

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

toripalimab

LOQTORZI 240 mg,

solution à diluer pour perfusion

Inscription : primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 1er avril 2026

- Cancer du nasopharynx
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'indication « en association au cisplatine et à la gemcitabine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome du nasopharynx métastatique ou récidivant, non éligible à un traitement par chirurgie ou par radiothérapie ».

Place dans la stratégie thérapeutique	LOQTORZI (toripalimab), en association à une chimiothérapie combinée à base de gemcitabine et cisplatine puis en monothérapie est un traitement de première ligne chez les patients adultes atteints d'un cancer du nasopharynx métastatique ou récidivant non éligible à un traitement par chirurgie ou par radiothérapie. LOQTORZI (toripalimab), en association à une chimiothérapie combinée à base de gemcitabine et cisplatine puis en traitement de maintenance en monothérapie a montré sa supériorité dans une étude de phase III randomisé en termes de survie sans progression et de survie globale par rapport à l'association gemcitabine - cisplatine seule chez des patients adultes atteints d'un cancer du nasopharynx métastatique ou récidivant non éligible à un traitement par chirurgie ou par radiothérapie en première ligne de traitement.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT « en association au cisplatine et à la gemcitabine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome du nasopharynx métastatique ou récidivant, non éligible à un traitement par chirurgie ou par radiothérapie ».
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 à l'association gemcitabine + cisplatine. Compte tenu : – de la démonstration d'une supériorité de LOQTORZI (toripalimab) en association à la gemcitabine + cisplatine puis en traitement d'entretien par rapport à

- l'association gemcitabine + cisplatine seule dans une étude de phase III randomisée en double aveugle en termes de :
- survie sans progression (critère de jugement principal) avec un HR=0,52 (IC_{95%} [0,36 ; 0,74]), (médiane de 11,7 mois [IC_{95%} [11,04 ; NE]] dans le groupe toripalimab + G + C *versus* 8,0 mois (IC_{95%} [6,97 ; 9,53]) dans le groupe placebo + G + C) ;
 - survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) avec un HR= 0,63 [IC_{95%} : 0,446 ; 0,891] et une médiane de survie globale non atteinte dans le groupe toripalimab + G + C *versus* 33,7 mois dans le groupe placebo + G + C ;

et ce malgré :

- une problématique de transposabilité des résultats à la population française (sous-représentation du sous-type de cancer du nasopharynx kératinisant dans l'étude pivot ayant inclus une population exclusivement d'origine asiatique) ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie (critère exploratoire) ;
- le profil de tolérance de LOQTORZI (toripalimab) notamment marqué par un nombre plus important dans le groupe toripalimab que dans le groupe contrôle d'événements indésirables (EI) ayant entraîné notamment une interruption de traitement (11,6% *versus* 4,9%) et d'EI immunomédiés (54,1% *versus* 21,7%) ;

la Commission considère que LOQTORZI (toripalimab) 240 mg en association à la chimiothérapie par gemcitabine + cisplatine, solution à diluer pour perfusion apporte une amélioration du service médical rendu modéré (**ASMR III**) par rapport à l'association gemcitabine + cisplatine dans le traitement de 1^{ère} ligne des patients atteints d'un carcinome du nasopharynx métastatique ou récidivant non éligible à un traitement par chirurgie ou par radiothérapie.

Population cible	La population cible est estimée environ 100 patients par an.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

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	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude pivot JUPITER-02	9
3.3 Profil de tolérance	16
3.3.1 Données de tolérance issues de l'étude JUPITER-02	16
3.3.2 Données issues des PBRER	18
3.3.3 Données issues du RCP	18
3.3.4 Plan de gestion des risques	19
3.4 Synthèse des données d'utilisation	19
3.5 Modification du parcours de soins	19
3.6 Programme d'études	19
4. Discussion	20
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	21
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	21
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	21
5.3 Service Médical Rendu	21
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	22
5.5 Population cible	23
5.6 Demande de données	23
5.7 Autres recommandations de la Commission	23

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 – Avril 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « LOQTORZI, en association au cisplatine et à la gemcitabine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome du nasopharynx métastatique ou récidivant, non éligible à un traitement par chirurgie ou par radiothérapie. » Par ailleurs, LOQTORZI (toripalimab) a également obtenu une AMM en association au cisplatine et au paclitaxel dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récidivant ou métastatique, mais cette indication n'est pas concernée par l'évaluation actuelle.
DCI (code ATC) Présentations concernées	toripalimab (L01FF13) LOQTORZI 240 mg, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 6 ml (CIP : 34009 551 102 2 4)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	LEO PHARMA
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 19/09/2024 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament réservé à l'usage hospitalier – Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	Le traitement doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans le traitement du cancer. Posologie Le schéma posologique recommandé de LOQTORZI est de 240 mg administrés toutes les 3 semaines par perfusion intraveineuse en 60 minutes pour la première perfusion. Si aucune réaction significative liée à la perfusion n'est survenue au cours de la première perfusion, les perfusions suivantes pourront être administrées en 30 minutes. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ou jusqu'à une durée maximale de 24 mois. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal (anti-PD1).
Mécanisme d'action	Le toripalimab est un anticorps monoclonal IgG4 humanisé qui se lie au récepteur PD-1 et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2, libérant ainsi l'inhibition médiée par la voie PD-1 de la réponse immunitaire, notamment la réponse immunitaire anti-tumorale. La liaison des ligands de PD-1, PD-L1 et PD-L2 au récepteur PD-1 qui se trouve sur les lymphocytes T inhibe la

	prolifération des lymphocytes T, la production de cytokines et l'activité cytotoxique.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe, il n'existe pas de prise en charge de LOQTORZI (toripalimab) à ce jour (demande de prise en charge en cours en Allemagne, Espagne et Italie) – Une demande de prise en charge est actuellement également en cours au Royaume-Uni. – Aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a octroyé une AMM, le 27/10/2023, dans les indications suivantes : <i>« toripalimab-tpzi with cisplatin and gemcitabine for the first-line treatment of adults with metastatic or recurrent, locally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC). toripalimab-tpzi as a single agent for adults with recurrent unresectable or metastatic NPC with disease progression on or after a platinum-containing chemotherapy »</i>
Autres indications de l'AMM	LOQTORZI (toripalimab) est également indiqué dans le carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récidivant ou métastatique en association au cisplatine et au paclitaxel (cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Rappel des évaluations précédentes	Sans objet
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 18 mars 2026. • Date d'adoption : 1er avril 2026. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) association Corasso – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Les cancers de la tête et du cou ou cancers de la sphère ORL (oto-rhino-laryngée) se développent dans l'un des organes formant les voies aérodigestives supérieures (VADS). Il s'agit des cancers de la bouche, du nasopharynx, de l'oropharynx, de l'hypopharynx (qui composent le pharynx) et du larynx.

