

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

nivolumab

OPDIVO 10 mg/ml,

solution à diluer pour perfusion

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 18 octobre 2023

- Cancer du poumon
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

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

Place dans la stratégie thérapeutique	→ Dans le périmètre du remboursement : La spécialité OPDIVO (nivolumab), associée à la chimiothérapie à base de sels de platine, est une alternative de 1^{ère} intention dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue. → Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement : Compte-tenu de l'absence de données dans cette population, la spécialité OPDIVO (nivolumab) n'a pas de place dans telle situation.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue. INSUFFISANT dans les autres situations pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Un progrès thérapeutique par rapport aux chimiothérapies à base de sels de platine. Compte-tenu : – de la démonstration d’une supériorité du nivolumab en association avec une bichimiothérapie par rapport à une bichimiothérapie seule sur deux co-critères de jugements principaux : le taux de réponse pathologique complète (OR=13,94, IC_{99%} [3,49 ; 55,75] ; p<0,0001 ; pourcentage de pCR : 24,0% vs 2,2%) et la survie sans événement (HR=0,63, IC_{97,38%} [0,43 ; 0,91] ; p=0,0052 ; médiane de SSE : 31,6 mois vs 20,8 mois) dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert ; – de résultats en survie sans événement suggérant une hétérogénéité de l’effet traitement selon le niveau de PD-L1 (test d’interaction : p=0,031), en faveur du sous-groupe de patients dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 ≥ 1% ; – du profil de tolérance qui semble équivalent à celui observé avec la bichimiothérapie à base de sels de platine, malgré un surcroît d’EI d’origine immunologique ; et malgré : – l’absence de démonstration à ce jour d’un gain en survie globale ; – l’absence de conclusion formelle des analyses en sous-groupes, compte tenu de la multiplicité des tests et de l’absence de méthode de contrôle du risque alpha ; – l’absence de conclusion formelle sur la qualité de vie (critère exploratoire) ; la Commission considère que OPDIVO (nivolumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport aux chimiothérapies à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d’un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 % et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l’EGFR connue, ni de translocation ALK connue.
Population cible	La population cible est estimée à environ 4 680 patients.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude CheckMate 816	8
3.3 Profil de tolérance	15
3.3.1 Etude Checkmate 816	15
3.3.2 Données issues du PBRER	16
3.4 Modification du parcours de soins	17
3.5 Programme d'études	17
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	18
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	18
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	19
5.3 Service Médical Rendu	19
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	20
5.5 Population cible	21
5.6 Autres recommandations de la Commission	21

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Octobre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
DCI (code ATC) Présentations concernées*	nivolumab (L01FF01) OPDIVO 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 550 057 9 7) – 1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 550 058 0 3) – 1 flacon en verre de 12 ml (CIP : 34009 550 855 2 2) – 1 flacon en verre de 24 ml (CIP : 34009 550 555 7 0)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	BRISTOL-MYERS SQUIBB
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « OPDIVO est indiqué en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ »
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 19/06/2015 Date des rectificatifs et teneur : – Extension d'indication le 26/06/2023 : « OPDIVO est indiqué en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$. »
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : Spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Statut particulier – Accès précoce post-AMM octroyé le 7 septembre 2023 dans l'indication : « en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue ».
Posologie dans l'indication évaluée	« Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer. [...] OPDIVO en association à une chimiothérapie <i>Traitement néoadjuvant du cancer bronchique non à petites cellules</i> La dose recommandée est de 360 mg de nivolumab administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine administrée toutes les 3 semaines pour 3 cycles (voir rubrique 5.1 du RCP). »

Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur anti-PD-1 (immunothérapie)
Mécanisme d'action	Anticorps monoclonal humain (HuMAb) de type immunoglobuline G4 (IgG4), qui se lie au récepteur PD-1 (programmed death-1) et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe, la spécialité OPDIVO (nivolumab) est en cours d'évaluation dans cette indication en Allemagne, Belgique, Espagne, Italie, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni. Aux Etats-Unis, la FDA a octroyé une AMM le 4 mars 2022 à la spécialité OPDIVO (nivolumab) dans l'indication : « <i>Opdivo in combination with platinum-doublet chemotherapy every three weeks for three cycles for adult patients with resectable (tumors ≥ 4 cm or node positive) NSCLC in the neoadjuvant setting.</i> » Cette indication est plus large que l'indication de l'AMM européenne.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 18 octobre 2023. – Contributions de parties prenantes : Oui (Association Patients en Réseau – PeR) – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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

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

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

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

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

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

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

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

Épidémiologie

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

2.2 Prise en charge actuelle

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

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

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

➔ Traitements médicamenteux

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

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

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

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

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

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

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

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude CheckMate 816

Objectif et schéma de l'étude

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

Principaux critères d'inclusion

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

Principaux critères d'exclusion

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

Traitements reçus

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

- **Nivolumab + ipilimumab** : nivolumab 3 mg/kg IV sur 30 minutes toutes les 2 semaines pour un maximum de 3 doses (c'est-à-dire 6 semaines de traitement ; chaque cycle est de 14 jours). Pour le cycle 1 uniquement, le nivolumab a été suivi d'une dose unique d'ipilimumab de 1 mg/kg IV sur 30 minutes. **À la suite de l'amendement 3 de l'étude (21/09/2018), l'inclusion dans ce groupe a été arrêtée.**
- **Bichimiothérapie à base de sels de platine**, au choix de l'investigateur, aux posologies des AMM :
 - **Vinorelbine/cisplatine** :
25-30 mg/m² aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 3 semaines de vinorelbine
75 mg/m² au jour 1 de chaque cycle de 3 semaines de cisplatine, immédiatement après la vinorelbine ;
 - **Docetaxel/cisplatine** :
60-75 mg/m² au jour 1 de chaque cycle de 3 semaines de docetaxel
75 mg/m² au jour 1 de chaque cycle de 3 semaines de cisplatine, immédiatement après la docetaxel ;
 - **Gemcitabine/cisplatine** (en cas de CBNPC épidermoïde) :
1 000-1 250 mg/m² aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 3 semaines de gemcitabine ;
75 mg/m² au jour 1 de chaque cycle de 3 semaines de cisplatine, immédiatement après la gemcitabine ;
 - **Pemetrexed/cisplatine** (en cas de CBNPC non épidermoïde) :
500 mg/m² au jour 1 de chaque cycle de 3 semaines de pemetrexed ;
75 mg/m² au jour 1 de chaque cycle de 3 semaines de cisplatine, immédiatement après le pemetrexed ;
 - **Paclitaxel/carboplatine** :
175-200 mg/m² au jour 1 de chaque cycle de 3 semaines de paclitaxel ;
AUC 5-6 au jour 1 de chaque cycle de 3 semaines, immédiatement après le paclitaxel.
- **Nivolumab + bichimiothérapie à base de platine, au choix de l'investigateur** : nivolumab 360 mg administré en perfusion IV de 30 minutes, toutes les trois semaines, en association à la chimiothérapie à base de sels de platine (*posologie de l'AMM*). Le protocole de bichimiothérapie à base de sels de platine, au choix de l'investigateur, est notamment défini selon l'histologie de la tumeur :
 - gemcitabine/cisplatine (en cas de CBNPC épidermoïde) ;
 - pemetrexed/cisplatine (en cas de CBNPC non épidermoïde) ;
 - paclitaxel/carboplatine.

