorité multicentrique de phase III, randomisée, en ouvert ayant comparé nivolumab au traitement au choix de l'investigateur (monothérapie par docétaxel ou cetuximab ou méthotrexate) chez des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en rechute ou métastatique et ayant progressé au cours d'un traitement à base de sels de platine ou dans les 6 mois suivants.
Schéma de l'étude	<pre> graph TD A[Patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en rechute ou métastatique et ayant progressé au cours d'un traitement à base de platine ou dans les 6 mois suivants] --> B[Sélection et randomisation 2:1 (n=361) Randomisation stratifiée selon traitement antérieur par cetuximab (oui/non)] B --> C[Nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines (n=240)] B --> D[Cetuximab IV à la dose initiale de 400 mg/m², puis de 250 mg/m² toutes les semaines (n = 15) Méthotrexate IV 40 mg/m² toutes les semaines (n = 52) Docétaxel IV 30 mg/m² toutes les semaines (n = 54)] C --> E[Poursuite du traitement jusqu'à progression, toxicité inacceptable ou retrait de consentement.] D --> E </pre>
Date et durée de l'étude	- Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 29/05/2014 - Date d'extraction de base pour l'analyse du Data Monitoring Committee (DMC) : 18/12/2015 Une analyse intermédiaire après observation de 195 décès était prévue au protocole (soit 70% des décès requis pour l'analyse finale). Date d'extraction de base pour l'analyse de suivi : 20/09/2016
Cadre et lieu de l'étude	55 centres dans 15 pays : Allemagne, Argentine, Brésil, Canada, Corée, Espagne, Etats-Unis, France (3 centres ; 14% de la population totale de l'étude, n=52), Hong-Kong, Italie, Japon, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suisse, Taiwan.
Objectifs de l'étude	<u>Objectif principal :</u> Comparer la survie globale (SG) obtenue sous traitement par nivolumab versus traitement au choix de l'investigateur chez des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en rechute ou métastatique et ayant progressé au cours d'un traitement à base de sels de platine ou dans les 6 mois suivants. <u>Objectifs secondaires :</u> - Comparer le nivolumab <i>versus</i> traitements standards sur : - la survie sans progression (SSP) ; - le taux de réponse objective. <u>Objectifs exploratoires :</u> - Évaluer la tolérance des traitements ; - Évaluer le délai d'obtention de la réponse et la durée de la réponse avec nivolumab et traitements standards ; - Évaluer l'activité pharmacodynamique du nivolumab et des différentes chimiothérapies sur le système immunitaire dans le sang et le tissu tumoral ;

	- Évaluer l'association entre les biomarqueurs dans le sang et le tissu tumoral, comme l'expression de PD-L1, et l'efficacité et la tolérance chez des patients avec une tumeur avancée ou métastatique traités par nivolumab ; - Caractériser la pharmacocinétique du nivolumab et explorer la relation effet-exposition ; - Caractériser l'immunogénicité du nivolumab ; - Évaluer la qualité de vie des patients mesurée par les questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-H&N35, spécifiques au cancer de la tête et du cou ; - Évaluer l'état de santé des patients, mesuré par le score EQ-5D.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Principaux critères d'inclusion :</u> 18 ans ou plus ; - carcinome épidermoïde de la tête et du cou (cavité orale, pharynx ou larynx) en rechute ou métastatique, histologiquement confirmé (stade III/IV et non éligible à un traitement local à visée curative de type chirurgie ou radiothérapie avec ou sans chimiothérapie) ; - Progression de la tumeur documentée (augmentation de la taille d'au moins 10 mm) au cours d'un traitement à base de sels de platine ou dans les 6 mois suivants la dernière dose administrée, dans le cadre d'un traitement adjuvant (i.e. en association à la radiothérapie après chirurgie), primaire (i.e. en association à la radiothérapie), de rechute ou métastatique ; - Score de performance ECOG de 0 ou 1 ; - Radiothérapie curative et radiothérapie palliative respectivement depuis plus de 4 et 2 semaines avant l'instauration du traitement. <u>Principaux critères de non inclusion:</u> - Présence de métastases cérébrales ou leptoméningées ; - Maladie auto-immune active, confirmée ou suspectée (sauf exceptions mentionnées dans le protocole) ; - Affection nécessitant un traitement systémique par corticoïdes (>10 mg/j de prednisone) ou un autre traitement immunosuppresseur au cours des 14 jours précédant l'administration du traitement (sauf exceptions mentionnées dans le protocole) ; - Antécédents de traitement par un anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA-4 ou tous autres médicaments ciblant les cellules T.
Traitements étudiés	- nivolumab 3 mg/kg, administré en perfusion IV de 60 minutes toutes les 2 semaines, - traitements standards : - cetuximab administré en perfusion IV à la dose initiale de 400 mg/m², puis de 250 mg/m² toutes les semaines dans les pays où ce traitement est autorisé ; - méthotrexate 40 mg/m², administré en perfusion IV toutes les semaines ; la dose pouvait être augmentée à 60 mg/m² en cas de bonne tolérance selon les pratiques locales ; - docétaxel 30 mg/m², administré en perfusion IV toutes les semaines ; la dose pouvait être augmentée à 40 mg/m² en cas de bonne tolérance selon les pratiques locales. Une réduction de la dose était autorisée dans le groupe traitements standards et ne l'était pas dans le groupe nivolumab. Une suspension de dose pouvait être autorisée dans les deux groupes. Les modalités de réduction/suspension de dose étaient précisées dans le protocole de l'étude. Le traitement était administré jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Cependant, les patients du groupe nivolumab étaient autorisés à continuer le traitement après progression rapportée par l'investigateur si les 2 critères suivants, établis dans le protocole, étaient respectés : bénéfice clinique selon l'investigateur et tolérance du traitement. Suite à l'évaluation du DMC, le protocole a été amendé afin de permettre aux patients randomisés du groupe traitements standards, sous réserve d'éligibilité, de recevoir du nivolumab dans le cadre d'une phase d'extension.
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). La survie était évaluée tous les 3 mois jusqu'au décès ou à la date de perte de vue ou de retrait du consentement du patient.
Critères de jugement secondaires	- Survie sans progression (SSP) définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation par l'investigateur d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues) ; - Taux de réponse objective défini par la proportion de patients obtenant une réponse complète ou partielle au cours du traitement. La réponse au traitement était évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST version 1.1 (détaillés dans le rapport de l'étude clinique) à la semaine 9±1, puis toutes les 6±1 semaines jusqu'à progression.