Le carcinome du nasopharynx (également appelé cancer du cavum ou du rhinopharynx) constitue une entité particulière parmi les cancers des VADS. Il diffère des autres cancers de la tête et du cou par leur particularité étiologique et épidémiologique. Il se distingue notamment par son agressivité ainsi que son risque métastatique plus élevé.

Le carcinome du nasopharynx est une tumeur maligne d'origine épithéliale qui se développe dans les cellules de la partie supérieure du pharynx (le nasopharynx est une cavité aérienne située derrière les fosses nasales et le voile du palais).

L'âge moyen au diagnostic est d'environ 45-55 ans et l'homme est plus fréquemment touché que la femme (sex ratio 2,75)¹. Le principal facteur de risque est une infection virale latente par l'Epstein Barr Virus (EBV) mais sont également identifiés des facteurs de risques environnementaux, notamment alimentaires avec les nitrosamines dans les aliments conservés (poisson salé, fumé) ou encore le tabac, et certaines expositions professionnelles aux fumées chimiques, à la fumée, au formaldéhyde et à la poussière de bois ou des prédispositions génétiques (certains génotypes HLA de classe I).

Il existe trois sous-types histopathologiques de cancer du nasopharynx :

1. carcinome épidermoïde non kératinisant comprenant deux formes
 - sous-type indifférencié
 - sous-type différencié
2. carcinome épidermoïde kératinisant
3. carcinome squameux basaloïde

La forme non kératinisante est le sous-type le plus fréquent dans les zones d'endémie et est plus étroitement associé à l'infection par le virus EBV.

Contrairement aux autres types de cancer, la localisation anatomique du carcinome du nasopharynx représente un défi aussi bien pour la prise en charge chirurgicale que pour la radiothérapie du fait de la fragilité des tissus et structures avoisinants (carotide, nerf optique, nerf crânien...).

Sur le plan immunologique, le carcinome du nasopharynx se caractérise par une forte expression du programmed death-ligand 1 (PD-L1), dont la surexpression interfère avec la détection immunitaire. Il n'y a pas de réponse immunitaire anti-tumorale et les lymphocytes infiltrants pourraient jouer un rôle dans le développement tumoral².

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

La maladie est souvent diagnostiquée à un stade tardif du fait de symptômes peu spécifiques. Les cancers du nasopharynx se manifestent habituellement par une otalgie unilatérale et, assez souvent, par une adénopathie cervicale isolée, quelquefois bilatérale. Les symptômes qui peuvent amener à consulter sont une obstruction nasale trainante, des épistaxis, un gonflement du cou, l'apparition d'une perte de l'audition ou surdité unilatérale, d'une otite séreuse unilatérale ou d'un dysfonctionnement des nerfs/muscles et organes à proximité. Le risque de récurrence est important.

Les taux de survie chez les adultes atteints de carcinome du nasopharynx sont faibles, avec seulement la moitié des patients en vie à 5 ans après le diagnostic (taux de survie à 5 ans estimé à 49% en Europe sur 2000-2007)¹.

Épidémiologie

L'incidence du cancer du nasopharynx est très variable selon les régions du monde avec par exemple une fréquence importante en Chine (taux normalisé selon l'âge de 9,69 dans le sud de la Chine et de 3 pour la Chine dans son ensemble) par rapport à l'occident (taux normalisé selon l'âge de 0,44 en Europe)³.

En France, le cancer du nasopharynx est un cancer rare avec moins d'un cas pour 100 000 habitants⁴.

¹ P. Bossi, Chan AT, Licitra L et al. Nasopharyngeal carcinoma : ESMO-EUROCAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Annals of Oncology. 2021 ; 32 (4) : 452-465.

² S. Rivera, C. Keryer, P. Busson, P. Maingon. Les carcinomes du nasopharynx : de la biologie à la clinique. Cancer/Radiothérapie. Volume 9, Issue 1, February 2005, Pages 55-68.

³ Epar-LOQTORZI- European medicines Agency - Assessment report

⁴ Centre Léon Bérard. Cancer du nasopharynx. Février 2025. <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/cancer-du-nasopharynx/>

En France en 2022, 337 cas ont été nouvellement diagnostiqués et un total de 1 230 cas prévalents sur 5 ans ont été rapportés⁵.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge des patients atteints d'un carcinome du nasopharynx métastatique ou récidivant dépend des caractéristiques du patient, de ses comorbidités ainsi que du stade, de la localisation de la tumeur primitive et des éventuelles métastases.

D'après les recommandations européennes de l'ESMO datant de 2023⁶, **le traitement de référence en 1^{ère} ligne** des patients atteints d'un carcinome du nasopharynx métastatique ou récidivant non éligible à un traitement par chirurgie ou par radiothérapie **repose sur la chimiothérapie associant la gemcitabine et le cisplatine (grade [I,A])**. A noter que ces recommandations précisent également que l'ajout d'une immunothérapie (toripalimab ou camrélizumab) à l'association gemcitabine + cisplatine puis en traitement de maintenance doit être considéré en traitement de première ligne (grade [II,A]).

Les recommandations américaines du NCCN mises à jour en 2025⁷ citent le toripalimab associé à la gemcitabine et au cisplatine comme une option thérapeutique à privilégier en première ligne de traitement chez les patients atteints d'un cancer du nasopharynx récidivant, oligométastatique ou métastatique sans option de chirurgie ou de radiothérapie. Les autres options thérapeutiques citées en première ligne sont notamment l'association gemcitabine + cisplatine seule ou en association au tislélizumab ou à un autre anti-PD1.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Dans l'indication considérée, les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome du nasopharynx métastatique ou récidivant, non éligible à un traitement par chirurgie ou par radiothérapie.