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

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

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

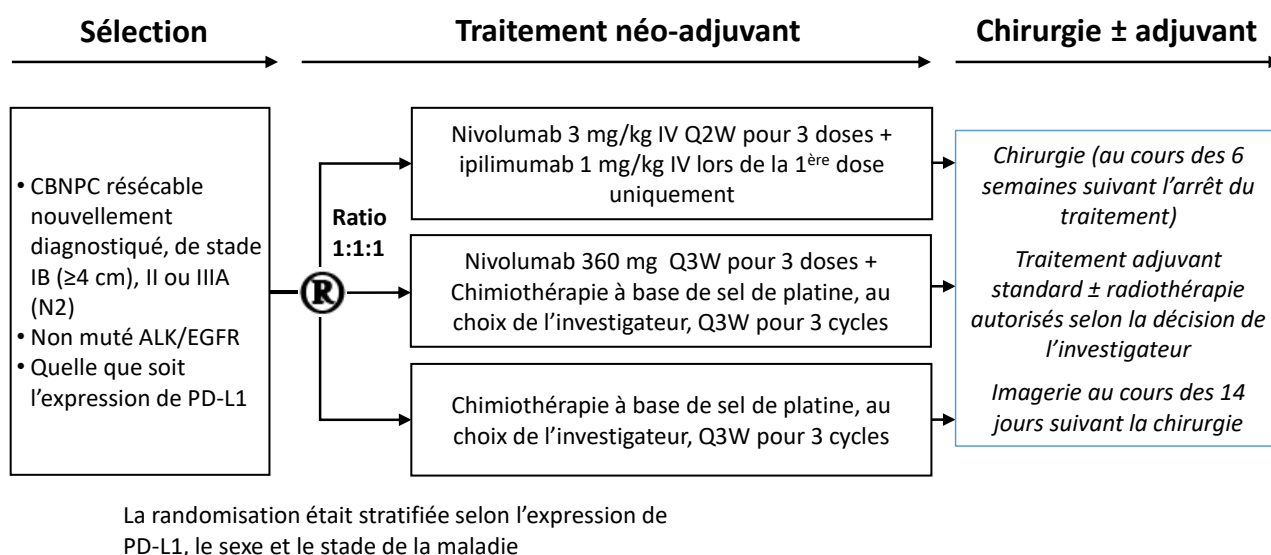


Figure 1. Schéma de l'étude CheckMate 816
Q3W : Toutes les 3 semaines ; Q2W : Toutes les 2 semaines

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

Critères de jugement

Les critères de jugement principaux ont été :

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

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

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

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

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

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

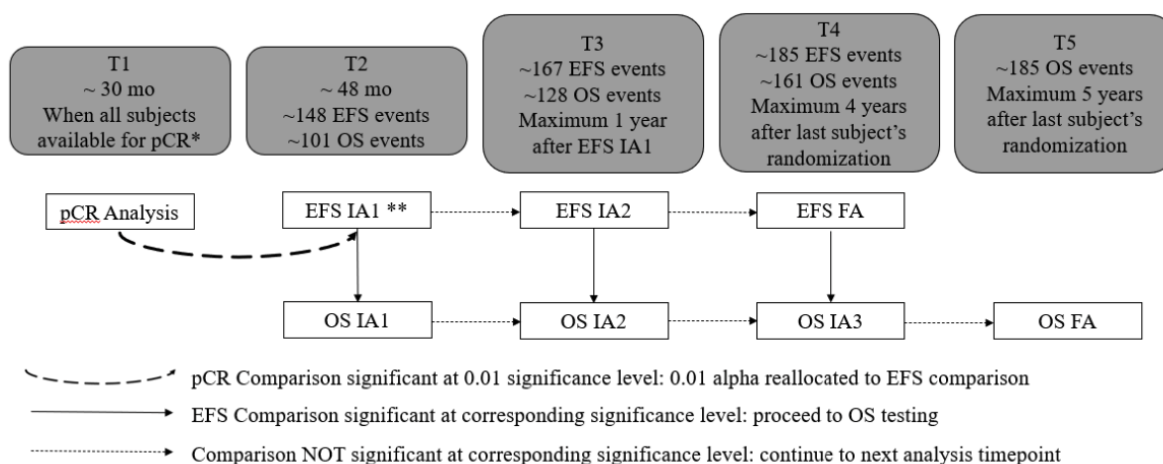
Plan d'analyse

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

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

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

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



EFS and OS tested using each their own O'Brien-Fleming alpha spending function

* Analysis occurred based on 16-Sep-2020 database lock

** Analysis occurred based on 20-Oct-2021 database lock

Population de l'étude

Un total de 505 patients a été randomisé avec :

