

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

nivolumab

OPDIVO 10 mg/ml,**solution à diluer pour perfusion****Nouvelle indication****Adopté par la Commission de la transparence le 12 octobre 2022****→ Cancer de l'œsophage****→ Secteur : Hôpital****L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans le traitement, de première ligne, des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$, en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.

Quel progrès ?

OPDIVO (nivolumab) apporte un progrès thérapeutique par rapport à la chimiothérapie (à base de fluoropyrimidine et de sels de platine), en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage ou un adénocarcinome, localement avancé non résécable (en cas de contre-indication à la radiothérapie) ou au stade métastatique, le recours à un traitement systémique (chimiothérapie palliative) est le traitement de référence. Les principaux médicaments de chimiothérapie utilisés sont une fluoropyrimidine associée à un dérivé du platine. D'autres protocoles tel que FOLFOX associant fluorouracile-oxaliplatine-acide folinique sont parfois utilisés comme option de traitement.

Depuis 2021, KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine est un traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif uniquement de type I (classification Siewert), localement avancés non résécables ou

métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 10 sur la base des résultats de l'étude KEYNOTE 590 (incluant environ 70% des patients avec un cancer épidermoïde).

Place d'OPDIVO (nivolumab) dans la stratégie thérapeutique :

OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine est une option de traitement en 1ère ligne dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil \geq 1%. Faute de données comparatives, sa place dans la stratégie thérapeutique vis-à-vis de KEYTRUDA (pembrolizumab) ne peut être déterminée.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	OPDIVO (nivolumab) est indiqué, en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, ouverte, de la supériorité d'OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine par rapport à la chimiothérapie seule chez les patients dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ en termes de : - de la survie globale, avec une médiane de survie globale de 15,4 mois dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 9,1 mois dans le groupe chimiothérapie, soit un gain absolu de 6,3 mois en faveur du groupe nivolumab + chimiothérapie (HR=0,54, IC_{99,5%} [0,37 ; 0,80] ; $p < 0,0001$). - de la survie sans progression, avec une médiane de survie sans progression de 6,9 mois dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 4,4 mois dans le groupe chimiothérapie, soit un gain absolu de 2,5 mois en faveur du groupe nivolumab + chimiothérapie (HR=0,65, IC_{98,5%}[0,46 ; 0,92] ; $p = 0,0023$). <p>et ce malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un surcroît de toxicité rapporté avec notamment la survenue d'événements indésirables (EI) d'origine immunologique. La proportion de patients ayant des EI de grades 3-4 est plus élevée dans le groupe chimiothérapie + nivolumab par rapport à la chimiothérapie seule (72,9% vs. 55,9%), ainsi que pour les EI graves (60% vs. 42,8%) et les EI ayant entraîné un arrêt de traitement (41,9% vs. 26,6%). - l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie <p>la Commission de la Transparence considère qu'OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la chimiothérapie seule, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$.</p>
ISP	OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie n'est pas susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire en termes de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine est une option de traitement en 1ère ligne , dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$.
Population cible	Estimée à environ 1 000 patients par an.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Indications	5
3. Posologie	7
4. Besoin médical	7
5. Comparateurs cliniquement pertinents	9
5.1 Médicaments	9
5.2 Comparateurs non médicamenteux	11
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	11
7. Analyse des données disponibles	11
7.1 Efficacité	12
7.2 Qualité de vie	21
7.3 Tolérance	21
7.4 Résumé & discussion	23
7.5 Programme d'études	25
8. Place dans la stratégie thérapeutique	26
9. Conclusions de la Commission	26
9.1 Service Médical Rendu	26
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	27
9.3 Population cible	28
10. Autres Recommandations de la Commission	29
11. Informations administratives et réglementaires	29
12. Annexe	31

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de OPDIVO (nivolumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication obtenue le 01/04/2022 : « **en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil \geq 1%.** »

OPDIVO (nivolumab) est une immunothérapie (inhibiteur du PD-L1) utilisée en association à une chimiothérapie dans cette indication.

A noter que le laboratoire ne sollicite pas au remboursement de l'indication d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) suivante, également obtenue le 01/04/2022 sur la base de la même étude de phase III (CHECKMATE 648) : « **en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil \geq 1%.** ».

2. Indications

« Carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO)

OPDIVO est indiqué en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil \geq 1%.

OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil \geq 1%.

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et 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 résecable ou métastatique).

Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) 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 du RCP).

Traitement adjuvant du mélanome

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète (voir rubrique 5.1 du RCP).

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.

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.

Mésothéliome pleural malin (MPM)

OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable.

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.

OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable (voir rubrique 5.1 du RCP).

OPDIVO est indiqué en association au cabozantinib, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (voir rubrique 5.1 du RCP).

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.

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 rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (voir rubrique 5.1 du RCP).

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.

Traitement adjuvant du carcinome urothélial

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ (voir rubrique 5.1 du RCP).

Cancer colorectal (CRC) avec déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H)

OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (voir rubrique 5.1 du RCP).

Traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique (CO ou CJOG)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique et qui présentent une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure (voir rubrique 5.1 du RCP).

Adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique (JOG) ou de l'œsophage

OPDIVO est indiqué en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un

adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) ≥ 5 . »

3. Posologie

« Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

Test PD-L1

Si cela est spécifié dans l'indication, la sélection des patients pour le traitement par OPDIVO basée sur l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test validé (voir rubriques 4.1, 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP).

Posologie

OPDIVO en association à une chimiothérapie

Carcinome épidermoïde de l'œsophage

La dose recommandée de nivolumab est de 240 mg toutes les 2 semaines ou 480 mg toutes les 4 semaines administré par voie intraveineuse pendant 30 minutes en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine (voir rubrique 5.1). Le traitement par nivolumab est recommandé jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie. [...] »

4. Besoin médical

Le cancer de l'œsophage est le troisième cancer digestif en France (après le cancer colorectal et le cancer gastrique) avec une incidence estimée à 5 450 nouveaux cas en 2018¹.

On distingue deux sous-types histologiques principaux du cancer de l'œsophage :

- le carcinome épidermoïde (CEO), le plus fréquent et,
- l'adénocarcinome.

En 2018, 3 224 cas¹ atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) ont été nouvellement diagnostiqués en France (soit environ 60% de l'ensemble des cancers de l'œsophage) et le nombre de cas d'adénocarcinomes a été estimé à 2 074.

Le carcinome épidermoïde (CEO) est le plus souvent localisé au niveau du tiers moyen de l'œsophage et ses principaux facteurs de risque sont la consommation d'alcool et le tabac. L'incidence du CEO est en baisse (divisée par trois en France entre 1990 et 2018) alors que l'incidence de l'adénocarcinome, surtout lié au reflux gastro-œsophagien et l'obésité, a augmenté sur la même période.

Ce cancer est de mauvais pronostic en raison d'un diagnostic en général tardif. Il engage le pronostic vital des patients à court terme : la survie médiane à 5 ans est de 14% en France pour le carcinome épidermoïde (CEO).

¹ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019.

Le plus souvent asymptomatique aux stades précoces, ces tumeurs sont le plus souvent révélées tardivement du fait de symptômes peu spécifiques. Les symptômes les plus fréquemment observés sont : la dysphagie, la perte de poids, l'odynophagie, la dyspepsie, les douleurs thoraciques ou les signes de saignements gastro-intestinaux.

Selon le stade de la maladie, le traitement à visée curative des cancers de l'œsophage sera une chirurgie (pouvant être précédée d'une radiochimiothérapie). En cas de tumeur localement avancée ou de terrain défavorable à la chirurgie, le traitement à visée curative peut également consister en de la radio-chimiothérapie seule, éventuellement complétée par une chirurgie de rattrapage en cas de réponse incomplète.

Chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage ou un adénocarcinome, localement avancé non résécable (en cas de contre-indication à la radiothérapie) ou au stade métastatique, le recours à un traitement systémique (chimiothérapie palliative) est le traitement de référence. Les principaux médicaments de chimiothérapie utilisés sont une fluoropyrimidine associée à un dérivé du platine^{2,3}. D'autres protocoles tel que FOLFOX associant fluorouracile-oxaliplatine-acide folinique sont parfois utilisés comme option de traitement.

A ce stade de la maladie (non résécable, avancée ou métastatique), la médiane de survie globale est de moins d'un an avec les chimiothérapies à base de sels de platine et de fluoropyrimidines^{4,5}.