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

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
Chimiothérapies				
CISPLATINE HIKMA (cisplatine) <i>Hikma France</i> Et autres génériques	– cancer avancé ou métastatique des testicules – cancer avancé ou métastatique des ovaires – carcinome avancé ou métastatique de la vessie – carcinome épidermoïde avancé ou métastatique de la tête et du cou – cancer pulmonaire non à petites cellules avancé ou métastatique – cancer pulmonaire à petites cellules avancé ou métastatique – carcinomes du col de l'utérus en association avec d'autres chimiothérapies ou avec la radiothérapie	17/07/2024	Important	ASMR V par rapport aux spécialités de cisplatine dont les spécialités génériques de PLATINOL (cisplatine) 1 mg/mL

⁵ WHO International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. France. Cancer Today. Globocan 2022.

⁶ Bossi P, Chan AT, Even C, Machiels JP. ESMO & EURACAN Clinical Practice Guideline update for nasopharyngeal carcinoma: adjuvant therapy and first-line treatment of recurrent/metastatic disease. Annals of Oncology. 2023;34(3):247–250

⁷ National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers Version 2.2025. 2025

	CISPLATINE HIKMA (cisplatine) peut être utilisé en monothérapie ou en association.			
FLUOROURACILE PFIZER (fluorouracile) <i>Pfizer SAS</i> Et ses génériques	– adénocarcinomes digestifs évolués – cancers colorectaux après résection en situation adjuvante – adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional ou lors des rechutes. – adénocarcinomes ovariens – carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et œsophagiennes	21/09/2022	Important	ASMR V par rapport aux présentations déjà inscrites
CARBOPLATINE G GAM (carboplatine) <i>G Gam</i> Et ses génériques	– carcinome de l'ovaire d'origine épithéliale – carcinome bronchique à petites cellules – carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures	25/02/2004	Important	ASMR V par rapport aux médicaments de comparaison

La gemcitabine et ses génériques n'ont pas l'AMM dans cette indication spécifique, mais sont utilisés en pratique courante hors-AMM en association avec le cisplatine. L'association gemcitabine + cisplatine étant le traitement de référence de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un carcinome du nasopharynx métastatique ou récidivant non éligible à un traitement par chirurgie ou par radiothérapie (recommandations internationales + avis d'expert).

TEVIMBRA (tislélizumab) dispose d'une AMM dans le périmètre de l'évaluation à savoir dans l'indication « en association à la gemcitabine et au cisplatine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome du nasopharynx récidivant, non éligible à une chirurgie curative ou à une radiothérapie, ou métastatique » mais n'a pas été évalué par la CT à la date du présent avis. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.

Les traitements suivants ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

A noter que les spécialités suivantes ont été examinées par la Commission de la Transparence dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) :

- **KEYTRUDA (pembrolizumab)⁸**, en 2020, a obtenu un avis favorable au remboursement avec un **SMR important et une ASMR III** dans l'indication suivante : « en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un **carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC)** métastatique ou récidivant non résécable **dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1** ».
- **ERBITUX (cétuximab)⁹**, en 2010, a obtenu un avis favorable au remboursement avec un **SMR important et une ASMR III** dans le traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en association à la chimiothérapie à base de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique.

Les études sur lesquelles reposent l'obtention de l'AMM de ces 2 spécialités ayant exclu les patients atteints d'un cancer nasopharyngé (ce qui est habituel dans les études des cancers de la tête et du cou du fait de la particularité étiologique et épidémiologique du cancer nasopharyngé), KEYTRUDA

⁸ KEYTRUDA (pembrolizumab) - avis de la Commission de la Transparence du 03 juin 2020 disponible sur [Haute Autorité de Santé - KEYTRUDA \(pembrolizumab\) - Carcinome épidermoïde de la tête et du cou \(CETEC\)](#)

⁹ ERBITUX (cetuximab) – avis de la Commission de la Transparence du 10 février 2010 disponible sur [Haute Autorité de Santé - ERBITUX \(cetuximab\)](#)

(pembrolizumab) et ERBITUX (cétuximab) ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'indication évaluée.

Enfin, le **camrélizumab** est utilisé en Chine et en Russie dans le cancer du nasopharynx récidivant ou métastatique mais n'a actuellement pas d'AMM en France.

➔ 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 traitements qui améliorent la survie globale et la qualité de vie de ces patients avec une toxicité acceptable.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de LOQTORZI (toripalimab) repose principalement sur une étude comparative *versus* un comparateur clinique réalisée chez des patients atteints d'un carcinome du nasopharynx métastatique ou récidivant :

- **Une étude de phase de phase 3 (JUPITER-02, NCT03581786)**, comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez des patients adultes atteints de carcinome du nasopharynx métastatique ou récidivant dont l'objectif principal était d'évaluer, en première ligne de traitement, l'efficacité du toripalimab en association à une chimiothérapie par cisplatine + gemcitabine puis en traitement d'entretien par rapport à l'association cisplatine + gemcitabine seule en terme de survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de revue indépendant (CRI).

Le laboratoire a également fourni les résultats de l'étude de support POLARIS-02, une étude de phase 2 monobras (de type « essai-basket ») incluant 8 cohortes de patients avec des pathologies différentes (dont 2 cohortes dans le carcinome du nasopharynx, l'une en 3^{ème} ligne et plus l'autre en 1^{ère} ligne). Cette étude ne sera pas détaillée dans le présent avis compte tenu de son schéma non comparatif et du faible effectif de patients dans l'indication évaluée à savoir en 1^{ère} ligne en association à la chimiothérapie (n=12).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude pivot JUPITER-02

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3 comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer, la supériorité du toripalimab en association à une chimiothérapie par cisplatine + gemcitabine par rapport à l'association cisplatine + gemcitabine en termes de survie sans progression chez des adultes atteints d'un carcinome du nasopharynx métastatique ou récidivant.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients adultes âgés entre 18 et 75 ans ;
- Diagnostic de carcinome du nasopharynx confirmé histologiquement ou cytologiquement ;
- Tumeur :
 - au stade métastatique de novo (stade IVB défini selon les critères de classification de l'*International Union against Cancer* et de l'*American Joint Committee on Cancer*, 8^e édition)
 - ou récidivante après un traitement à visée curative (radiothérapie et/ou chimiothérapie d'induction ou adjuvante),
 et qui n'est pas éligible à un traitement loco-régional ou à visée curative.