Critères de jugement exploratoires d'intérêt	• 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 d'obtention de la réponse, mesuré entre la date de randomisation et la date d'obtention d'une réponse complète ou partielle ; • Tolérance, SG, taux de réponse objective et SSP en fonction de l'expression de PD-L1 ; • Qualité de vie mesurée par les questionnaires QLQ-C30, QLQ-H&N35 et le score EQ-5D ; • 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.
Taille de l'échantillon et calcul de puissance	<u>Calcul du nombre de sujets nécessaire :</u> Le nombre de sujets nécessaire a été calculé de façon à comparer la SG entre les deux groupes de traitement. Environ 360 patients devaient être inclus dans l'étude. Le minimum d'événements requis était de 278 décès pour détecter un Hazard Ratio de 0,6667 avec une puissance de 90% et une erreur bilatérale de type I de 0,05 par un test du log-rank, en prenant en compte une analyse intermédiaire prévue au protocole réalisée après observation d'au moins 70% des décès (soit 195 décès) requis pour l'analyse finale.
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 2 (nivolumab) : 1 (traitements standards), s'expliquant par la gravité de la maladie et l'absence de comparateur ayant démontré un bénéfice en survie globale. La randomisation a été stratifiée selon traitement antérieur par cetuximab (oui ou non). Le choix du traitement dans le groupe traitements standards était décidé par l'investigateur avant la randomisation du patient.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse des critères de jugement d'efficacité : <u>Population d'analyse :</u> Toutes les analyses décrites ci-dessous ont été conduites parmi la population totale des patients randomisés, soit à partir de l'extraction du 18/12/2015 ou à partir de l'extraction de suivi du 20/09/2016. <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 pour le critère principal :</u> - Test de supériorité d'effet : la méthode de Kaplan-Meier était utilisée pour tracer les courbes de survie. Dans cette analyse, les patients ont été censurés s'ils étaient en cours d'étude (i.e. toujours traités avec ou sans progression, ou toujours en phase de suivi) ou sortis de l'étude (i.e. perdus de vue, retrait de consentement ...). La comparaison entre les groupes en termes de survie globale a été réalisée en utilisant un test log-rank bilatéral ajusté sur le traitement antérieur par cetuximab (oui/non). - Quantification de l'effet : le HR sur ce même critère était estimé en utilisant un modèle de Cox stratifié. - Analyses complémentaires : a) Analyses par sous-groupes prévues au protocole : la survie globale a été estimée dans plusieurs sous-groupes, notamment en fonction : de l'âge, du sexe, du type, de la zone géographique, du score ECOG à l'initiation, du traitement antérieur par cetuximab, de la chimiothérapie du groupe traitements standards, du stade de la maladie à l'entrée dans l'étude, du statut HPV 16, du statut tabagique, de l'antécédent de chirurgie, de l'antécédent de chimiothérapie, du site de la tumeur primitive, du nombre de lignes antérieures de traitement. b) Analyses complémentaires sur la quantité d'effet : Du fait de la présence d'une non-proportionnalité des risques de décès dans le temps (Test de Wald Chi2, p-valeur 0,034), deux analyses complémentaires ont été produites afin de donner des compléments d'information sur la quantité d'effet démontrée dans l'analyse principale : - l'analyse de l'évolution du HR dans le temps (HR mensuels à partir d'estimations de modèles de Cox.) - l'analyse du bénéfice net en survie à partir de la méthode non-paramétrique <i>net chance of longer survival</i> récemment publiée par Buyse et Péron et al² Dans le cadre de cette méthodologie, 2 probabilités et une différence de probabilités ont été estimées, comme décrit ci-

² Peron et al "The net chance of longer survival as a patient-oriented measure of treatment benefit in randomized clinical trials" JAMA Oncol. 2016; 2 (7):901-905.

dessous :

- 1^{ère} probabilité : la probabilité qu'un patient traité par nivolumab survive au moins X mois de plus (entre 0-12 mois) par rapport à un patient du groupe traitements standards ;
- 2^{ème} probabilité : la probabilité qu'un patient traité par traitements standards survive au moins X mois de plus (entre 0-12 mois) par rapport à un patient du groupe nivolumab ;
- Différence de probabilités : la différence entre les deux probabilités décrites ci-dessus correspond au *net chance of longer survival*. Cette différence permet ainsi de décrire un bénéfice net en survie en faveur/défaveur de nivolumab versus les traitements standards.

Méthode d'analyse pour les critères secondaires :

Si la supériorité sur le critère principal de survie globale était démontrée, une méthode hiérarchique séquentielle sur les critères secondaires prévue initialement au protocole a été implémentée afin de contrôler l'inflation du risque alpha. Les critères secondaires étaient testés selon l'ordre suivant avec un niveau de significativité α de 5% :

- Survie sans progression
- Taux de réponse objective

Survie sans progression :

Les mêmes méthodes décrites ci-dessus pour l'analyse de la survie globale ont également été utilisées pour étudier et comparer la survie sans progression. Dans cette analyse les patients ont été censurés s'ils étaient en cours d'étude (i.e. toujours traités ou toujours en phase de suivi), ou sortis de l'étude (i.e. perdus de vue, retrait de consentement, jamais traités), ou patients recevant un autre traitement anticancéreux, ou patients non décédés pour lesquels aucune évaluation de la tumeur n'était disponible à l'inclusion.

Taux de réponse objective :

La comparaison entre les groupes sur ce critère a été réalisée en utilisant un test de Cochran Mantel Haenszel ajusté en fonction d'un traitement antérieur par cetuximab (oui/non).