Récemment (2021), la Commission de la Transparence a rendu un avis favorable au remboursement de KEYTRUDA⁶ (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints *d'un cancer de l'œsophage* ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif uniquement de type I (classification Siewert), localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 sur la base des résultats de l'étude KEYNOTE 590 (incluant environ 70% des patients avec un cancer épidermoïde).

Le besoin médical dans le carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique est actuellement partiellement couvert par les chimiothérapies associées ou non à de l'immunothérapie (pembrolizumab).

Par conséquent, il existe un besoin à disposer de traitements qui améliorent la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

² Thesaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). SNFGE. Cancer de l'œsophage. (Mise à jour du 25/07/2022).

³ Obermannová, R. et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up Obermannová, R. Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F et al. Ann Oncol 2022 [mise à jour disponible sur internet : [lien hypertexte](#)]

⁴ Digkila A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives. World J Gastroenterol. 2016 Feb 28;22(8):2403-14

⁵ Yang D, Hendifar A, Lenz C, Togawa K, Lenz F, Lurje G, Pohl A, Winder T, Ning Y, Groshen S, Lenz H. Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity. J Gastrointest Oncol. 2011;2(2):77-84

⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à KEYTRUDA (pembrolizumab) en date du 15 décembre 2021.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de OPDIVO (nivolumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés, **en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$.**

5.1 Médicaments

Les principales molécules recommandées et utilisées dans le cadre de protocole de chimiothérapie sont citées ci-après :

Tableau 1 : comparateurs cliniquement pertinents d'OPDIVO (nivolumab) dans sa nouvelle indication, disposant d'une évaluation par la Commission de la Transparence dans une indication au moins partiellement superposable.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui / Non/ en cours
FLUOROURACILE ARROW (fluorouracile) ARROW GENERIQUES et autres génériques	Non	Adénocarcinomes digestifs évolués. Carcinomes épidermoïdes des voies aérodi- gestives supérieures et œsophagiennes.	19/02/2003 Inscription	Important	ASMR V par rapport aux autres mé- dicaments de comparaisons.	Oui
CISPLATINE ACCORD (cisplatine) ACCORD HEALTHCARE et autres génériques	Non	Tumeurs de l'œsophage.	17/12/2014 Inscription	Important	ASMR V par rapport au princeps.	Oui
CISPLATINE DAKOTA (cisplatine) DAKOTA PHARM et autres génériques	Non	Cancers de l'œsophage.	06/11/2002 Inscription	Important	ASMR V par rapport aux autres médicaments de comparaisons.	Oui
KEYTRUDA** (pembrolizumab)	Oui	En association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine,	15/12/2021	Important dans le traitement de première ligne des patients	ASMR III par rapport à la chimio- thérapie seule.	En cours

MSD	dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif, localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 10.	(Extension d'indication)	adultes atteints d'un cancer de l'œsophage, ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif uniquement de type I (classification Siewert), localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 10. Insuffisant dans les autres situations.	
-----	---	--------------------------	---	--

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que l'association KEYTRUDA (pembrolizumab) + chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine qui a obtenu une AMM dans une sous-population de l'indication le 24/06/2021 dans le cancer de l'œsophage (cf. tableau ci-dessus), n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude CHECKMATE-648 (date du 1er patient inclus le 29/06/2017- dernier patient inclus : 22/11/2019). Compte tenu d'un développement concomitant, il n'est pas attendu de comparaison directe avec OPDIVO (nivolumab) à la date de la présente évaluation mais il peut être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent. Une autorisation d'accès précoce post-AMM a par ailleurs été octroyée à KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine le 30/03/2022, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage, ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif uniquement de type I (classification Siewert), localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 10.

En première ligne de traitement, selon les recommandations françaises du TNCD² et dans la pratique courante, l'oxaliplatine est un produit utilisé notamment dans le protocole FOLFOX comme une option de traitement, **il peut donc être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent**. Toutefois, l'oxaliplatine n'a pas l'AMM dans l'indication du cancer de l'œsophage en France et n'a pas été évalué par la Commission de la Transparence dans cette indication.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans le sous-groupe de patients atteints d'un cancer de l'œsophage localement avancé, non résecable, la radio-chimiothérapie peut être préconisée.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de OPDIVO (nivolumab) dans la nouvelle indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus ainsi que l'oxaliplatine.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

A la date du dépôt de dossier, la spécialité OPDIVO (nivolumab) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis dans cette indication.

→ Prise en charge

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

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours Si non : pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	NA
Allemagne	Oui	Indication AMM
Pays-Bas	Non	NA
Belgique	Oui	Indication AMM
Espagne	Non	NA
Italie	Non	NA

7. Analyse des données disponibles

La demande d'extension d'indication d'OPDIVO (nivolumab) repose sur les résultats issus d'une étude de phase III (CHECKMATE 648), randomisée, ouverte, ayant comparé l'efficacité et la tolérance de OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie (fluorouracile + cisplatine) ou à l'ipilimumab *versus* la chimiothérapie seule, chez les patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage localement avancé non résecable, récurrent ou métastatique et non préalablement traités.

7.1 Efficacité

7.1.1 Étude CHECKMATE 648

Référence	CheckMate 648 ⁷
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03143153
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité du nivolumab en association à une chimiothérapie (fluorouracile + cisplatine) ou en association à l'ipilimumab par rapport à la chimiothérapie seule sur les critères de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) chez des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage localement avancé non résecable, récurrent ou métastatique et non préalablement traités et un score PD-L1 $\geq 1\%$.
Type de l'étude	<p>Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, et en groupes parallèle, comparant l'efficacité et la tolérance du nivolumab + chimiothérapie (fluorouracile + cisplatine) ou nivolumab + ipilimumab vs. la chimiothérapie seule (fluorouracile + cisplatine).</p> <p>La randomisation a été stratifiée selon : le niveau d'expression de PD-L1, ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$ [incluant les indéterminés]), la région géographique, le score ECOG (0 vs 1) et le nombre d'organes présentant des métastases (≤ 1 vs ≥ 2).</p>
Date et durée de l'étude	<p>Dates de recrutement (1^{er} patient inclus-dernier patient inclus) : 29/06/2017-22/11/2019</p> <p>Date de l'analyse principale de la SG et de la SSP : cut-off du 18/01/2021</p> <p>Date de l'analyse de suivi demandée par l'EMA : cut-off du 04/10/2021</p> <p>Etude conduite dans 187 centres et 26 pays dont 6 centres en France (23 patients inclus).</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">– Patients âgés de 18 ans ou plus ;– Carcinome épidermoïde ou carcinome adénosquameux (avec différenciation épidermoïde prédominante) de l'œsophage confirmé histologiquement ;– Maladie à un stade avancé non résecable, récurrent ou métastatique (selon 7^{ème} édition de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC));– Patients non éligibles à une approche curative telle que la radiochimiothérapie définitive et/ou la chirurgie ;– Aucun antécédent de traitement systémique pour leur cancer au stade avancé ou métastatique. Les antécédents de traitements par chimiothérapie/ radiothérapie/radiochimiothérapie comme traitements adjuvants/néo-adjuvants/définitifs, étaient autorisés si ces traitements étaient administrés dans une approche curative complétée avant l'inclusion (une période sans récurrence était requise pendant au moins 24 semaines après la fin de ces traitements) ;– Indice de performance ECOG 0 ou 1 ;

⁷ Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al; CheckMate 648 Trial Investigators. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2022 Feb 3;386(5):449-462