Les patients ayant un antécédant de chimiothérapie systémique pour le traitement de leur maladie au stade métastatique ou récidivante ne pouvaient être inclus. A noter que les antécédents de traitement par chimiothérapie ou radiothérapie aux stades adjuvants/néoadjuvants étaient autorisés si la dernière administration de ces traitements avait eu lieu au moins 6 mois avant la randomisation.

- Au moins 1 lésion mesurable selon les critères RECIST v1.1 ;
- Espérance de vie d'au moins 3 mois ;
- Statut de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1.

L'étude a débuté le 18 octobre 2018 (1^{er} patient inclus) et s'est terminée le 18/11/2022 (date du dernier suivi du dernier patient inclus). A noter, le dernier patient a été inclus le 20 octobre 2019. Il était prévu pour l'analyse de la survie sans progression (SSP) une analyse intermédiaire (AI) après l'observation d'environ 130 événements dans la population ITT et une analyse finale environ 18 mois après la fin des inclusions. Concernant la survie globale, il était prévu qu'elle soit décrite de façon descriptive dans deux analyses intermédiaires lors de l'analyse intermédiaire et de l'analyse finale de la SSP et testée formellement lors d'une analyse finale après l'observation d'environ 130 décès dans la population ITT sous réserve que la SSP et l'ORR aient montré un effet statistiquement significatif. Au total, deux analyses intermédiaires ont été réalisées aux *cut-offs* respectifs du 30/05/2020 (1^{ère} AI de la PFS devenue principale) et du 08/06/2021 (analyse finale devenue de suivi de la SSP et analyse intermédiaire de la survie globale). L'analyse finale de la survie globale a eu lieu le 18/11/2022 (à noter qu'une analyse supplémentaire de la survie globale a été réalisée le 08/05/2022).

Des modifications ont été apportées en cours d'étude au plan d'analyse statistique et au protocole notamment concernant l'ajout d'un plan d'analyse pour les critères secondaires clés à savoir le taux de réponse globale et la survie globale, la modification du critère de jugement principal (SSP évaluée de façon centralisée au lieu d'une SSP évaluée par l'investigateur), la modification du délai de l'analyse finale de la SSP, le changement d'un seuil de significativité des analyses intermédiaires de la survie globale à 10⁻⁶.

Traitements reçus

Un total de 289 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- **Groupe expérimental toripalimab + gemcitabine + cisplatine (n = 146) [toripalimab + G + C] :**
 - **association à la chimiothérapie** : toripalimab 240 mg au jour 1 par perfusion intraveineuse + gemcitabine 1 000 mg/m² aux jours 1 et 8 + cisplatine 80 mg/m² au jour 1 ; en cycle de 3 semaines pour un maximum de 6 cycles ; puis
 - **maintenance en monothérapie** : toripalimab 240 mg toutes les 3 semaines (Q3W) par perfusion intraveineuse en association aux meilleurs soins de support jusqu'à 2 ans.
- **Groupe contrôle gemcitabine + cisplatine (n = 143) [placebo + G + C] :**

- **association à la chimiothérapie** : placebo 240 mg au jour 1 par perfusion intraveineuse + gemcitabine 1 000 mg/m² aux jours 1 et 8 + cisplatine 80 mg/m² au jour 1 ; en cycle de 3 semaines pour un maximum de 6 cycles ; puis
- **maintenance en monothérapie** : placebo 240 mg toutes les 3 semaines (Q3W) par perfusion intraveineuse en association aux meilleurs soins de support jusqu'à 2 ans.

Le schéma de l'étude est le suivant :

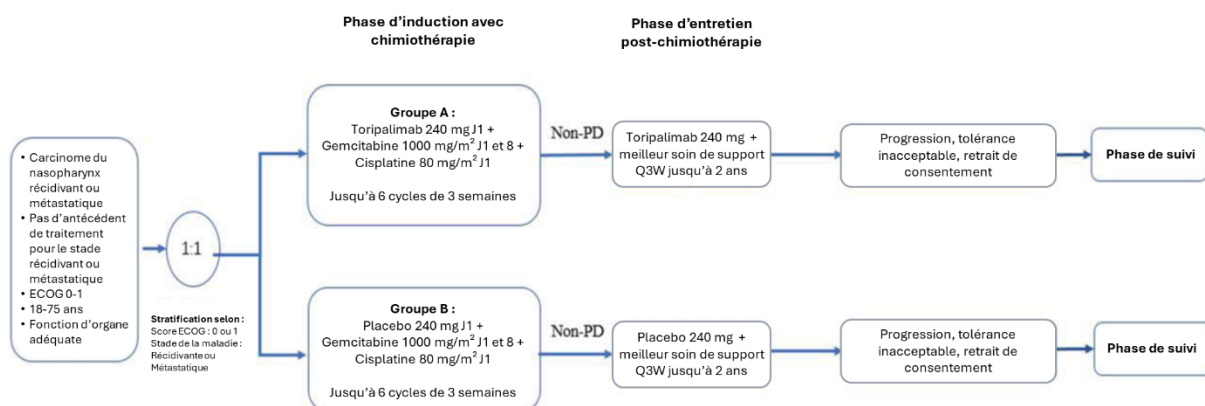


Figure 1 : Schéma de l'étude JUPITER-02 (traduit de la figure 1 du protocole de l'étude)

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : le score ECOG (0 *versus* 1) et le stade de la maladie (récidivant localement et métastatique *versus* métastatique d'emblée).

Population de l'étude

Sur 408 patients sélectionnés, 289 ont été inclus dans l'étude. A l'inclusion dans l'étude, l'âge médian des patients étaient de 48,4 ans [18,9 – 72,2] et la majorité était des hommes (83,0 %). **L'ensemble des patients inclus étaient d'origine asiatique.**

Les caractéristiques des patients étaient globalement comparables entre les deux groupes (groupe toripalimab + G + C *versus* placebo + G + C) à l'exception : de l'âge (médiane de 45,6 (18,9 – 72,2) *versus* 50,7 (21,3 – 71,8)).