Méthode d'analyse statistique hiérarchique séquentielle pour les critères exploratoires :

- La durée et le délai de réponse ont été analysés selon la méthode de Kaplan Meier.
- L'existence d'une relation entre l'expression de PD-L1 et les mesures d'efficacité (SG, taux de réponse et SSP) a été évaluée selon l'expression de PD-L1 à l'inclusion (<1% et $\geq 1\%$; <5% et $\geq 5\%$; <10% et $\geq 10\%$) à partir d'un modèle de Cox non stratifié.
- Les données de qualité de vie ont été décrites, pour chaque échelle utilisée, pour les patients avec au moins une évaluation à l'initiation et une autre au cours du traitement.
- Critère de tolérance, description du nombre et du pourcentage de patients ayant présenté des EI et des EIG (codage MedDRA version 18.1), des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ou à l'interruption temporaire du traitement, des EI d'intérêt, des anomalies biologiques, ainsi que les patients décédés.

Analyse des critères de jugement de tolérance :

Population d'analyse :

Les analyses des critères de jugement de tolérance ont été réalisées sur l'ensemble des patients traités.

Méthode d'analyse statistique :

Description du nombre et du pourcentage de patients ayant présenté des EI et des EIG (codage MedDRA version 18.1), 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 :

Au total, 361 patients ont été randomisés : 240 dans le groupe nivolumab et 121 dans le groupe traitement au choix de l'investigateur (15 patients ont été traités par cetuximab, 52 par méthotrexate et 54 par docétaxel).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient généralement comparables entre les deux groupes. L'âge médian était de 60 ans dont 31% ≥ 65 ans et 5% ≥ 75 ans, 83% étaient de sexe masculin et 83% étaient de type caucasien. Le statut de performance ECOG à l'inclusion était de 0 (20%) ou 1 (78%), 77% étaient d'anciens ou d'actuels fumeurs, 90% présentaient une maladie à un stade IV, 66% présentaient deux lésions ou plus, 45%, 34% et 20% avaient reçu respectivement 1, 2 ou 3 ou plus lignes de traitements systémiques antérieures, et 25% étaient positifs au HPV-16.

Tableau 1: caractéristiques des patients à l'inclusion - étude checkmate 141

	Nivolumab (N=240)	Traitements standards (N=121)	Total (N=361)
Age (années)			
Moyenne (ET)	59,0 (10,2)	59,4 (11,0)	59,1 (10,4)
< 65 ans, n (%)	172 (71,7)	76 (62,8)	248 (68,7)
≥ 65 ans-< 75 ans, n (%)	56 (23,3)	39 (32,2)	95 (26,3)
≥ 75 ans, n (%)	12 (5,0)	6 (5,0)	18 (5,0)
Zone géographique, n (%)			
Etats-Unis/Canada	101 (42,1)	44 (36,4)	145 (40,2)
Europe	109 (45,4)	62 (51,2)	171 (47,4)
Reste du monde	30 (12,5)	15 (12,4)	45 (12,5)
Statut tabagique, n (%)			
Non-fumeur	39 (16,3)	31 (25,6)	70 (19,4)
Ancien fumeur/Fumeur	191 (79,6)	85 (70,2)	276 (76,5)
Inconnu	10 (4,2)	5 (4,1)	15 (4,2)
Ancienneté de la maladie (années)			
Médiane (Min-Max)	2,1 (0,2-17,5)	1,5 (0,1-19,9)	1,9 (0,1-19,9)
Score ECOG, n (%)			
0	49 (20,4)	23 (19,0)	72 (19,9)
1	189 (78,8)	94 (77,7)	283 (78,4)
≥2	1 (0,4)	3 (2,5)	4 (1,1)
Non rapporté	1 (0,4)	1 (0,8)	2 (0,6)
Stade			
Stade III	25 (10,4)	10 (8,3)	35 (9,7)
Stade IV	214 (89,2)	111 (91,7)	325 (90,0)
Non rapporté	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Site de la tumeur primitive			
Cavité orale	108 (45,0)	67 (55,4)	175 (48,5)
Pharynx	92 (38,3)	36 (29,8)	128 (35,5)
Larynx	34 (14,2)	15 (12,4)	49 (13,6)
Autres	6 (2,5)	3 (2,5)	9 (2,5)
Statut test HPV16			
Positif	63 (26,3)	29 (24,0)	92 (25,5)
Négatif	50 (20,8)	36 (29,8)	86 (23,8)
Non rapporté/Inconnu	127 (52,9)	56 (46,3)	183 (50,7)
Nombre de sites des lésions (autres que la lésion principale) et métastases, n (%)			
0	1 (0,4)	1 (0,8)	2 (0,6)
1	78 (32,5)	42 (34,7)	120 (33,2)
2	82 (34,2)	31 (25,6)	113 (31,3)
3	60 (25,0)	32 (26,4)	92 (25,5)
4	17 (7,1)	10 (8,3)	27 (7,5)
≥ 5	2 (0,8)	5 (4,1)	7 (1,9)
Sites des lésions (autres que la lésion principale) et métastases les plus fréquentes (>10%), n (%)			
Peau/tissu mou	41 (17,1)	11 (9,1)	52 (14,4)
Poumon	113 (47,1)	58 (47,9)	171 (47,4)
Foie	34 (14,2)	19 (15,7)	53 (14,7)
Ganglion lymphatique	122 (50,8)	69 (57,0)	191 (52,9)
Cavité orale	66 (27,5)	32 (26,4)	98 (27,1)
Statut PD-L1, n (%)			
Expression non quantifiable	79 (32,9)	22 (18,2)	101 (28,0)
Expression quantifiable	161 (67,1)	99 (81,8)	260 (72,0)
Expression ≥ 1%	88 (54,7)	61 (61,6)	149 (57,3)
Expression < 1%	73 (45,3)	38 (38,4)	111 (42,7)
Antécédents de traitements non pharmacologiques, n (%)			
Chirurgie	207 (86,3)	109 (90,1)	316 (87,5)
Radiothérapie	216 (90,0)	114 (94,2)	330 (91,4)
Nombre de lignes de traitement précédemment reçues, n (%)			
1	106 (44,2)	58 (47,9)	164 (45,4)
2	80 (33,3)	45 (37,2)	125 (34,6)
≥3	54 (22,5)	18 (14,9)	72 (19,9)
Traitements systémiques précédents les plus fréquemment administrés (≥10% dans un des groupes), n (%)			
Protocole à base de sels de platine	240 (100,0)	121 (100,0)	361 (100,0)
Carboplatine	123 (51,3)	61 (50,4)	184 (51,0)