Référence	<p>CheckMate 648⁷</p> <ul style="list-style-type: none"> – Disponibilité d'un échantillon tumoral afin de tester l'expression PD-L1 au cours de la période de sélection. – Pour être randomisés, les patients devaient avoir un niveau d'expression PD-L1 évaluable⁸ ($\geq 1\%$ ou $< 1\%$ selon le score de proportion tumorale (TPS) ou indéterminé) ; – Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1. <p>Les patients étaient inclus indépendamment du niveau d'expression PD-L1 de la tumeur.</p>
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Patients présentant une histologie d'adénocarcinome ; – Présence de métastases cérébrales ou méningées symptomatiques ou nécessitant un traitement. Toutefois, les patients pouvaient être randomisés si les métastases étaient asymptomatiques ou ne nécessitaient pas de traitement ; – Antécédent de tumeur maligne nécessitant un traitement actif au cours des 3 dernières années (sauf exceptions mentionnées dans le protocole) – Maladie auto-immune active, confirmée ou suspectée (sauf exceptions mentionnées dans le protocole) ; ou affection nécessitant un traitement systémique par corticoïdes (> 10 mg/j de prednisone) ou un autre traitement immunosuppresseur au cours des 14 jours précédant l'initiation du traitement (sauf exceptions mentionnées dans le protocole).
Schéma de l'étude	<p>Sélection → Traitement → Suivi</p> <p>Sélection :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cancer épidermoïde de l'œsophage, avancé non résecable, récurrent ou métastatique, • Aucun antécédent de traitement systémique pour le stade avancé, • ECOG 0-1. <p>Traitement (Ratio 1:1:1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Nivolumab 3 mg/kg IV Q2W + ipilimumab 1 mg/kg IV Q6W 2. Nivolumab 240 mg Q2W + Chimiothérapies (Fluorouracile + Cisplatine) Q4W 3. Chimiothérapies (Fluorouracile + Cisplatine) Q4W <p>Suivi : Poursuite du traitement jusqu'à progression, toxicité inacceptable, retrait de consentement du patient ou jusqu'à la durée maximale de traitement par nivolumab (2 ans). Survie Tolérance</p> <p>La randomisation était stratifiée selon l'expression de PD-L1, la région géographique, le score ECOG et le nombre d'organes avec des métastases.</p> <p>Q2W = Toutes les 2 semaines, Q4W = Toutes les 4 semaines, Q6W = Toutes les 6 semaines.</p> <p>Les évaluations tumorales ont été réalisées toutes les 6 ± 1 semaines jusqu'à la semaine 48, puis toutes les 12 ± 1 semaines jusqu'à progression (sauf si le traitement après progression était autorisé ou sortie de l'étude).</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients étaient randomisés pour recevoir selon un ratio 1 : 1 : 1 les produits suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Groupe nivolumab + chimiothérapie (n=321) : nivolumab 240 mg (par voie IV) toutes les deux semaines en association à une chimiothérapie (fluorouracile $800 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ en IV pendant les cinq premiers jours du cycle + cisplatine 80 mg/m^2 en IV au jour 1 de chaque cycle) en cycle de quatre semaines.

⁸ L'expression de PD-L1 des cellules tumorales a été définie par le score TPS [Nbre cellules tumorales positives / Nbre total de cellules tumorales viables x 100] déterminé en utilisant le test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx

Référence	CheckMate 648⁷
	<ul style="list-style-type: none"> – Groupe chimiothérapie (n=324) : même chimiothérapie que celle décrite ci-dessus. – Groupe nivolumab + ipilimumab (n=325) : nivolumab 3 mg/kg toutes les deux semaines (par voie IV), en association à l’ipilimumab 1 mg/kg toutes les six semaines (par voir IV). <p>Les traitements étaient administrés jusqu’à la progression de la maladie, toxicité inacceptable, retrait de consentement du patient, fin de l’étude ou durée maximale de traitement par nivolumab (2 ans).</p> <p>Une poursuite du traitement par nivolumab + chimiothérapie (ou nivolumab+ipilimumab) était possible au-delà de la progression radiologique si l’investigateur jugeait un bénéfice clinique possible pour le patient.</p> <p>Traitements concomitants : au cours de l’étude, les patients ne devaient pas recevoir de médicaments immunosuppresseurs ou de corticoïdes systémiques à dose immunosuppressive, de vaccin vivant/atténué ainsi que tout autre anti-cancéreux.</p>
Critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> – Survie globale (SG), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date du décès du patient (toutes causes confondues) (population PD-L1 ≥1%). – Survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de revue indépendant (CRI), selon les critères RECIST version 1.1 définie comme 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) (population PD-L1 ≥1%).
Critères de jugement secondaires	<p>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> – SG évaluée par le CRI en population ITT ; – SSP évaluée par le CRI en population ITT ; – Taux de réponse objective, évalué par un CRI, définie par la proportion de patients obtenant une réponse complète ou partielle au cours du traitement, en population PD-L1 ≥1% ; – Taux de réponse objective évalué par un CRI, en population ITT.
Taille de l’échantillon	<p>Le nombre de sujets nécessaire a été calculé afin que l’étude dispose d’une puissance suffisante pour mettre en évidence une différence entre les 2 groupes sur les deux critères de jugement principaux de SSP et de SG en population PD-L1 ≥1%. Il a été supposé :</p> <ul style="list-style-type: none"> – que l’analyse finale de SSP ait lieu après 136 événements observés dans le groupe chimiothérapie en population PD-L1 ≥1%, ce qui était attendu après environ 33 mois de suivi. A noter que l’analyse finale de SSP pouvait avoir lieu après un suivi minimum de 12 mois s’il était considéré que le nombre d’événements de SSP prévu ne pourrait pas être atteint ; – que l’analyse finale de SG ait lieu après 140 décès observés dans le groupe chimiothérapie en population PD-L1 ≥1%, ce qui était attendu après environ 49 mois de suivi. A noter qu’une analyse intermédiaire de SG était prévue au moment de l’analyse finale de SSP ;

Référence	CheckMate 648 ⁷
	<ul style="list-style-type: none"> – une prévalence estimée de l'expression PD-L1 $\geq 1\%$ de 50%. La proportion de patients exprimant PD-L1 était contrôlée au cours de l'inclusion afin de réévaluer le nombre de patients à inclure dans l'étude si la répartition n'était pas celle attendue sur ce critère ; – une distribution équivalente entre les événements de SSP et les décès dans les 2 comparaisons (nivolumab + chimiothérapie vs chimiothérapie et nivolumab + ipilimumab vs chimiothérapie). <p>Les Hazard Ratio (HR) ont été modélisés avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> – pour la SSP : un délai d'effet de 1 mois (HR=1) puis un HR de 0,55 constant par la suite (HR=0,62 sur l'ensemble de la période) ; – pour la SG : un délai d'effet pendant les 3 premiers mois (HR=1) puis un HR de 0,65 constant par la suite chez les patients non guéris et un taux de guérison de 15% dans le bras expérimental (HR=0,6 sur l'ensemble de la période). <p>Sur la base de ces hypothèses, il était prévu d'inclure approximativement 313 patients dans la population PD-L1 $\geq 1\%$ et :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pour le critère de SSP que l'étude dispose d'une puissance de 90% (avec 250 événements observés au total à 33 mois) pour démontrer la différence entre les groupes avec un risque alpha bilatéral de 0,015 ; – Pour le critère de la SG que l'étude dispose d'une puissance de 90% (avec 250 décès observés au total à 49 mois) pour démontrer la différence entre les groupes avec un risque alpha bilatéral de 0,01. <p>Sur la base d'une prévalence estimée de l'expression PD-L1 $\geq 1\%$ de 50%, il a été jugé nécessaire de randomiser 626 patients dans la population ITT.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</p> <p>Une analyse hiérarchisée a été réalisée sur les critères de SSP, SG et du taux de réponse objective.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les co-critères de jugement principaux de SG et de SSP ont été testés en parallèles respectivement avec des risques alphas de 0,01 et 0,015 (population PD-L1 $\geq 1\%$). – Si le critère de SG et/ou de SSP était positif en population PD-L1 $\geq 1\%$, alors le risque alpha (0,01 et 0,015 respectivement) était réalloué pour l'analyse de ces mêmes critères en population ITT. – L'analyse du taux de réponse objective en population PD-L1 $\geq 1\%$ puis en population ITT était réalisé uniquement si le critère de SSP en population ITT était positif. Des réallocations du risque alpha étaient possibles entre les analyses nivolumab + ipilimumab vs chimiothérapie et nivolumab + chimiothérapie vs chimiothérapie. <p>La comparaison de SG et SSP a été réalisée en utilisant un test log-rank bilatéral stratifié. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour tracer les courbes de SG et SSP. Les patients étaient censurés pour la SG : s'ils étaient toujours traités, en phase de suivi, ou sortis de l'étude (perdus de vue, retrait de consentement, traitement non reçu). Pour la SSP, les patients ont été censurés : à la date de la dernière évaluation de la tumeur s'ils n'avaient pas</p>