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques des patients et de la maladie à l'inclusion

Variables	Groupe expérimental toripalimab + gemcitabine + cisplatine (n=146)	Groupe contrôle placebo + gemcitabine + cisplatine (n=143)	Total (n=289)
Age au diagnostic, années			
Médiane (min-max)	45,6 (18,9 – 72,2)	50,7 (21,3 – 71,8)	48,4 (18,9 – 72,2)
Sexe, n (%)			
Hommes	124 (84,9)	116 (81,1)	240 (83,0)
Score de performance ECOG (selon l'IWRS*), n (%)			
0	83 (56,8)	80 (55,9)	163 (56,4)
1	63 (43,2)	63 (44,1)	126 (43,6)
Type histologique du carcinome du nasopharynx, n (%)			

Epidermoïde indifférencié non-kératinisant	104 (71,2)	102 (71,3)	206 (71,3)
Epidermoïde différencié non-kératinisant	2 (1,4)	6 (4,2)	8 (2,8)
Epidermoïde kératinisant	1 (0,7)	2 (1,4)	3 (1,0)
Carcinome du nasopharynx non classé	30 (20,5)	29 (20,3)	59 (20,4)
Carcinome non kératinisant non classé	9 (6,2)	3 (2,1)	12 (4,2)
Autre	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,3)
Charge virale EBV, n (%)			
< 500	33 (22,6)	36 (25,2)	69 (23,9)
≥ 500	113 (77,4)	107 (74,8)	220 (76,1)
Niveau d'expression de PD-L1**, n (%)			
<1%	21 (16,2)	24 (18,0)	45 (17,1)
≥1%	109 (83,8)	109 (82,0)	218 (82,9)
Manquant	16	10	26
Stade de la maladie à l'inclusion par IWRs*, n (%)			
Récidivante	83 (56,8)	82 (57,3)	165 (57,1)
Métastatique de novo	63 (43,2)	61 (42,7)	124 (42,9)
Stade de la maladie à l'inclusion évalué par CRF, n (%)			
Récidivante	85 (58,2)	87 (60,8)	172 (59,5)
- locale uniquement	19 (13,0)	20 (14,0)	39 (13,5)
- locale + métastase	66 (45,2)	65 (45,5)	131 (45,3)
- non connu	0 (0,0)	2 (1,4)	2 (0,7)
Métastatique de novo	61 (41,8)	56 (39,2)	117 (40,5)
Antécédents de traitements pour les stades précoces, n (%)			
Traitement systémique dont :	84 (57,5)	87 (60,8)	171 (59,2)
- Sels de platine	76 (52,1)	79 (55,2)	155 (53,6)
- Taxanes	35 (24,0)	33 (23,1)	68 (23,5)
Traitement systémique adjuvant	24 (16,4)	21 (14,7)	45 (15,6)
Radiothérapie	85 (58,2)	87 (60,8)	172 (59,5)

*interactive web response system

**défini comme 1% ou plus de cellules tumorales ou de cellules immunitaires exprimant PDL1 IHC dans un laboratoire central

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) définie comme le délai entre la date de randomisation et la date documentée de progression de la maladie évaluée **de façon centralisée par un comité de Revue Indépendant (CRI) selon les critères RECIST version 1.1** ou la date de décès toute cause.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha étaient :

- **le taux de réponse objective (TRO)** défini comme la proportion de patients avec la meilleure réponse (proportion de patients ayant eu au moins une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP)) définie selon les critères RECIST 1.1 évaluée par un comité de revue indépendant (CRI).

- **la survie globale (SG)** définie comme le délai entre la date de la randomisation et la date du décès (toutes causes).

La gestion du risque alpha a été réalisée à l'aide de la méthode d'O'Brien et Fleming selon l'approximation de LanDeMets pour contrôler le taux d'erreur global sur les analyses de la survie sans progression. Les critères secondaires clés ont été testés selon une hiérarchie au seuil bilatéral de 0,05, une fois un effet significatif montré sur la PFS. Chaque analyse de l'OS réalisée avant l'analyse définitive a utilisé un seuil α nominal de 10^{-6} .

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.

A noter que le *data monitoring committee* a recommandé la levée de l'aveugle, comme indiqué dans le protocole faisant suite aux résultats statistiquement significatifs en termes de survie sans progression qui a été effective le 02 novembre 2020, date où tous les sujets du groupe placebo ont arrêté le placebo + G + C et les sujets du groupe toripalimab + G + C l'ont reçu en ouvert.

Résultats sur le critère de jugement principal

Au cut-off du 30/05/2020 lors de la 1^{ère} analyse intermédiaire (suivi médian de 10,7 mois dans la population ITT) de la survie sans progression, prévue au protocole, le groupe toripalimab + G + C a démontré sa supériorité en termes de survie sans progression par rapport au groupe placebo + G + C dans la population ITT **avec un HR= 0,52 (IC_{95%} [0,359 ; 0,740]), p=0,0003**.

La médiane de survie sans progression estimée par la méthode de Kaplan-Meier a été dans le groupe toripalimab + G + C de 11,7 mois IC_{95%} [11,04 ; NE] et de 8,0 mois (IC_{95%} [6,97 ; 9,53]) dans le groupe placebo + G + C.

Cette analyse est devenue l'analyse principale de la survie sans progression.