- 179 dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie (dont 176 patients traités) ;
- 179 dans le groupe bichimiothérapie (dont 176 patients traités) ;
- 113 dans le groupe nivolumab + ipilimumab. *L'inclusion a été arrêtée à la suite de l'amendement 3 au protocole.*

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

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

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

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

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

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

Résultats sur les co-critères de jugement principaux

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

Conformément au plan d'analyse statistique, l'analyse unique de la pCR a été réalisée après la randomisation d'environ 350 patients ayant eu la possibilité d'être opérés : 179 patients dans chaque bras.

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

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

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

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

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

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

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

Conformément au plan d'analyse statistique, la première analyse intermédiaire a été réalisée après l'observation de 151 événements de survie sans événement (148 événements prévus).

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

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

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

L'analyse en sous-groupe en fonction du statut PD-L1 suggère une hétérogénéité de l'effet traitement selon le niveau d'expression de PD-L1 (test d'interaction : $p = 0,031$) :

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

NA)) dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et était de 18,40 mois (IC_{95%} [13,86 ; 26,22]) dans le groupe bichimiothérapie.

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

Conformément au plan d'analyse statistique, la deuxième analyse intermédiaire a eu lieu 1 an après la première analyse intermédiaire.

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

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

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

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

Conformément au plan d'analyse statistique, la première analyse intermédiaire de la SG a été réalisée lors de la première analyse intermédiaire de la SSE.

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

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

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

Conformément au plan d'analyse statistique, la deuxième analyse intermédiaire a eu lieu 1 an après la première analyse intermédiaire.

Avec un suivi supplémentaire de 12 mois, aucune différence en termes de survie globale n'a été mise en évidence lors de cette 2^{ème} analyse intermédiaire de la SG : HR_{stratifié}=0,62, IC_{99,34%} [0,36 ; 1,05]). A cette date, la médiane de survie globale n'était pas atteinte dans aucun des 2 groupes de traitement.

L'analyse en sous-groupe en fonction du statut PD-L1 suggère des résultats hétérogènes selon le niveau d'expression de PD-L1 et est décrite uniquement à titre exploratoire :

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

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude CheckMate 816 à l'aide du questionnaire EQ-5D-3L. Compte tenu de l'absence de méthode de contrôle du risque alpha et du schéma en ouvert

de l'étude CheckMate 816, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces analyses considérées comme exploratoires, et par conséquent, ne seront pas présentées.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Etude Checkmate 816

Au total, les patients inclus dans la population de tolérance (patients ayant reçu les traitements de l'étude ; n = 176 dans les deux groupes) ont été suivis au cours de l'étude pendant un délai médian 29,5 mois (minimum : 21 mois).

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

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

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

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

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

fréquemment signalés étaient la neutropénie fébrile (3 %), la pneumonie (2 %), la neutropénie et la diarrhée (1 % chacun).

La proportion des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement a été de 10 % dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et de 11 % dans le groupe bichimiothérapie.

Au total, 35 décès sont survenus dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et 59 décès dans le groupe bichimiothérapie. La majorité des décès ont été attribués par l'investigateur (étude en ouvert) à la progression de la maladie : 24 décès (13,6 %) dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et 45 décès (25,6 %) dans le groupe bichimiothérapie.