Référence	CheckMate 648 ⁷
	<p>progressé ou n'étaient pas décédés, à la date de randomisation s'ils n'avaient aucune évaluation disponible de la tumeur après l'initiation et n'étaient pas décédés, en cas d'initiation d'un autre traitement systémique avant progression les patients étaient censurés à la date de la dernière évaluation de la tumeur survenue avant cette initiation.</p> <p>Pour les critères de SSP et de SG, le Hazard Ratio (HR) et son intervalle de confiance étaient estimés en utilisant un modèle de Cox stratifié avec le groupe de traitement comme seule co-variable</p> <p><i>Analyse intermédiaire</i></p> <p>Une analyse intermédiaire a été prévue pour la SG à la date de l'analyse finale de la SSP. Une fonction de dépense du risque alpha de Lan-DeMets avec des bornes de type d'O'Brien-Fleming a été utilisée.</p> <p>Si l'analyse intermédiaire de la survie globale atteignait le seuil de significativité, alors celle-ci était considérée comme l'analyse principale de la SG.</p> <p>Sur la base du nombre réel de décès observés lors de l'analyse intermédiaire de SG, le niveau de significativité était fixé à $p < 0,005$ pour l'analyse en population PD-L1 $\geq 1\%$.</p> <p>Population d'analyse</p> <p>Les analyses d'efficacité ont été menées sur l'ensemble des patients randomisés. Selon les critères, différentes populations ont été considérées :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patients exprimant PD-L1 $\geq 1\%$ (Population PD-L1 $\geq 1\%$) ; – Patients quel que soit le niveau d'expression de PD-L1 (Population ITT). <p>Principaux amendements au protocole</p> <ul style="list-style-type: none"> – 21/12/2016 : L'étude CheckMate 648 (qui était initialement une étude de phase II dans le cancer de l'œsophage et de l'estomac) a été modifiée en une étude randomisée, comparative de phase III menée spécifiquement en première ligne de traitement chez des patients atteints de carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique. La cohorte de patients avec cancers gastriques a été retirée. – 12/09/2018 : Ajout de la SSP2 comme critère de jugement exploratoire. – 29/10/2020 : Ajout de la possibilité d'une analyse intermédiaire (analyse finale de SSP/AI de la SG) lorsqu'au moins 12 mois de suivi minimum étaient atteints, s'il était considéré que le nombre d'événements de SSP prévus par le CRI ne pouvait pas être atteint dans le bras avec chimiothérapie.

Les résultats détaillés ci-après sont issus de l'étude CHECKMATE 648 et correspondent à la population d'analyse statistique principale qui portait sur les patients dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil TPS $\geq 1\%$ (population de l'AMM). Les résultats dans la population générale (population ITT) ne seront pas détaillés.

En outre, l'indication concernant l'association (nivolumab + ipilimumab) n'ayant pas été sollicitée au remboursement par le laboratoire, les résultats de ce groupe (nivolumab + ipilimumab) ne seront pas détaillés.

Résultats :

→ Effectifs

Au total, 1358 patients ont été inclus et 970 patients ont été randomisés dans cette étude CHECKMATE 648 de phase III, pour recevoir soit une :

- association nivolumab + ipilimumab (n = 325),
- association nivolumab + chimiothérapie (n = 321),
- chimiothérapie (n = 324).

Parmi ces patients, 473 patients présentaient une expression tumorale quantifiable de PD-L1 ≥ 1 % (soit 49 % des patients) dont 158 patients dans le groupe nivolumab plus ipilimumab, 158 patients dans le groupe nivolumab plus chimiothérapie, et 157 patients dans le bras chimiothérapie. Au total 5 patients avaient un statut PD-L1 indéterminé dans l'étude.

A noter qu'après randomisation, 12 patients dans le groupe chimiothérapie n'ont pas été traités dont 7 en raison d'un retrait de consentement, 1 pour progression de la maladie, 1 pour événement indésirable, 1 par décision du patient, et 2 en raison des critères d'éligibilité. Dans le groupe nivolumab + chimiothérapie, 3 patients n'ont pas été traités dont 1 en raison d'un événement indésirable, 1 en raison des critères d'éligibilité et 1 autre pour une raison inconnue (cf. Flow chart en Annexe).

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients inclus étaient majoritairement des hommes (79,1% et 83,4% des patients respectivement dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et dans le groupe chimiothérapie), d'origine asiatique (73,4% et 72%), avec un âge médian de 63,5 et de 64 ans. L'indice de performance ECOG était de 1 chez 55,1% et 54,1% des patients respectivement ou 0 chez 44,9% et 45,9% des patients.

Les caractéristiques de la maladie étaient similaires entre les groupes. Le carcinome de l'œsophage était presque exclusivement d'histologie épidermoïde (98,7% des patients dans les deux groupes de traitement). Le délai entre le diagnostic initial de la maladie et la randomisation était inférieur à 6 mois pour 67,1% des patients du groupe nivolumab + chimiothérapie et pour 73,9% dans le groupe chimiothérapie.

La maladie était de stade IV lors du diagnostic initial chez 61,4% des patients du groupe nivolumab + chimiothérapie et 61,8% dans le groupe chimiothérapie et le reste des patients était de stades I-III (environ 40%). Lors de l'inclusion, les patients étaient majoritairement à un stade métastatique (53,8% et 56,7% des patients). Les patients étaient inclus indépendamment du statut PD-L1 de leur tumeur. Au final, parmi les 970 patients randomisés, 473 patients (49%) expriment un TPS ≥ 1 %.

Concernant les antécédents de traitement, dans le groupe nivolumab + chimiothérapie, 24,7% des patients et 22,3% dans le groupe chimiothérapie avaient reçu un traitement systémique antérieur (néo-adjuvant, adjuvant, ou chimio-radiothérapie définitive). Les autres traitements antérieurs ont été la radiothérapie (19% et 17,8%) et la chirurgie (32,3% et 28%).

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude CheckMate 648

Patients avec score PD-L1 ≥ 1 %		
	Groupe nivolumab + chimiothérapie (N =158)	Groupe chimiothérapie (N =157)
Age		
Médian (Min-Max), années	63,5 (40-85)	64,0 (26-81)
< 65 ans, n (%)	83 (52,5)	82 (52,2)
≥ 65 ans et < 75 ans, n (%)	59 (37,3)	60 (38,2)

≥ 75 ans, n (%)	16 (10,1)	15 (9,6)
Sexe, n (%)		
Hommes	125 (79,1)	131 (83,4)
Femmes	33 (20,9)	26 (16,6)
Type, n (%)		
Caucasien	38 (24,1)	38 (24,2)
Africain/Afro-américain	1 (0,6)	3 (1,9)
Asiatique	116 (73,4)	113 (72,0)
Autre	3 (1,9)	3 (1,9)
Indice de performance ECOG, n (%)		
0	71 (44,9)	72 (45,9)
1	87 (55,1)	85 (54,1)
Nombre d'organes avec des métastases (CRI), n (%)		
≤ 1	81 (51,3)	79 (50,3)
≥ 2	77 (48,7)	78 (49,7)
Histologie, n (%)		
Carcinome épidermoïde de l'œsophage	156 (98,7)	155 (98,7)
Carcinome adénoquameux	2 (1,3)	2 (1,3)
Autres	0	0
Statut de la maladie à l'inclusion, n (%)		
Métastatique de novo	85 (53,8)	89 (56,7)
Récurent à distance	40 (25,3)	27 (17,2)
Récurent loco-régional	13 (8,2)	14 (8,9)
Avancé, non résécable	20 (12,7)	27 (17,2)
Stade de la maladie au diagnostic initial, n (%)		
I - III	61 (38,7)	60 (38,2)
IV	97 (61,4)	97 (61,8)
Non rapporté	0	0
Délai entre le diagnostic initial de la maladie et la randomisation, n (%)		
<6 mois	106 (67,1)	116 (73,9)
6 mois et <1 an	10 (6,3)	10 (6,4)
1 et <2 ans	22 (13,9)	16 (10,2)
2 et <3 ans	10 (6,3)	6 (3,8)
≥3 ans	10 (6,3)	9 (5,7)
Non rapporté	0	0
Traitements antérieurs, n (%)		
Traitement systémique*	39 (24,7)	35 (22,3)
-Néo-adjuvant	22 (56,4)	21 (60,0)
-Adjuvant	7 (17,9)	6 (17,1)
-Métastatique	0	1 (2,9)
-Chimio-radiothérapie définitive	11 (28,2)	9 (25,7)
Radiothérapie	30 (19,0)	28 (17,8)
Chirurgie (hors biopsie)	51 (32,3)	44 (28,0)

Les résultats présentés ci-après sont ceux de l'analyse au cut-off du 18 janvier 2021 qui correspond à la date d'analyse finale pour la SSP et de l'analyse intermédiaire de la SG dans la population d'analyse principale (population PDL1 ≥ 1%). Cette analyse intermédiaire de la SG ayant été statistiquement significative à ce cut-off, elle a été considérée comme l'analyse principale de la SG conformément au plan d'analyse statistique.