<i>Cisplatine</i>	115 (47,9)	60 (49,6)	175 (48,5)
<i>Nadaplatine</i>	1 (0,4)	0	1 (0,3)
<i>Autre</i>	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Anticorps monoclonaux	153 (63,8)	73 (60,3)	226 (62,6)
Taxanes	131 (54,6)	62 (51,2)	193 (53,5)
Traitement expérimental	23 (9,6)	13 (10,7)	36 (10,0)
Autre traitement systémique	140 (58,3)	69 (57,0)	209 (57,9)
Nombre de lignes de traitement précédemment reçues dans le cadre du traitement de la maladie au stade métastatique, n (%)			
0	128 (53,3)	62 (51,2)	190 (52,6)
1	74 (30,8)	37 (30,6)	111 (30,7)
2	27 (11,3)	13 (10,7)	40 (11,1)
≥3	11 (4,6)	9 (7,4)	20 (5,5)

ET = Écart-type de la moyenne ;

Critère de jugement principal

A l'issu d'un suivi médian de 5,3 mois dans le groupe nivolumab et de 4,6 mois dans le groupe traitement au choix de l'investigateur, 55,4% des patients (n=133) du groupe nivolumab étaient décédés versus 70,2% des patients (n=85) du groupe traitement au choix de l'investigateur.

La médiane de de survie globale a été de 7,5 mois dans le groupe nivolumab versus 5,1 mois dans le groupe comparateur, soit un gain absolu de 2,4 mois (HR = 0,70, IC97,73% [0,51 ; 0,96] ; p=0,0101) lors d'une analyse intermédiaire qui a été considérée comme la principale pour cette étude.

A noter que lors des 3 premiers mois, le nombre de décès a été numériquement plus élevé dans le groupe OPDIVO que dans le groupe comparateur (cf. tableau 2).

Figure 1 : courbe de survie globale

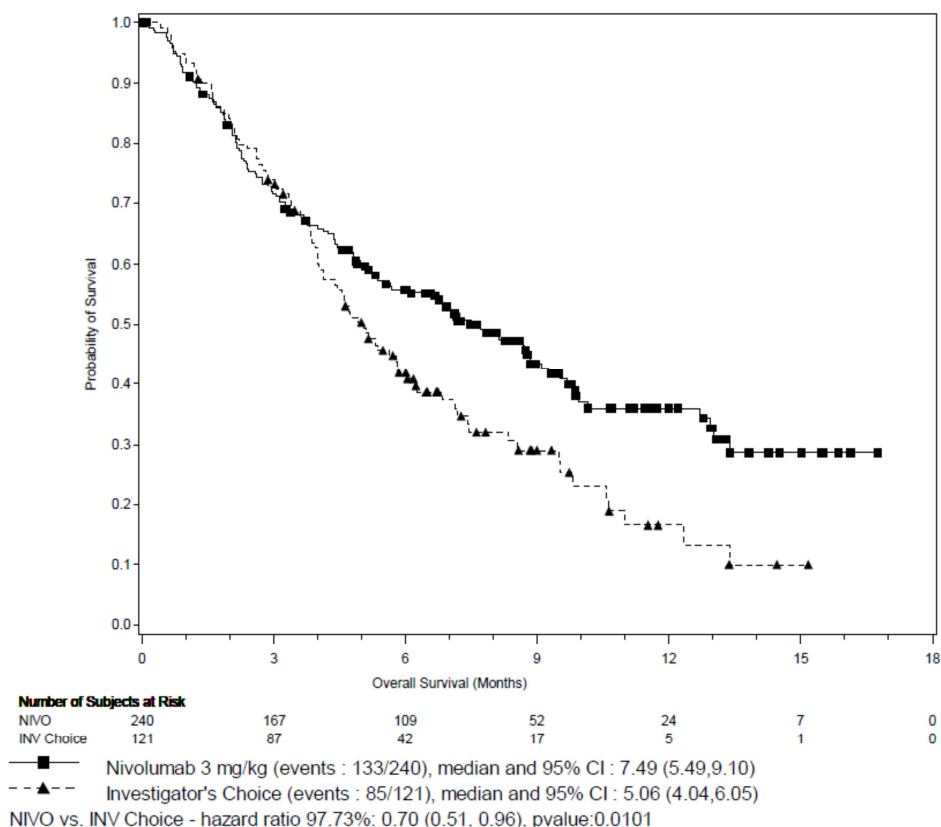
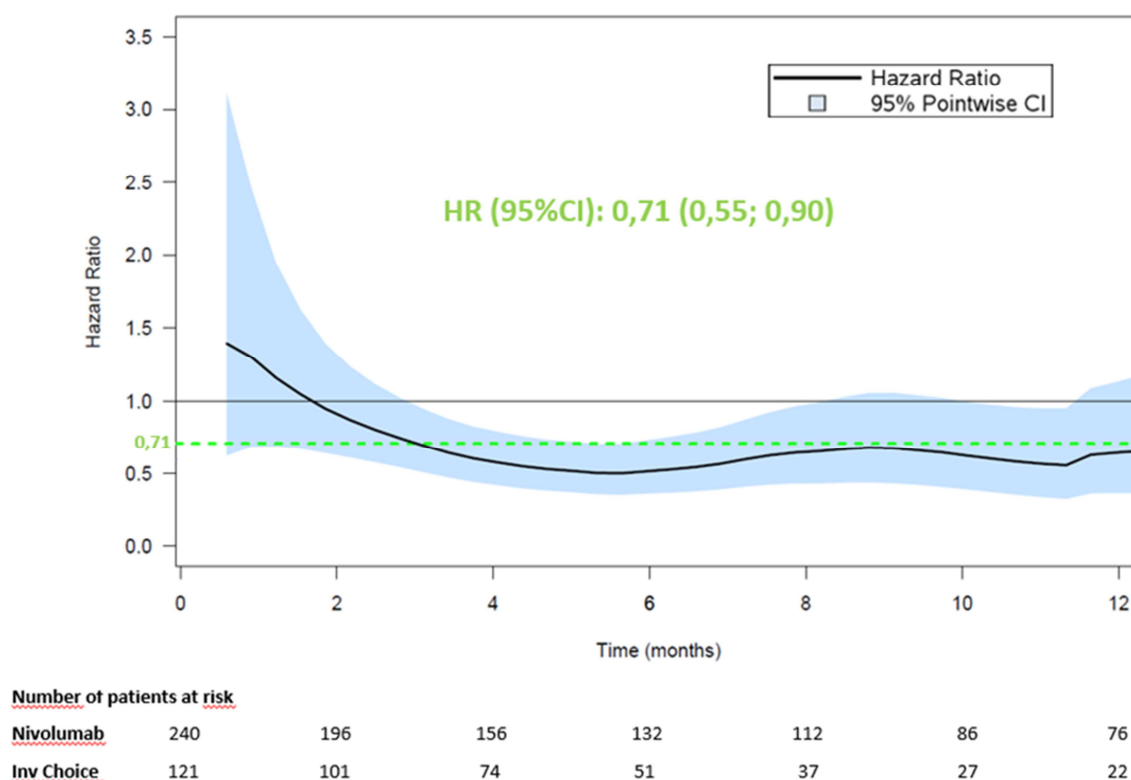