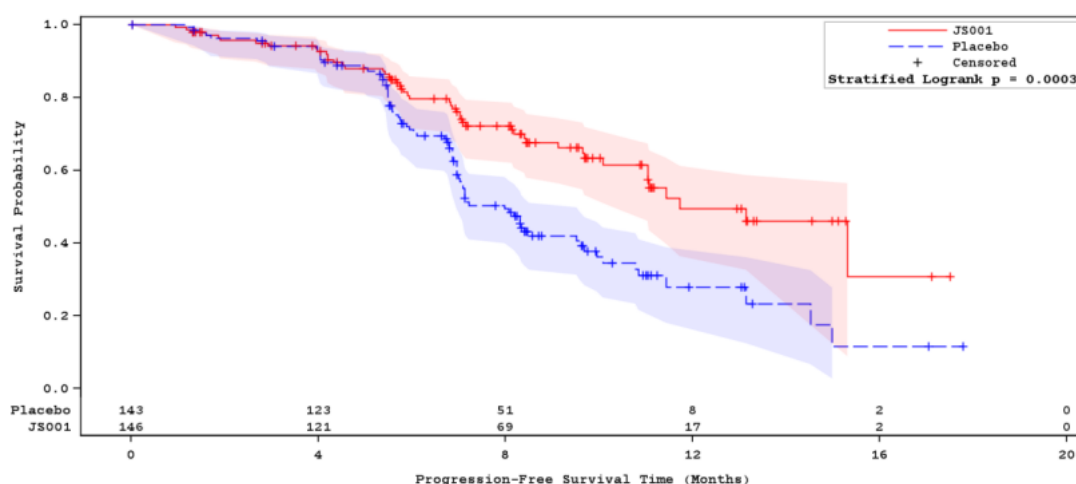


Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier de la Survie Sans Progression évaluée par un CRI (population ITT) - Etude JUPITER-02 (cut-off du 30/05/2020) (issue de la figure 3 du CSR v1.0)

Les événements sont décrits dans le tableau ci-dessous (128 événements au total ont été observés). L'effet était principalement porté par les progressions ($46+78/289 = 42,9\%$). La majorité des censures étaient liées à une absence d'événement ($117/161$) et on observe 22 (15,1%) patients censurés dans le groupe toripalimab + G + C *versus* 22 (15,4 %) dans le groupe contrôle placebo + G + C avec un motif de censure autre (à savoir pas d'évaluation tumorale post-inclusion, ≥ 2 évaluations consécutives manquantes, initiation d'un traitement anticancéreux ultérieur).

Tableau 3 : Description des événements

Survie sans progression (CRI)	Groupe toripalimab + G + C (n=146)	Groupe placebo + G + C (n=143)
Événements	49 (33,6)	79 (55,2)
Progressions	46 (31,5)	78 (54,5)
Décès sans progression	3 (2,1)	1 (0,7)

Une analyse RMST sur 17,5 mois rapporte une RMST de 11,9 mois dans le groupe toripalimab + G + C *versus* 9,3 mois dans le groupe placebo + G + C, soit une différence moyenne en espérance de survie sans progression de 2,6 mois (IC_{95%} [1,1 ; 4,1] ; p=0,0008).

A titre descriptif, une analyse de suivi de la SSP au cut-off du 08/06/2021 a été fournie (suivi médian de 21,82 mois pour la population ITT) où un total de 150 événements avait été observé, dont 63 (43,2 %) dans le groupe toripalimab + G + C et 87 (60,8 %) dans le groupe placebo + G + C et un HR de 0,52 [IC_{95%} : 0,374 – 0,726]. La médiane de survie sans progression a été dans le groupe toripalimab + G + C de 21,4 mois (IC_{95%} [11,73 ; NE]) et de 8,2 mois (IC_{95%} [7,03 ; 9,79]) dans le groupe placebo + G + C.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

1. Le taux de réponse objective

Au cut-off du 30/05/2020, le taux de réponse dans le groupe toripalimab + G + C était de 77,4 % (dont 19,2% de réponse complète et 58,2 % de réponse partielle) *versus* 66,4 % dans le groupe placebo + G + C (dont 11,2 % de réponse complète et 55,2 % de réponse partielle), soit une différence entre les groupes de 10,8 % (IC_{95%} [0,84 ; 20,69] ; p=0,0335).

2. La survie globale

Une différence statistiquement significative en faveur du groupe toripalimab + G + C a été mise en évidence sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé (à savoir le taux de réponse objective), ce qui a permis l'analyse du second critère de jugement secondaire hiérarchisé qu'est la survie globale (qui a été décrite de façon descriptive dans deux analyses intermédiaires puis testée formellement lors d'une analyse finale après l'observation d'environ 130 décès dans la population ITT et que la SSP et l'ORR aient montré un effet statistiquement significatif).

A la date du gel de base de l'analyse finale de la survie globale (cut-off du 18/11/2022 – suivi médian dans la population ITT de 36,04 mois), 133 décès ont été observés (57 (39,0%) dans le groupe toripalimab + G + C et 76 (53,1%) dans le groupe placebo + G + C)).

La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe expérimental toripalimab + G + C et a été de 33,7 mois [IC_{95%} : 27,01 - 44,19] dans le groupe placebo + G + C.

La survie globale était statistiquement supérieure dans le groupe toripalimab + G + C comparée au groupe placebo + G + C avec un HR = 0,63 ; IC_{95%} [0, 446, 0,891] ; p= 0,0083.

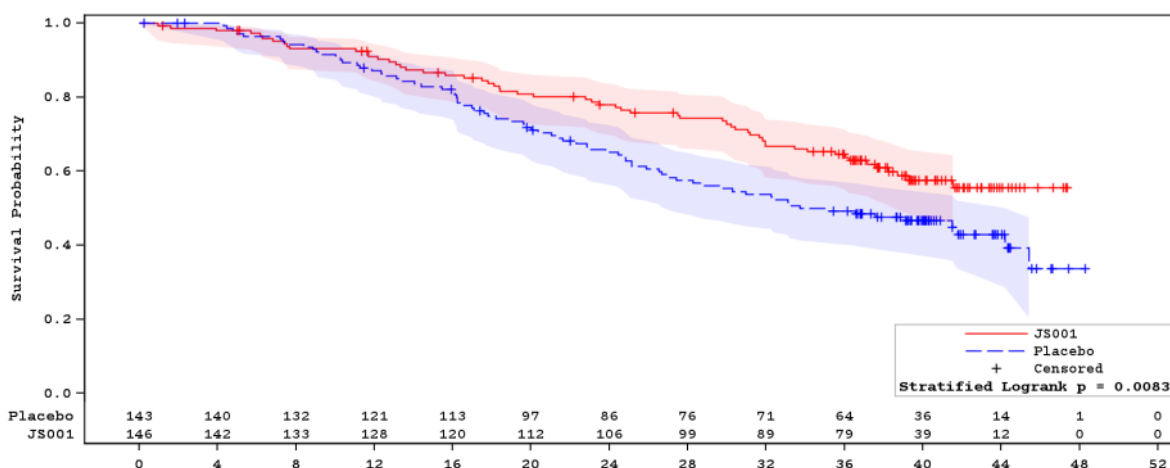


Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale évaluée par un CRI (population ITT) - Etude JUPITER-02 (cut-off du 18/11/2022) (issue de la figure 1 du CSR du 18/11/2022)