À cette date, le suivi médian a été de 23,7 mois. Parmi les patients traités, la proportion de patients toujours en cours de traitement à la date de l'extraction a été de 6,5% dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et aucun patient dans le groupe chimiothérapie. Les principaux motifs d'arrêt de traitement étaient : la progression de la maladie (57,4% et 66,2%) et les événements indésirables liés au traitement (11,6% et 10,3%).

→ Critères de jugement principaux

- **Survie sans progression évaluée par un CRI (dans le sous-groupe PDL1≥ 1%, retenu par l'AMM)**

A la date de l'analyse finale de la SSP (cut-off du 18/01/2021), un total de 217 événements de progression a été observé dont 117 dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et 100 dans le groupe chimiothérapie (136 événements attendus). La médiane de survie sans progression a été de 6,9 mois (IC_{95%} [5,68 ; 8,34]) dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 4,4 mois (IC_{95%} [2,89 ; 5,82]) dans le groupe chimiothérapie, soit un gain absolu de **+ 2,5 mois** en faveur du groupe nivolumab + chimiothérapie (HR=0,65, IC_{98,5%} [0,46 ; 0,92] ; p=0,0023).

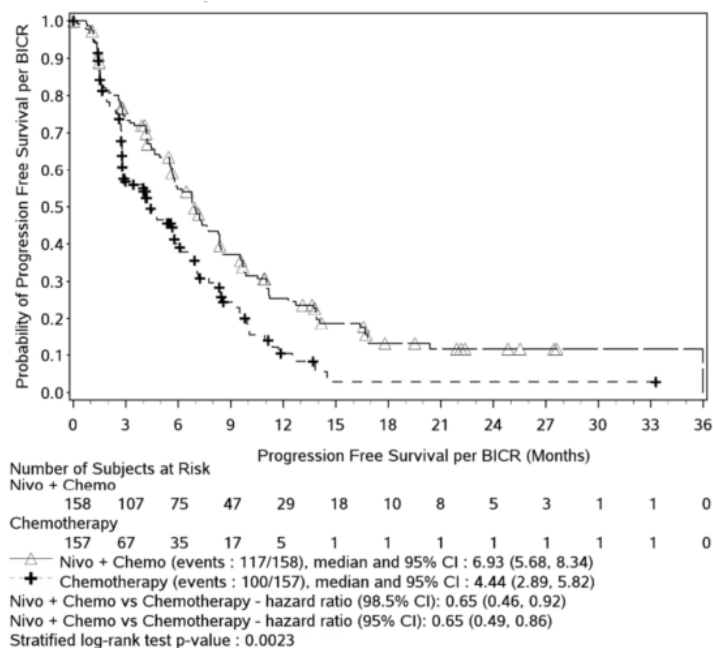


Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie sans progression (SSP) dans la population PDL1≥ 1%-cut-off du 18/01/2021 - Etude Checkmate 648

A noter que dans le groupe ipilimumab + nivolumab (indication non sollicitée au remboursement), il n'y a pas eu de différence statistiquement significative mise en évidence sur la SSP dans la population PDL1≥ 1%.

– **Survie globale (dans le sous-groupe PDL1≥ 1%, retenu par l'AMM)**

A cette même date (cut-off du 18/01/2021), 98 décès dans le groupe nivolumab + chimiothérapie (62%) et 121 dans le groupe chimiothérapie (77,1%) ont été observés. La médiane de survie globale a été de 15,4 mois (IC95% [11,93 ; 19,52]) dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 9,1 mois IC95% [7,69 ; 9,95] dans le groupe chimiothérapie, **soit un gain absolu de + 6,3 mois** en faveur du groupe nivolumab + chimiothérapie (HR=0,54, IC99,5% [0,37 ; 0,80] ; p<0,0001).

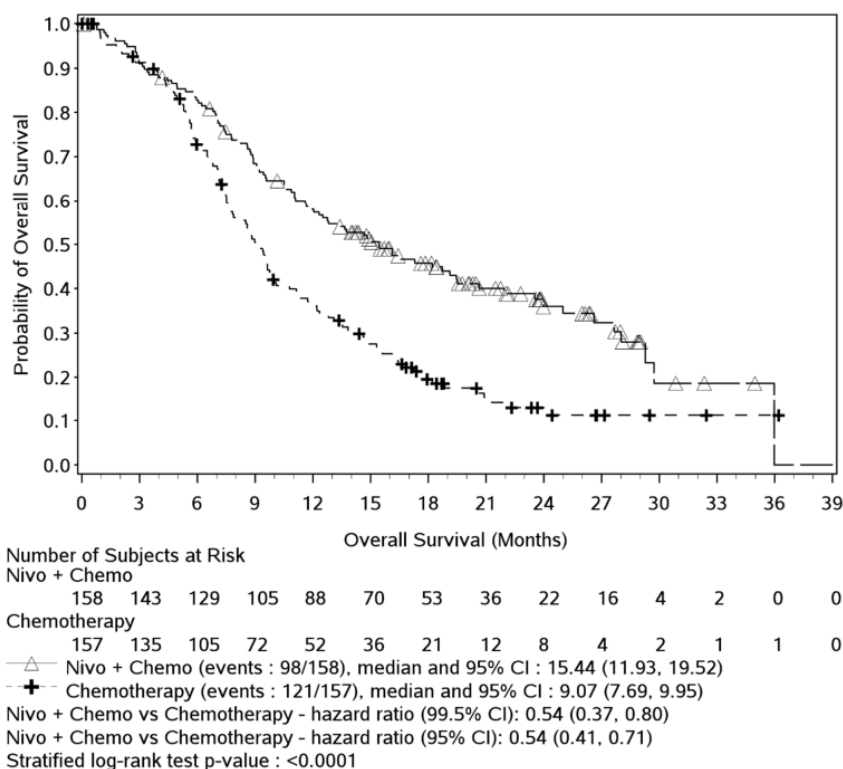


Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale (SG) dans la population PDL1≥ 1%) -cut-off du 18/01/2021 - Etude Checkmate 648

→ **Critères de jugement secondaires hiérarchisés, avec gestion de la multiplicité des analyses**

– **Survie globale (dans la population totale)**

La médiane de survie globale dans la population en ITT (quel que soit le niveau d'expression PD-L1) a été de 13,2 mois (IC95% [11,14 ; 15,70]) dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 10,7 mois IC95% [9,40 ; 11,93] dans le groupe chimiothérapie, soit un gain absolu de + 2,5 mois en faveur du groupe nivolumab + chimiothérapie (HR=0,74, IC99,1% [0,58 ; 0,96] ; p=0,0021).

– **Survie sans progression évaluée par un CRI (dans la population totale)**

Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative (p=NS) mis en évidence sur la SSP dans la population en ITT (quel que soit le niveau d'expression PD-L1).

– **Taux de réponse objective (TRO) évaluée par un CRI (dans la population PDL1≥ 1%, AMM)**

La séquence hiérarchique a été interrompue et la significativité statistique n'a pas été testée notamment sur le taux de réponse objective évaluée par le CRI en population PD-L1 ≥1%.

Analyse de suivi dans la population PDL1 \geq 1%, AMM (demandée par l'EMA, cut-off du 04/10/2021)

Lors d'une analyse descriptive actualisée avec un suivi minimum de 20 mois, les résultats de la SG étaient cohérents avec l'analyse principale. L'analyse a suggéré une médiane de SG de 15,05 mois pour nivolumab plus chimiothérapie et de 9,07 mois pour la chimiothérapie, une médiane de la SSP de 6,93 mois pour nivolumab plus chimiothérapie et de 4,44 mois pour la chimiothérapie.

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients, dans l'étude CheckMate 649, a été analysée par l'échelle visuelle analogique (VAS) du questionnaire EQ-5D-3L et par le questionnaire validé et spécifique au cancer de l'œsophage Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal (FACT-E).