Tableau 2 : taux de survie globale (estimation Kaplan-Meier) de l'étude pivot

Taux de survie globale (IC95%)	Nivolumab 3 mg/kg N=240	Traitement au choix de l'investigateur N= 121
3 mois	71,3 (65,1 – 76,6)	74,2 (65,4 – 81,1)
6 mois	56,5 (49,9 – 62,5)	43,0 (34,0 – 51,7)
9 mois	42,3 (35,9 – 48,5)	27,5 (19,8 – 35,8)
12 mois	34,0 (28,0 – 40,1)	19,7 (13,0 -27,3)
18 mois	21,5 (16,2 – 27,4)	8,3 (3,6 – 15,7)
24 mois	15,8 (10,3 – 22,3)	NA

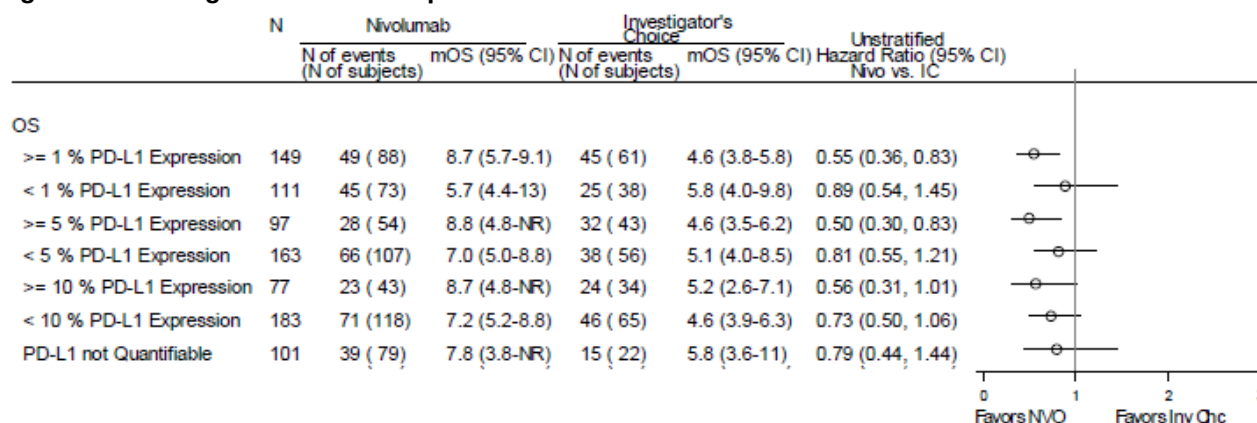
Afin de donner un complément d'information sur la quantité d'effet pour la survie globale, l'analyse de l'évolution du HR dans le temps (Figure 2) a montré que ce dernier est supérieur à 1 dans les premières semaines (favorisant le groupe traitements standards versus nivolumab), avec des intervalles de confiance larges et non-significatifs. Puis, le HR diminue pour devenir globalement significatif, indiquant le début de l'effet favorable de nivolumab, effet durable qui perdurera jusqu'à au moins 12 mois (maximum de suivi pris en compte dans cette analyse au vu des données disponibles).

Figure 2: Courbe de l'évolution du HR dans le temps (survie globale) - Étude CHECKMATE 141



Une analyse exploratoire a été conduite en fonction de l'expression de PD-L1 parmi les 260 patients (72,0%) ayant une expression de PD-L1 quantifiable à l'initiation (161 patients [67,1%] dans le groupe nivolumab et 99 [81,8%] dans le groupe traitement au choix de l'investigateur). La recherche de l'expression de PD-L1 a été réalisée par immuno-histochimie sur des biopsies de tumeurs primitives ou de métastases (réalisées avant la première dose de nivolumab). La méthode utilisée était une technique co-développée par Bristol-Myers Squibb et Dako utilisant un anticorps de lapin anti-humain PD-L1. Les résultats de survie globale sont décrits en figure 3.

Figure 3: Survie globale selon l'expression de PD-L1



HRs computed using unstratified Cox proportional hazards model with treatment group as the sole covariate

Par ailleurs, l'analyse en sous-groupes a suggéré un bénéfice en survie globale versus cetuximab (HR = 0,54; IC 95% [0,30 ; 0,98]) et méthotrexate (HR = 0,60; IC 95% [0,41 ; 0,86]) et non versus docétaxel (HR=0,92; IC 95% [0,66 ; 1,29]).