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

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

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

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

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

3.3.2 Données issues du PBRER

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

Risques importants identifiés	Événements indésirables d'origine immunologique (incluant pneumopathie inflammatoire, colite, hépatite, néphrite et dysfonction rénale, endocrinopathie, événements indésirables cutanés et autre événement d'origine immunologique) Réaction grave à la perfusion
Risques importants potentiels	Toxicité embryo-fœtale Immunogénicité Complications d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) après traitement par nivolumab dans le Lymphome de Hodgkin classique

	Risque de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) avec nivolumab après greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques
Informations manquantes	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

3.4 Modification du parcours de soins

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

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

3.5 Programme d'études

Adulte

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

4. Discussion

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

- sur la réponse pathologique complète [pCR] (co-critère de jugement principal) : OR=13,94, IC_{99%} [3,49 ; 55,75] ; $p < 0,0001$. Le pourcentage de pCR a été de 24,0 % (43/179 ; IC_{95%} [18,0 ; 31,0]) dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et 2,2% (4/179 ; IC_{95%} [0,6 ; 5,6]) dans le groupe bichimiothérapie.
- sur la survie sans événement (co-critère de jugement principal) : HR=0,63, IC_{97,38%} [0,43 ; 0,91] ; $p=0,0052$ avec une médiane de SSE de 31,6 mois (IC_{95%} [30,16 ; NA]) dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie vs 20,8 mois (IC_{95%} [14,03 ; 26,71]) dans le groupe bichimiothérapie, soit une différence absolue de 10,8 mois.

Le périmètre de l'AMM a cependant été restreint par l'EMA, aux seuls patients ayant un PD-L1 $\geq 1\%$ (89 patients dans le groupe nivolumab + bichimiothérapie et 89 patients dans le groupe bichimiothérapie), sur la base d'analyse en sous-groupes. L'analyse en sous-groupe de la SSE en fonction du statut PD-L1 suggère une hétérogénéité de l'effet traitement selon le niveau d'expression de PD-L1 (test d'interaction : $p = 0,031$) : HR=0,41 ; IC_{95%} [0,24 ; 0,70] chez les patients dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ vs HR= 0,85 ; IC_{95%} [0,54 ; 1,32] chez les patients dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 $< 1\%$, lors de la 1^{ère} analyse intermédiaire de la SSE et de la SG (extraction de base du 20/10/2021).

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

- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale sur la 2^{ème} analyse intermédiaire, en population ITT ;
- plusieurs analyses en sous-groupes étaient planifiées a priori, dont celles du sous-groupe des patients PD-L1 $\geq 1\%$ (n=89 patients dans chaque groupe, soit 49,7% de l'effectif retenu pour cette étude). Un test d'interaction significatif pour la survie sans événement suggère une hétérogénéité de l'effet traitement selon le niveau d'expression PD-L1. Cependant, compte tenu de la multiplicité des tests et de l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces analyses en sous-groupes ;
- compte tenu de l'exclusion des patients avec une mutation EGFR ou une translocation ALK de l'étude CheckMate 816, la transposabilité des résultats de cette étude n'est pas assurée à ces patients malgré une indication d'AMM non limitante ;
- du profil de tolérance qui semble équivalent à celui observé avec la bichimiothérapie à base de sels de platine, avec un surcroît d'EI d'origine immunologique (connu pour le nivolumab et notifié dans le PGR) ;
- au regard notamment du caractère ouvert de l'étude, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats exploratoires de la qualité de vie.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu un impact supplémentaire de OPDIVO (nivolumab) sur la morbi-mortalité. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

➔ Dans le périmètre du remboursement :

La spécialité OPDIVO (nivolumab), associée à la chimiothérapie à base de sels de platine, est une alternative de 1^{ère} intention dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue.

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

Compte-tenu de l'absence de données dans cette population, la spécialité OPDIVO (nivolumab) n'a pas de place dans telle situation.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les chimiothérapies à base de sels de platine.