Dans la mesure où l'étude a été réalisée en ouvert et que le critère d'évaluation de la qualité de vie a été exploratoire, aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur ce critère.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Étude CheckMate 648

Les données de tolérance disponibles, issues de l'étude CheckMate 648, à la date de l'extraction des données du **04/10/2021 (avec une durée minimale de suivi de 20 mois)** dans l'ensemble de la population (quel que soit le niveau d'expression de PD-L1) sont les suivantes :

- *Ensemble des événements indésirables* : la proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 99,4 % dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 99 % dans le groupe chimiothérapie.
- *Événements indésirables de grades 3-4* : la proportion de patients ayant eu au moins un EI de grade 3-4 a été de 72,9% dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 55,9% dans le groupe chimiothérapie.
- *Événements indésirables graves* : la proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) grave a été de 60% dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 42,8% dans le groupe chimiothérapie.
- *Arrêt de traitement* : la proportion de patients avec un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement a été de 41,9% dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 26,6% dans le groupe chimiothérapie.
- Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et chimiothérapie étaient principalement : les augmentations de la créatininémie (3,5% vs. 3,3%), les pneumopathies (2,9% vs. 0%), les insuffisances rénales chroniques (2,6% vs. 1,0%), les neuropathies sensorielles périphériques (2,6% vs. 2,0%) ainsi que la diminution de la clairance de la créatinine (2,3% vs. 1,3%).

A la date de l'extraction des données du 04/10/2021, 5 décès (1,3%) considérés comme étant liés au traitement ont été rapportés dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et 4 décès (1,6%) dans le groupe chimiothérapie.

Il s'agissait dans le groupe nivolumab + chimiothérapie de 2 cas de pneumopathies, 1 cas de pneumatose kystique intestinale, 1 cas de pneumonie, et 1 cas d'insuffisance rénale aiguë.

Dans le groupe chimiothérapie ont été rapporté : 1 cas de choc septique, 1 cas de septicémie, 1 cas d'insuffisance rénale aiguë et 1 cas de pneumonie. Un autre cas de décès dans le groupe chimiothérapie est rapporté comme potentiellement lié à une crise cardiaque.

Les EI d'intérêts particuliers étaient à cette date, respectivement dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et dans le groupe chimiothérapie, toutes causes confondues : les EI endocriniens (13,5% vs. 1,6%), les EI gastro-intestinaux (30,6% vs. 20,4%), les EI hépatiques (17,7% vs. 7,2%), les EI pulmonaires (7,4% vs. 2,0%), les EI rénaux (26,1% vs. 20,7%), les EI cutanés (26,8% vs. 12,5%) et les EI d'hypersensibilité/ réaction liés à la perfusion (2,9% vs. 0,3%).

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR d'OPDIVO (nivolumab) (version 26.2 du 01/04/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

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
	- Événements indésirables cutanés d'origine immunologique
	- Autre événement indésirable d'origine immunologique
	- Réaction grave à la perfusion
Risques importants potentiels	- Toxicité embryotoxique
	- Immunogénicité
	- Complications d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) après traitement par nivolumab dans le Lymphome de Hodgkin classique
Informations manquantes	- Risque de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) avec nivolumab après greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques
	- 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

Deux études pharmaco-épidémiologiques additionnelles sont incluses dans le cadre du PGR et présentées ci-après :

Études / activité (type et numéro d'étude)	Objectifs	Préoccupations de Tolérance/Efficacité adressées	Statut	Dates prévisionnelles de soumission de rapport final
CA209835 : Registre de patients ayant un lymphome de Hodgkin et qui ont reçu une GCSH après une exposition antérieure au nivolumab	Évaluer les complications liées à la greffe après une exposition au nivolumab	Évaluation en vie réelle de l'évolution de la greffe allogénique de GCSH après une exposition antérieure au nivolumab	Débutée	Soumission du rapport final : Q4 2022
CA209234 : Conditions d'utilisation, tolérance et efficacité du nivolumab en pratique courante en oncologie	Évaluer les conditions d'utilisation, de tolérance et d'efficacité du nivolumab, et la prise en charge des risques	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,	Débutée	Soumission du rapport final : Q4 2024

importants identifiés de nivolumab chez des patients atteints de cancer bronchique ou de mélanome, en pratique de routine en oncologie

éruption cutanée, et autres réactions immunologiques (uvéite, pancréatite, démyélinisation, syndrome de Guillain-Barré, syndrome myasthénique, encéphalite, myosite, myocardite, rhabdomyolyse, rejet de greffe d'organe solide et syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada) et réactions au site d'injection

7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni un nouveau « Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) » de nivolumab couvrant la période du 04/07/2020 au 03/07/2021 (11^{ème} PBRER).

Durant cette période, 4 nouveaux signaux ont été ouverts dont 3 signaux ont été évalués (la fasciite à éosinophiles, les cystites immuno-médiées/non-infectieuses, et la cholangite sclérosante). Le signal de sclérodermie et événements de type sclérodermie n'a pas été validé et donc non évalué sur la base des informations disponibles. Les 3 nouveaux signaux précités ont été analysés et clos pendant la période de référence et ces EI continueront de faire l'objet d'une surveillance de routine.

Pour les cystites immuno-médiées/non-infectieuses, le comité de pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments (PRAC), a demandé au laboratoire de rajouter les cystites immunomédiées dans le RCP et la notice d'OPDIVO.

Dans son rapport du 10 février 2022 (approuvé le 25 avril 2022 par la Commission Européenne), le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque du nivolumab demeure inchangé dans les indications approuvées.

7.4 Résumé & discussion

La présente demande d'extension d'indication dans le traitement en première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, sur les résultats de l'étude CheckMate 648.

Cette étude de phase III de supériorité, randomisée, en ouvert, a comparé l'efficacité et la tolérance du nivolumab en association à une chimiothérapie (à base de fluoropyrimidine et de sels de platine) versus cette même chimiothérapie seule, chez 645 patients adultes en 1^{ère} ligne de traitement atteints d'un CEO avancé non résecable, récurrent ou métastatique.

Au total, 970 patients ont été randomisés dans l'étude Checkmate 648 selon les trois groupes suivants : n=321 patients dans le groupe nivolumab + chimiothérapie, n=325 patients dans le groupe nivolumab + ipilimumab et n=324 dans le groupe chimiothérapie seule.

Dans cette étude, les patients étaient inclus indépendamment de l'expression PD-L1 des tumeurs.

L'analyse statistique principale portait sur les patients dont les cellules tumorales exprimaient PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ ⁹, sous-groupe de 473 patients (49%) correspondant à la population d'AMM, dont 158 patients dans le groupe nivolumab + chimiothérapie, 158 patients dans le groupe nivolumab + ipilimumab et 157 patients dans le groupe chimiothérapie seule.

Les critères principaux de jugement étaient la SSP (évaluée par le CRI) et la SG chez les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 $\geq 1\%$. Les critères d'évaluation secondaires selon les tests hiérarchiques pré-spécifiés comprenaient la SG, la SSP (évaluée par le CRI) dans la population

⁹ L'expression de PD-L1 des cellules tumorales était déterminée en utilisant le test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

totale et le TRO (évalué par le CRI) dans la population totale ou avec expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 %.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient globalement similaires entre les groupes de traitement. L'âge médian était de 63 ans (de 26 à 85 ans) dont 8,2 % étaient âgés de plus de 75 ans. La majorité des patients était de sexe masculin (81,8 %), d'origine asiatique (73,1%), et 23,3 % étaient de type caucasien. Les patients avaient presque exclusivement une confirmation histologique de carcinome épidermoïde de l'œsophage (98,9 %). Les patients étaient globalement en bon état général avec un statut de performance ECOG initial de 0 (45,2 %) ou 1 (54,8 %).

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Au final, lors de l'analyse principale du 18 janvier 2021, le nivolumab en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine versus la chimiothérapie seule a démontré dans la population de l'AMM (sous-groupe de patients ayant une expression tumorale de PD-L1 ≥ 1 %, 49% des patients de l'étude) une supériorité sur deux critères de jugement principaux (survie sans progression et survie globale) :

- **La médiane de survie globale** a été de 15,4 mois (IC95% [11,93, 19,52]) mois dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 9,1 mois (IC95% [7,69, 9,95]) mois dans le groupe chimiothérapie, soit un **gain absolu de + 6,3 mois** en faveur du groupe nivolumab + chimiothérapie (HR=0,54, IC99,5% [0,37 ; 0,80] ; $p < 0,0001$).
- **La médiane de survie sans progression** a été de 6,9 mois (IC95% [5,68 ; 8,34]) dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 4,4 mois (IC95% [2,89 ; 5,82]) mois dans le groupe chimiothérapie, **soit un gain absolu de + 2,5 mois** en faveur du groupe nivolumab + chimiothérapie (HR=0,65, IC98,5% [0,46 ; 0,92] ; $p = 0,0023$).