Critères de jugement secondaires

➤ Survie sans progression

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la survie sans progression : 2,04 mois dans le groupe nivolumab versus 2,33 mois dans le groupe comparateur (HR = 0,89 [0,70 ; 1,13]).

La significativité de la survie sans progression n'ayant pu être déterminée entre les deux groupes, la séquence d'analyse hiérarchique des autres critères de jugement secondaires prévue ne sera pas détaillée car elle n'est méthodologiquement pas recevable.

Autres données :

Une analyse de suivi avec un recul médian d'au moins 11,4 mois dans les deux groupes a été réalisée. A cette date, 93,2% des patients du groupe nivolumab versus 99,1% des patients du groupe traitements standards avaient arrêté le traitement. Cette analyse a suggéré une médiane de survie globale a été 7,7 mois dans le groupe nivolumab versus 5,1 mois dans le groupe comparateur.

08.2 Qualité de vie

Compte tenu du caractère ouvert de l'étude pivot, les données disponibles ne permettent pas de retenir une conclusion fiable sur l'évaluation de la qualité de vie.

08.3 Tolérance

La fréquence des événements indésirables (EI) ayant entraîné l'arrêt du traitement a été similaire dans les groupes nivolumab et traitement au choix de l'investigateur (23,3% versus 22,5%).

La fréquence des EI tous grades confondus a été similaire dans les deux groupes : 98,3% dans le groupe nivolumab et 98,2% dans le groupe traitement au choix de l'investigateur. Dans le groupe nivolumab, les EI les plus fréquemment rapportés ont été : une fatigue (28,4%), des nausées (21,2%), une anémie (20,3%), une diminution de l'appétit (19,5%), et une constipation (15,7%). Les EI de grades 3 à 4 ont été notés chez 47,9% des patients du groupe nivolumab et 62,2% des patients du groupe traitement au choix de l'investigateur. Dans le groupe nivolumab, les EI de grades 3- 4 les plus fréquemment notés ont été : une anémie (6,4%), une dyspnée (5,5%), une hyponatrémie (4,7%) et une pneumonie (4,7%).

La fréquence globale des EI liés au traitement a été 61,9% dans le groupe de nivolumab et de 79,3% dans le groupe traitement au choix de l'investigateur.

L'incidence des EI graves (EIG) a été similaire dans les deux groupes de traitement. Dans le groupe nivolumab, les EIG les plus fréquemment rapportées ont été notamment une pneumonie (4,7%), une dyspnée (3,8%) et une pneumonie d'inhalation (3,4%).

Les EI d'intérêt particulier sont décrits dans le tableau 3 ci-dessous :

Tableau 3 : Effets indésirables d'intérêt particulier – étude checkmate 141

	EI toutes causes	
	Nivolumab N=236	traitement au choix de l'investigateur N=111
EI endocriniens, n (%)		
Toutes causes confondues	29 (12,3)	6 (5,4)
Evalués liés au traitement	22 (9,3)	1 (0,9)
Grade 3-4	1 (0,4)	0
EI gastro-intestinaux, n (%)		
Toutes causes confondues	43 (18,2)	26 (23,4)
Evalués liés au traitement	20 (8,5)	17 (15,3)
Grade 3-4	1 (0,4)	2 (1,8)
EI hépatiques, n (%)		
Toutes causes confondues	26 (11,0)	12 (10,8)
Evalués liés au traitement	7 (3,0)	5 (4,5)
Grade 3-4	2 (0,8)	1 (0,9)
EI pulmonaires, n (%)		
Toutes causes confondues	10 (4,2)	2 (1,8)
Evalués liés au traitement	7 (3,0)	1 (0,9)
Grade 3-4	2 (0,8)	0
EI rénaux, n (%)		
Toutes causes confondues	9 (3,8)	2 (1,8)
Evalués liés au traitement	3 (1,3)	2 (1,8)
Grade 3-4	0	1 (0,9)
EI cutanés, n (%)		
Toutes causes confondues	49 (20,8)	16 (14,4)
Evalués liés au traitement	40 (16,9)	14 (12,6)
Grade 3-4	0	2 (1,8)
EI d'hypersensibilité/ réactions à la perfusion, n (%)		
Toutes causes confondues	3 (1,3)	2 (1,8)
Evalués liés au traitement	3 (1,3)	2 (1,8)
Grade 3-4	0	1 (0,9)

8.3.1 Données issues du Plan de Gestion des Risques (version 7.3 du 1^{er} juin 2017)

Tableau 4 : Points de suivi particuliers pour OPDIVO

Risques importants identifiés	Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique
	Colite d'origine immunologique
	Hépatite d'origine immunologique
	Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique
	Endocrinopathies 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 prétraité, uniquement)
	Complications d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) après une exposition antérieure au nivolumab
Informations manquantes	Enfants et adolescents de moins de 18 ans
	Personnes âgées • ≥ 65 ans présentant un lymphome de Hodgkin classique • ≥ 75 ans présentant un cancer de la tête et du cou
	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
	Utilisation les patients ayant reçu une vaccination antigrippale
	Patients présentant des métastases cérébrales : • Métastases cérébrales ou leptoméningées actives (mélanome avancé, cancer tête et cou et carcinome urothélial) • Métastases cérébrales actives (cancer bronchique non à petites cellules) • Antécédents ou présence de métastases cérébrales (carcinome à cellules rénales)

08.4 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance du nivolumab à la posologie de 3 mg/kg en monothérapie toutes les deux semaines dans le traitement du carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures en rechute ou métastatique et ayant progressé au cours d'un traitement à base de sels de platine ou dans les 6 mois suivants, ont été évaluées dans une étude de phase III, ouverte, comparative versus traitement au choix de l'investigateur (étude CHECKMATE 141).

A l'issue d'un suivi médian de 5,3 mois dans le groupe nivolumab et de 4,6 mois dans le groupe traitements standards, 55,4% des patients (n=133) du groupe nivolumab étaient décédés versus 70,2% des patients (n=85) du groupe traitements standards.