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

5.3 Service Médical Rendu

- Le cancer bronchique non à petites cellules est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
 - Il s'agit d'un médicament à visée curative.
 - Le rapport efficacité/effets indésirables est important chez les patients adultes atteints d'un CBNPC résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 % et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue.
 - Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention au regard des thérapies disponibles (Cf 5.1), chez les patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil ≥ 1 % et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue.
- Cette spécialité n'a pas de place dans les autres situations de l'indication AMM faute de données cliniques.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du cancer bronchique non à petites cellules,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin médical identifié,
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- de l'absence de donnée permettant d'évaluer un éventuel impact supplémentaire sur l'organisation des soins,

OPDIVO (nivolumab) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OPDIVO (nivolumab) est :

- **important, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1**

au seuil $\geq 1\%$ et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue ;

- insuffisant dans les autres situations pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

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

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

→ Dans le périmètre du remboursement

Compte-tenu :

- de la démonstration d'une supériorité du nivolumab en association avec une bichimiothérapie par rapport à une bichimiothérapie seule sur deux co-critères de jugements principaux : le taux de réponse pathologique complète (OR=13,94, IC_{99%} [3,49 ; 55,75] ; $p < 0,0001$; pourcentage de pCR : 24,0% vs 2,2%) et la survie sans événement (HR=0,63, IC_{97,38%} [0,43 ; 0,91] ; $p = 0,0052$; médiane de SSE : 31,6 mois vs 20,8 mois) dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert ;
- de résultats en survie sans événement suggérant des résultats hétérogènes selon le niveau de PD-L1 (test d'interaction : $p = 0,031$), en faveur du sous-groupe de patients dont les tumeurs ont une expression de PD-L1 $\geq 1\%$;
- du profil de tolérance qui semble équivalent à celui observé avec la bichimiothérapie à base de sels de platine, malgré un surcroît d'EI d'origine immunologique ;

et malgré :

- l'absence de démonstration à ce jour d'un gain en survie globale ;
- l'absence de conclusion formelle des analyses en sous-groupes, compte tenu de la multiplicité des tests et de l'absence de méthode de contrôle du risque alpha ;
- l'absence de conclusion formelle sur la qualité de vie (critère exploratoire) ;

la Commission considère que OPDIVO (nivolumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport aux chimiothérapies à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue.

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement

Sans objet.

5.5 Population cible

→ Dans le périmètre du remboursement

La population cible de la spécialité OPDIVO (nivolumab) correspond aux patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) résécable à haut risque de récurrence, dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$.

En France, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon a été estimé, en 2018, à 46 363. Les CBNPC représentent 85% des types histologiques de cancer du poumon, soit 39 409 patients.

Selon l'étude KBP-2010-CPHG⁹, 22% des patients atteints d'un CBNPC étaient diagnostiqués au stade II-IIIa, soit 8 670 patients.

Selon les données de l'étude d'Aggarwal et al. de 2016¹⁰, et de l'étude de Guldhammer Skov et al. de 2020¹¹, on peut estimer une prévalence de tumeurs exprimant PD-L1 $\geq 1\%$ d'environ 65%. En supposant cette proportion identique dans le CBNPC résécable à haut risque de récurrence, cela correspond à 5 636 patients.

En 2018, selon les données de l'Institut National du Cancer, la mutation EGFR ou la translocation ALK ont été retrouvées chez respectivement 15% et 2% des patients. Les patients ne présentant pas de mutation EGFR ou ALK représentent donc 83% des patients atteints de cancer du poumon¹². En supposant que cette proportion soit identique dans le CBNPC métastatique, cela correspond à 4 678 patients.

La population cible est estimée à environ 4 680 patients.

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement

Sans objet.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

⁹ Locher C, et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. Lung Cancer. Volume 81, Issue 1, July 2013, Pages 32-38

¹⁰ C. Aggarwal, D. Rodriguez Abreu, E. Felip et al. 1060P - Prevalence of PD-L1 expression in patients with non-small cell lung cancer screened for enrollment in KEYNOTE-001, -010, and -024. Annals of Oncology, Volume 27, Supplement 6, 2016

¹¹ Skov BG, Rørvig SB, Jensen THL, Skov T. The prevalence of programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in non-small cell lung cancer in an unselected, consecutive population. Mod Pathol. 2020 Jan;33(1):109-117.