En revanche, la supériorité entre les deux groupes sur le taux de réponse objective, qui était un critère secondaire contrôlé par la stratégie de multiplicité des tests, n'a pas été démontrée du fait de l'interruption de la séquence hiérarchique.

→ Tolérance

Dans l'analyse avec le plus long suivi (cut-off du 04/10/2021) dans l'ensemble de la population (quel que soit le niveau d'expression de PD-L1), la proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) a été de 99,4 % dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 99 % dans le groupe chimiothérapie.

La proportion de patients ayant un EI de grades 3-4 a été plus élevée dans le groupe nivolumab + chimiothérapie que dans le groupe chimiothérapie (72,9% vs. 55,9%) respectivement.

De même, la proportion de patients ayant présentés au moins un événement indésirable (EI) grave a été plus élevée dans le groupe nivolumab + chimiothérapie que dans le groupe chimiothérapie (60% vs. 42,8%).

Enfin la proportion de patients avec un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement a été de 41,9% dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 26,6% dans le groupe chimiothérapie.

Au total, 5 décès considérés liés à la toxicité du traitement ont été rapportés dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et 4 décès dans le groupe chimiothérapie.

→ Discussion

Lors de l'analyse principale avec un minimum de suivi de 13,1 mois, l'étude a démontré une amélioration significative de la survie globale et de la survie sans progression chez les patients présentant une expression tumorale de PD-L1 \geq 1% (49% des patients de l'étude).

Néanmoins la portée des résultats est limitée par les points suivants :

- l'étude a été réalisée en ouvert. Un biais d'évaluation sur le recueil de données subjectives est possible (qualité de vie notamment). Néanmoins, il est à noter que les résultats sur la survie sans progression ont été évalués par un comité de revue indépendant (CRI).
- l'exclusion à ce stade de la maladie des patients ayant un score de performance initial ECOG \geq 2, ceux avec métastases cérébrales symptomatiques ou nécessitant un traitement, ainsi que la proportion de patients d'origine asiatique (environ 70%) sont susceptibles de limiter la transposabilité de ces résultats.
- les résultats du sous-groupe de patients avec une expression tumorale TPS PD-L1 $<$ 1% (n=497 (51%), exclus de l'indication AMM) sont issus d'une analyse en sous-groupe exploratoire et il n'est pas possible de quantifier de façon formelle l'apport de l'association nivolumab + chimiothérapie dans ce sous-groupe de patients.
- dans le groupe avec ajout du nivolumab à la chimiothérapie, par rapport à cette même chimiothérapie administrée seule, un surcroît de toxicité est rapporté avec la survenue notamment d'événements indésirables d'origine immunologique. La proportion de patients ayant des EI de grades 3-4 est plus élevée dans le groupe chimiothérapie + nivolumab par rapport à la chimiothérapie seule (72,9% vs. 55,9%), ainsi que pour les EIG (60% vs. 42,8%) et les EI ayant entraîné un arrêt de traitement (41,9% vs. 26,6%).
- au regard notamment du caractère ouvert de l'étude, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats exploratoires de la qualité de vie.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire d'OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie (fluorouracile + cisplatine) sur la morbi-mortalité par rapport à la chimiothérapie seule. Aucun impact supplémentaire sur la qualité de vie n'a été en revanche démontré à ce jour.

En conséquence, OPDIVO (nivolumab) apporte une réponse partielle supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

7.5 Programme d'études

7.5.1 Etudes cliniques interventionnelles

Sans objet.

7.5.2 Etude en vie réelle

FREGAT est une base de données clinico-biologique nationale française des cancers œso-gastriques. Son objectif principal est d'identifier les facteurs cliniques, biologiques, et tumoraux liés à la résistance aux traitements antitumoraux chez les patients traités notamment pour un cancer de l'œsophage, de stade I à IV.

8. Place dans la stratégie thérapeutique

Chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage ou un adénocarcinome, localement avancé non résécable (et contre-indication à la radiothérapie) ou au stade métastatique, le recours à un traitement systémique (chimiothérapie palliative) est le traitement de référence. Les principaux médicaments de chimiothérapie utilisés sont une fluoropyrimidine associée à un dérivé du platine^{2,3}. D'autres protocoles tel que FOLFOX associant fluorouracile-oxaliplatine-acide folinique sont parfois utilisés comme option de traitement.

En cas de tumeur surexprimant HER2 (environ 20% des cas), une thérapie ciblée par anti HER2 (trastuzumab) est associée à une bichimiothérapie à base de cisplatine et de 5-Fluorouracile (5-FU) ou de capécitabine.

A ce stade de la maladie (non résécable, avancé ou métastatique), la médiane de survie globale est de moins d'un an avec les chimiothérapies à base de sels de platine et de fluoropyrimidines^{4,5}.

Récemment (2021), la Commission de la Transparence a rendu un avis favorable au remboursement de KEYTRUDA⁶ (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un **cancer de l'œsophage** ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif uniquement de type I (classification Siewert), localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment **PD-L1 avec un CPS ≥ 10** sur la base des résultats de l'étude KEYNOTE 590 (incluant environ 70% des patients avec un cancer épidermoïde).

Place d'OPDIVO (nivolumab) dans la stratégie thérapeutique :

OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine est une option de traitement en 1ère ligne dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$. Faute de données comparatives, sa place dans la stratégie thérapeutique vis-à-vis de KEYTRUDA (pembrolizumab) ne peut être déterminée.

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

- Le cancer de l'œsophage est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- La spécialité OPDIVO (nivolumab) est un médicament à visée curative.
- Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. comparateurs cliniquement pertinents).
- OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine est un traitement en 1ère ligne dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié, avec une démonstration de l'amélioration de la survie sans progression et de la survie globale, d'OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine par rapport à une chimiothérapie seule, chez les patients dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$,
- de l'absence de données permettant de tirer des conclusions formelles sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie,

OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie n'est pas susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire en termes de santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OPDIVO (nivolumab) dans le cadre de l'association à une chimiothérapie est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « OPDIVO est indiqué en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ » et aux posologies de l'AMM.

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

de la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, ouverte, de la supériorité d'OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine par rapport à la chimiothérapie seule chez les patients dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ en termes de :

- survie globale, avec une médiane de survie globale de 15,4 mois dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 9,1 mois dans le groupe chimiothérapie, soit un gain absolu de 6,3 mois en faveur du groupe nivolumab + chimiothérapie (HR=0,54, IC99,5% [0,37 ; 0,80] ; $p < 0,0001$).
- survie sans progression, avec une médiane de survie sans progression de 6,9 mois dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 4,4 mois dans le groupe chimiothérapie, soit un gain absolu de 2,5 mois en faveur du groupe nivolumab + chimiothérapie (HR=0,65, IC98,5% [0,46 ; 0,92] ; $p = 0,0023$).

et ce malgré :

- un surcroît de toxicité rapporté avec notamment la survenue d'événements indésirables (EI) d'origine immunologique. La proportion de patients ayant des EI de grades 3-4 est plus élevée dans le groupe chimiothérapie + nivolumab par rapport à la chimiothérapie seule (72,9% vs. 55,9%), ainsi que pour les EI graves (60% vs. 42,8%) et les EI ayant entraîné un arrêt de traitement (41,9% vs. 26,6%).
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie

la Commission de la Transparence considère qu'OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sels de platine apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la chimiothérapie seule, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$.

9.3 Population cible

La population cible d'OPDIVO (nivolumab) dans cette extension d'indication est représentée par l'ensemble des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$.

Selon les données de l'INCa, 5 445 nouveaux cas de cancer de l'œsophage ont été diagnostiqués en 2018 dont 3 224 nouveaux cas de carcinome épidermoïde de l'œsophage¹⁰.