La médiane de survie globale (critère de jugement principal) a été de 7,5 mois dans le groupe nivolumab et de 5,1 mois dans le groupe comparateur, soit un gain absolu de 2,4 mois (HR = 0,70, IC_{97,73} [0,51 ; 0,96] ; p=0,0101) lors d'une analyse intermédiaire qui a été considérée comme l'analyse principale pour cette étude.

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la survie sans progression (critère de jugement secondaire) : 2,04 dans le groupe nivolumab versus 2,33 dans le groupe comparateur (HR = 0,89 [0,70 ; 1,13]). La significativité de la survie sans progression n'ayant pu être déterminée entre les deux groupes, la séquence d'analyse hiérarchique des autres critères de jugement secondaires prévue n'est pas détaillée car elle n'est méthodologiquement pas recevable.

Une analyse de suivi avec un recul médian d'au moins 11,4 mois dans les deux groupes a été réalisée. Elle a suggéré une différence de médiane de survie globale entre les deux groupes similaire à celle observée lors de l'analyse principale.

Une analyse exploratoire a été conduite en fonction de l'expression de PD-L1 chez environ trois quarts des patients ayant une expression de PD-L1 quantifiable à l'inclusion dans l'étude (n=260/N), elle suggère une réponse variable en fonction du taux d'expression du PD-L1. De ce fait, le facteur prédictif de réponse reste à préciser et l'EMA a demandé une évaluation plus exhaustive des données.

La fréquence des arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) a été similaire dans les groupes nivolumab et traitement au choix de l'investigateur (23,3% versus 22,5%).

Les EI de grades 3 à 4 ont été notés chez 47,9% des patients du groupe nivolumab et 62,2% des patients du groupe traitement au choix de l'investigateur. Dans le groupe nivolumab, les EI de grades 3-4 les plus fréquemment notés ont été : une anémie (6,4%), une dyspnée (5,5%), une hyponatrémie (4,7%) et une pneumonie (4,7%).

Au total, les données de l'étude pivot ont démontré la supériorité de nivolumab par rapport à une monothérapie laissée au choix de l'investigateur sur la survie globale (critère de jugement principal) avec un gain de 2,4 mois en médiane de survie globale et sans amélioration de la survie sans progression.

En conséquence, la réponse apportée par OPDIVO au besoin médical mal couvert n'est pas clairement établie.

Par ailleurs, des questions subsistent sur la valeur prédictive du PD-L1 et les autorités d'enregistrement ont demandé un complément d'information.

08.5 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 5 : Études en cours ou à venir

Description	Date
1. Étude d'efficacité post-autorisation (PAES): Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit soumettre le rapport d'étude final de l'étude CA209067: Étude Randomisée, en double aveugle chez des patients traités par nivolumab en monothérapie, ipilimumab en monothérapie et nivolumab associé à l'ipilimumab.	Le rapport final de l'étude doit être soumis au plus tard le 31 mars 2017
2. Étude d'efficacité post-autorisation (PAES): Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit soumettre le rapport d'étude final de l'étude CA209205: Etude de phase 2, non comparative, multi-cohorte, monobras avec nivolumab (BMS-936558) chez les patients atteints de LHC après échec d'une GCSA.	Le rapport final de l'étude doit être soumis au plus tard le 30 juin 2017
3. La valeur du biomarqueur prédictif de l'efficacité de nivolumab et/ou du traitement en association nivolumab + ipilimumab doit être plus amplement explorée :	
3.1. Poursuivre les investigations sur la valeur des biomarqueurs autres que le statut d'expression de PD-L1 sur les membranes cellulaires tumorales par IHC (par exemple autres méthodes/essais basés sur la génomique 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, expression de composants de complexes de présentation de l'antigène et/ou d'autres récepteurs/ligands d'inhibition de point de contrôle au sein de la tumeur, etc...) comme prédictif de l'activité de nivolumab et/ou du traitement en association nivolumab + ipilimumab. Ceci sera fourni pour toutes les indications approuvées : - Mélanome en monothérapie : études CA209038 et CA209066	30 Septembre 2017

- Mélanome en association (à l'ipilimumab) : études CA209038, CA209067 et CA209069 - CBNPC : études CA209017, CA209057 et CA209026 - CCR : études CA209025 et CA209009 - CU : études CA 209275 et CA 209032 De plus, les niveaux de cellules myéloïdes suppressives en circulation seront explorés dans l'étude CA209038.	31 Mars 2019
3.2. Poursuivre les investigations sur la relation entre l'expression PD-L1 et PD-L2 dans les études de Phase 1 (CA209009, CA209038 et CA209064).	31 Mars 2018
3.3. Poursuivre les investigations sur les analyses associatives entre l'expression PD-L1 et PD-L2 conduites dans les études CA209066, CA209057 et CA209025.	31 Mars 2018
3.4. Poursuivre les investigations sur le changement possible du statut PD-L1 de la tumeur en cours de traitement et/ou à la progression tumorale dans les études CA209009, CA209038 et CA209064.	30 Juin 2018
3.5. Poursuivre les investigations, dans l'étude CA209141, de l'association entre l'amélioration des résultats cliniques de nivolumab et la présence de :	30 Septembre 2017
- charge mutationnelle plus élevée, et si possible, le niveau d'expression PD-L1 des cellules immunitaires liées à la tumeur (CILT) - l'expression PD-L2 - phénotype inflammatoire élevé.	30 Septembre 2017
3.6. Poursuivre l'exploration, chez les patients atteints de CU, permettant l'identification précoce de ceux qui répondent ou non au traitement par nivolumab, ainsi que l'évaluation de l'association entre l'amélioration des résultats cliniques avec le nivolumab et la présence de :	31 Mars 2018
- charge mutationnelle et de néoantigène, expression de PD-L1 sur la tumeur et les cellules immunitaires liées à la tumeur, au moyen d'approches validées autant que possible	30 Septembre 2018
	30 juin 2018

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge du patient atteint d'un cancer épidermoïde des voies aérodigestives (cancer de la tête et du cou) en rechute ou métastatique repose avant tout sur un algorithme de prise en charge basé principalement sur l'état général et fonctionnel du patient, ses comorbidités ainsi que son stade, et la localisation de la tumeur primitive et des éventuelles métastases. Lorsque la rechute est localisée, la chirurgie est préconisée pour les tumeurs opérables, ou la radiothérapie pour les tumeurs non opérables ou en cas de refus du patient de la chirurgie (volonté de conservation du larynx notamment).