Les taux de survie globale à 1 an et 3 ans étaient respectivement de 90,9 % [IC_{95%} : 84,9 % – 94,6 %] et 64,5% [IC_{95%} : 55,9 % – 71,9 %] dans le groupe expérimental toripalimab + G + C et de 87,1 % [80,4 – 91,7] et 49,2 % [IC_{95%} : 40,5 % – 57,3 %] dans le groupe placebo + G + C.

Une analyse rapporte une RMST sur 47,4 mois de 36,7 mois dans le groupe toripalimab + G + C *versus* 32,2 mois dans le groupe placebo + G + C, soit une différence d'espérance de vie de 4,5 mois (IC_{95%} [1,0 ; 8,0] ; p=0,0111).

A noter également qu'une analyse descriptive de suivi de la survie globale (non détaillée car sans CSR disponible) a été fournie au *cut-off* du 09/01/2024.

Des analyses en sous-groupes exploratoires selon le statut des patients au diagnostic (récidivant localement et métastatique et métastatique d'emblée) ont montré une homogénéité de l'effet du toripalimab en survie sans progression mais une hétérogénéité significative de l'effet sur la survie globale avec un HR=0,44 (IC_{95%} : 0,279-0,688) chez les patients en rechute et un HR=1,23 (0,701 - 2,175) chez les patients métastatiques d'emblée (test d'interaction p=0,004).

A noter également que l'effet du toripalimab sur la survie globale était homogène selon le statut d'expression de PD-L1 (test d'interaction p=0,18).

A noter qu'après l'arrêt du traitement à l'étude, 56,2 % des patients du groupe toripalimab + G + C *versus* 74,1 % des patients du groupe placebo + G + C ont reçu un traitement ultérieur faisant suite à une progression. Les traitements les plus fréquemment utilisés étaient : des analogues pyrimidiques (47,1 %), des anticorps monoclonaux (35,6 %), des taxanes (26,6 %), des inhibiteurs de protéine kinase (22,8 %), des sels de platine (20,4 %). L'utilisation ultérieure de traitements anti-PD-1 et PD-L1 était de 32,9 % dans le groupe toripalimab + G + C et de 34,3 % dans le groupe placebo + G + C. A noter que 13,8 % des patients ont reçu de la radiothérapie.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude JUPITER-02 dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : l'EORTC-QLQ-C30 et l'EORTC-QLQ-H&N35. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ses résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données de tolérance issues de l'étude JUPITER-02

La population de tolérance comprenait tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement, soit 289 patients dont 146 dans le groupe toripalimab + G + C et 143 dans le groupe placebo + G + C. Les données de tolérance sont issues du gel de base du 8 mai 2022.

Au gel de base du 08 mai 2022, la durée médiane d'exposition au traitement et le suivi médian disponible étaient respectivement de 65,7 semaines (min : 3,1 – max : 107,4) et 31,4 mois (min : 1,0 – max : 41,4) dans le groupe expérimental (toripalimab + G + C) et de 37,3 semaines (min : 3,0 – max : 101,1) et 29,8 mois (min : 0,2 – max : 42,2) dans le groupe contrôle (placebo + G + C). Tous les patients avaient arrêté le traitement à l'étude. Les durées médianes d'exposition au cisplatine et à la gemcitabine étaient comparables entre les deux groupes (respectivement environ 18 mois et 19 mois).

Le tableau ci-dessous décrit la tolérance générale chez les patients de l'étude JUPITER-02.

Tableau 4 : Tolérance générale (population de tolérance) de l'étude JUPITER-02

Variables	Etude JUPITER-02 Gel de base 08/05/2022	
	Groupe toripalimab + G+ C (n=146)	Groupe placebo + G + C (n=143)
au moins 1 EI, n (%)	146 (100,0)	143 (100,0)
au moins 1 EI de grades ≥ 3, n (%)	131 (89,7)	129 (90,2)
au moins 1 EIG, n (%)	64 (43,8)	62 (43,4)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	17 (11,6)	7 (4,9)
EI ayant entraîné le décès, n (%)	5 (3,4)	4 (2,8)
EI immuno-dédié	79 (54,1)	31 (21,7)

Abréviation : EI = Evénement indésirable, EIG = Evénement indésirable grave

Les événements indésirables (EI)

Les événements indésirables (EI) rapportés plus fréquemment au cours de l'étude dans le groupe (toripalimab + G + C) par rapport au groupe (placebo + G + C) (> 5 % de différence entre les deux groupes) étaient : les diarrhées (30,8% versus 23,1%), les douleurs abdominales (16,4% versus 10,5%), des fièvres (32,2% versus 24,5%), élévation des ASAT (39,7% versus 31,5%), des infections des voies aériennes supérieures (25,3% versus 14,0%), des pneumonies (17,8% versus 7,0%), des éruptions cutanées (34,9% versus 27,3 %), des prurits (17,1% versus 7,7%), des hypothyroïdies (36,3% versus 17,5%) et des insomnies (24,0% versus 18,2%).

Les EI rapportés plus fréquemment au cours de l'étude dans le groupe (placebo + G + C) par rapport au groupe (toripalimab + G + C) (> 5 % de différence entre les deux groupes) étaient : des EI hématologiques (anémie (94,4% versus 89,0%), neutropénie (93,0% versus 86,3%)), des EI gastro-intestinaux (nausées [84,6% versus 70,5%], et constipation [46,2% versus 39,7%]), des troubles métaboliques et de la nutrition (diminution de l'appétit [62,9% versus 55,5%], hyponatrémie [37,1% versus 26,0%], hypochlorémie [25,9% versus 18,5%], hypocalcémie [11,2% versus 3,4%], hypomagnésémie [14% versus 7,5%]).