En l'absence de données épidémiologiques récentes en France, une estimation a été effectuée d'après les données rétrospectives issues de la base de données américaine Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). Cette base rapporte qu'environ 29% des patients avec un cancer de l'œsophage épidermoïde sont diagnostiqués à un stade localisé I-IIa (soit 935 patients), 39% à un stade localement avancé IIb-III (soit 1 257 patients) et 32% à un stade métastatique IV (soit 1 032 patients) ;

Il est estimé que tous les patients diagnostiqués à un stade localisé présentent des cancers résecables et qu'environ 26% de ces patients auront une récurrence à distance de leur maladie, soit 243 patients qui évolueront vers un stade métastatique¹¹.

Parmi les patients diagnostiqués à un stade localement avancé, 46% ne seront pas éligibles à une résection tumorale, soit 578 patients. Chez les patients éligibles à une résection tumorale, 44% auront une récurrence à distance de leur maladie, soit 299 patients¹².

Ainsi le nombre de patients atteints d'un cancer épidermoïde de l'œsophage localement avancés non résecables ou métastatiques représenterait 2 152 patients par an (243 + 578 + 299 + 1 032).

Il a été estimé que 95%¹³ des patients souffrant d'un cancer de l'œsophage épidermoïde métastatique reçoivent une chimiothérapie en 1ère ligne de traitement, soit 2 044 patients.

Enfin, d'après les données disponibles issues de l'étude CheckMate 648, les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ chez 49% des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique.

La population cible d'OPDIVO (nivolumab) dans l'indication évaluée est donc estimée à environ 1 000 patients par an.

¹⁰ INCa. Cariou M, Robaszekiewicz M, Bouvier A-M, Bouvier V, Lecoffre C, Lafay L et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 – Œsophage. Septembre 2020.

¹¹ Mariette Christophe, Laetitia Dahan, Françoise Mornex, et al. Surgery Alone Versus Chemoradiotherapy Followed by Surgery for Stage I and II Esophageal Cancer: Final Analysis of Randomized Controlled Phase III Trial FFCD 9901. Journal of Clinical Oncology. 2014 ;10 ;32 (23) : 2416-22.

¹² Shapiro, Joel, J Jan B Van Lanschot, Maarten CCM Hulshof, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial, The Lancet Oncology. 2015 ; 16 (9) : 1090-98.

¹³ D'après une étude conduite par Bristol Myers Squibb

10. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 22/05/2022 Date d'examen et d'adoption : 12 octobre 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion <ul style="list-style-type: none">– Boîte de 1 Flacon de 4 ml (CIP : 34009 550 057 9 7)– Boîte de 1 Flacon de 10 ml (CIP : 34009 550 058 0 3)– Boîte de 1 Flacon de 12 ml (CIP : 34008 550 855 2 2)– Boîte de 1 Flacon de 24 ml (CIP : 34009 550 555 7 0)
Demandeur	BRISTOL-MYERS SQUIBB
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>19/06/2015 (procédure centralisée) AMM initiale : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).</p> <p>28/10/2015 - extension d'indication (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non-à-petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.</p> <p>04/04/2016 (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur ; en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.</p> <p>11/05/2016 (EI) : en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).</p> <p>21/11/2016 (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.</p> <p>28/04/2017 (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.</p> <p>02/06/2017 (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résecable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.</p> <p>30/07/2018 (EI) : en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.</p> <p>11/01/2019 (EI) : en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable.</p> <p>05/11/2020 (EI) : en association à l'ipilimumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.</p> <p>20/11/2020 (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) avancé non résecable, récurrent ou métastatique,</p>

	<p>après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.</p> <p>13/04/2021 (EI) : en association au cabozantinib, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.</p> <p>01/06/2021 (EI) : en association à l'ipilimumab dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de mésothéliome pleural malin non résécable.</p> <p>24/06/2021 (EI) : en association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.</p> <p>28/07/2021 (EI) : en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique et qui présentent une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure.</p> <p>19/10/2021 (EI) : en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (Combined Positive Score : CPS) ≥ 5.</p> <p>01/04/2022 (EI) : en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle (CUIM) à haut risque de récurrence après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$.</p> <p>01/04/2022 (EI) : en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$.</p> <p>01/04/2022 (EI) : en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$.</p> <p>Engagement dans le cadre de l'AMM : l'AMM est associée à un PGR européen.</p>
<p>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</p>	<p>Liste I</p> <p>Médicament en réserve hospitalière (RH)</p> <p>Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS)</p> <p>Spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p>
<p>Code ATC</p>	<p>L01FF01 Nivolumab</p>

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

12. Annexe

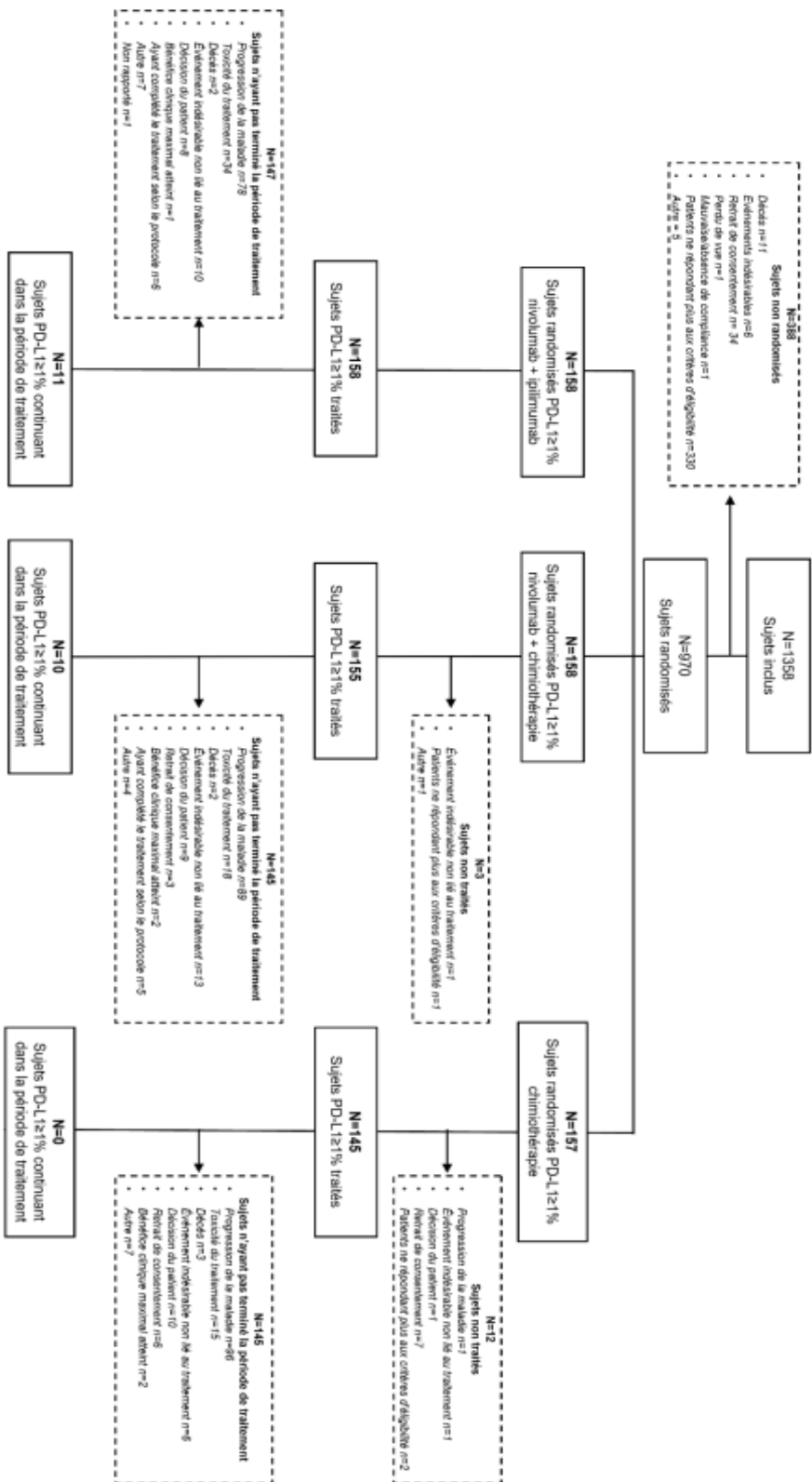


Figure 3 Flow-chart de l'étude 648