Chez les patients sans traitement préalable par sels de platine, ou avec un intervalle sans progression > 6 mois depuis le dernier platine, le traitement standard a été établi en 2008 suite aux résultats de l'étude EXTREME³. L'ajout de cetuximab à la chimiothérapie à base de platine avec du 5-fluorouracile (5-FU) a prolongé significativement la médiane de survie globale de 7,4 mois dans le groupe chimiothérapie à 10,1 mois dans le groupe qui a reçu une chimiothérapie plus le cetuximab.

Les patients dont la maladie progresse dans les 6 mois suivant une thérapie à base de platine, que ce soit pour une maladie localement avancée ou métastatique, ont un mauvais pronostic⁴. Le choix du traitement est basé sur plusieurs facteurs, y compris le type de chimiothérapie antérieure, le statut de performance et les comorbidités. Aux États-Unis⁵ et dans l'UE⁶, les recommandations préconisent notamment une monothérapie par paclitaxel ou docétaxel, 5-FU, méthotrexate, cetuximab.

³ Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008; 359(11):1116–1127.

⁴ Colevas AD. Systemic therapy for metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. J Natl Compr Canc Netw 2015; 13:e37-e48.

⁵ NCCN Guidelines 2015 Head and Neck Cancers. <http://oralcancerfoundation.org/treatment/pdf/head-and-neck.pdf>

⁶ Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Annals Oncol 2010; 21 (Suppl 5): v184-v186.

A noter que les recommandations récentes du NCCN⁷ citent le nivolumab comme une option thérapeutique parmi les monothérapies disponibles dans ce contexte.

OPDIVO est une nouvelle option thérapeutique en seconde ligne de traitement chez les patients atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le carcinome des voies aérodigestives supérieures est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▀ Il s'agit d'un traitement spécifique du carcinome des voies aérodigestives supérieures à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses en deuxième ligne après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de deuxième ligne après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.

▀ Intérêt de santé publique:

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
- son incidence estimée à 14 706 patients en 2015,
- du besoin médical partiellement couvert en 2ème ligne de traitement du carcinome des voies aérodigestives supérieures,
- d'un gain modeste en médiane de survie globale démontré par nivolumab par rapport aux monothérapies,
- des incertitudes qui persistent sur la valeur prédictive du PD-L1 dans cette maladie, en l'absence de donnée méthodologiquement acceptable,
- de l'absence d'amélioration démontrée de la qualité de vie,

OPDIVO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OPDIVO est important dans l'extension d'indication : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu

- de la supériorité de nivolumab démontrée par rapport à des monothérapies sur la survie globale,
- d'une quantité d'effet supplémentaire modeste (gain médian de survie globale de 2,4 mois),
- de l'absence de donnée robuste démontrant une amélioration de la qualité de vie,

⁷ NCCN Guidelines 2015 Head and Neck Cancers. <http://oralcancerfoundation.org/treatment/pdf/head-and-neck.pdf>
HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique 19/20
Avis 3

la Commission considère que OPDIVO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à une monothérapie par docétaxel, cétuximab ou méthotrexate.

010.3 Population cible

La population cible d'OPDIVO correspond aux patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures en rechute ou métastatique et ayant progressé au cours d'un traitement à base de sels de platine ou dans les 6 mois suivants.

En France en 2015, l'incidence des cancers localisés au niveau « Lèvre - cavité orale - pharynx » métropolitaine était estimée à 11 610 nouveaux cas et ceux au niveau du larynx à 3 096 nouveaux cas, soit 14 706 patients au total⁸. Environ 95% de ces cancers étant de type épidermoïde⁹, ils concernent 13 971 patients par an.

Au diagnostic, 60% des patients sont à un stade localement avancé (8 383 patients) et 10% à un stade métastatique (1 397 patients)⁹.

Chez ces derniers, 80% prennent une chimiothérapie de 1^{ère} ligne¹⁰ (1 118 patients).

Chez les patients diagnostiqués au stade localement avancé, 95% reçoivent un traitement local (chirurgie et/ou radiothérapie) majoritairement accompagné de sels de platine (86%)¹¹. Qu'ils aient ou non déjà reçu des sels de platine durant leur traitement local, environ 60% de ces patients feront une récurrence qui sera traitée, pour 85% d'entre eux, par une 1^{ère} ligne de chimiothérapie¹⁰ (3 493 + 569 patients).

En cohérence avec les recommandations, les patients sont essentiellement traités en 1^{ère} ligne par une combinaison à base de sels de platine (89%)¹², soit 4 610 patients au total (3 615 + 995 patients). Parmi les patients traités en 1^{ère} ligne, 61% recevront une 2^{ème} ligne pour récurrence ou métastases et seraient éligibles à OPDIVO, soit 2 812 patients.

Par ailleurs, parmi les patients ayant déjà reçu des sels de platine au moment du traitement local et nécessitant une 1^{ère} ligne de traitement, environ 11% ne peuvent pas reprendre un traitement à base de sels de platine et reçoivent à la place une mono-chimiothérapie conformément aux recommandations actuelles. Ces patients seraient également éligibles à OPDIVO et représentent 384 patients.

La population cible de OPDIVO dans cette extension d'indication est estimée à environ 3 200 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 l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine » et à la posologie de l'AMM.

⁸ INCa. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique.

⁹ EPAR OPDIVO

¹⁰ HAS – Avis de transparence de ERBITUX du 10 février 2010. Disponible en ligne : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/erbitux_-_ct-7363.pdf

¹¹ Enquête Kantar health réalisée en décembre 2016. Prise en charge du cancer épidermoïde de la tête et du cou.

¹² Etude observationnelle rétrospective non publiée réalisée par la firme