El graves (EIG)

Au total, les EIG ont été rapportés chez **43,8 %** des patients du groupe (toripalimab + G + C) et chez **43,4 %** des patients du groupe placebo + G + C.

Il s'agissait plus fréquemment (fréquence de l'événement dans un des deux groupes $\geq 2\%$) dans le groupe toripalimab + G + C par rapport au groupe placebo + G + C de la neutropénie (10,3 % *versus* 6,3%), de pneumonie (9,6% *versus* 3,5%), fonction hépatique anormale (3,4 % *versus* 2,8 %), infections des voies aériennes supérieures (2,1% *versus* 1,4%) et éruption cutanée (2,1% *versus* 1,4 %) et dans le groupe (placebo + G + C) par rapport au groupe (toripalimab + G + C) de thrombopénie (16,1 % *versus* 14,4 %), d'anémie (9,8 % *versus* 8,9 %), leucopénie (9,1 % *versus* 8,2 %) et insuffisance médullaire (3,5 % *versus* 1,4 %). Enfin les épistaxis étaient rapportées de manière comparable dans les deux groupes de traitement (2,1 % *versus* 2,1 %).

Événements indésirables de grades ≥ 3

La fréquence des EI de grades ≥ 3 a été de 89,7 % dans le groupe toripalimab + G + C et de 90,2 % dans le groupe placebo + G + C. Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquemment observés (fréquence de l'événement dans un des deux groupes $\geq 5\%$) ont été respectivement dans le groupe toripalimab + G + C *versus* le groupe placebo + G + C : la leucopénie (61,6 % *versus* 58,7 %), l'anémie (49,3 % *versus* 40,6 %), la thrombopénie (33,6 % *versus* 28,7 %), la lymphopénie (8,9 % *versus* 7 %), troubles gastro-intestinaux (6,8 % *versus* 6,3 %), l'hyponatrémie (8,9% *versus* 4,2%), l'hypokaliémie (8,2 % *versus* 7,7 %), pneumonies (11,6 % *versus* 3,5 %), troubles vasculaires (7,5 % *versus* 4,9 %), hypertension (6,2 % *versus* 4,2 %).

Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquemment (fréquence de l'événement dans un des deux groupes $\geq 5\%$) rapportés dans le groupe placebo + G + C par rapport au groupe toripalimab + G + C étaient : la neutropénie (63,6 % *versus* 58,9 %).

EI ayant conduit à une interruption de traitement

Les arrêts de traitement faisant suite à un EI ont été rapportés chez **11,6 %** des patients du groupe toripalimab + G + C et chez **4,9 %** des patients du groupe placebo + G + C. Les causes d'interruption de traitement les plus fréquentes (≥ 2 patients dans un des deux groupes) étaient la pneumonie (3 patients (2,1 %) *versus* 0 (0,0 %)), la tuberculose pulmonaire (2 patients (1,4 %) *versus* 1 (0,7 %)) et pour 2 patients (1,4 %) à chaque fois, une thrombopénie, des vomissements, une éruption cutanée, un déséquilibre électrolytique *versus* aucun patient dans le groupe placebo + G + C.

Événements indésirables ayant entraîné le décès

Au total, il a été observé 9 décès faisant suite à des événements indésirables (5 dans le groupe toripalimab + G + C et 4 dans le groupe placebo + G + C).

Dans le groupe expérimental toripalimab + G + C, les EI ayant entraîné le décès étaient les suivants : 2 cas de progression de la maladie, une épistaxis, une hémorragie intracrânienne dans un contexte de thrombopénie persistance et sepsis sous-jacent et un décès de cause inconnue. Dans le groupe placebo + G + C, parmi les 4 décès faisant suite à un EI, 3 progressions de la maladie et un cas d'infarctus cérébral.

Événements indésirables d'intérêt particulier

Une proportion plus élevée de patients a présenté des EI immuno-médiés évalués par l'investigateur dans le groupe toripalimab + G + C (54,1 %) par rapport au groupe placebo + G + C (21,7 %) avec notamment les plus fréquents ($\geq 5\%$) : l'hypothyroïdie (23,3 % *versus* 8,4 %), les éruptions cutanées (14,4 % *versus* 6,3 %), le prurit (8,2 % *versus* 4,2 %), une augmentation des ASAT et des ALAT (6,8 % *versus* 1,4 %), des tests anormaux de la fonction thyroïdienne (5,5 % *versus* 2,8 %) et également les pneumonies (2,1 % *versus* 0,0%). On observe 9,6 % des patients du groupe toripalimab + G + C qui ont rapporté un EI immuno-médié de grade ≥ 3 *versus* 1,4% dans le groupe placebo + G + C.

3.3.2 Données issues des PBRER

LOQTORZI (toripalimab) a obtenu sa première AMM en Chine en 2018 dans différentes indications (notamment le traitement du mélanome, du cancer urothélial, poumon, rein et sein et dont celle faisant l'objet du présent dossier) et dispose d'une autorisation aux Etats-Unis, à Hong Kong, en Jordanie, en Inde, au Royaume-Uni ainsi que dans l'Union Européenne.

En Europe, ce médicament dispose d'une AMM pour le traitement du cancer de l'œsophage et du nasopharynx.

On estime qu'au 16 décembre 2024, 3880 patients ont été exposés au toripalimab dans le cadre d'essais cliniques au cours du développement clinique de LOQTORZI. Parmi les 3 880 patients ayant reçu le toripalimab, 1 316 l'avaient reçu dans le cadre d'une association à une chimiothérapie.

Faisant suite à la mise sur le marché, l'exposition internationale cumulée au 16 décembre 2024 étaient de 93 363 patients-années.

Le laboratoire a fourni le dernier PBRER (PBRER n°6) couvrant la période du 17 décembre 2023 au 16 décembre 2024.

Durant cette période couverte par ce PBRER, 5 nouveaux signaux ont été évalués, à savoir un rejet d'autres greffes (incluant la greffe de cornée), 3 cas de rhabdomyolyse, 3 cas de syndrome de Guillain-Barré, une méningite aseptique et sclérodermie, sclérodermie systémique et morphée. Ils ont tous été clos au moment de l'évaluation du PBRER et ont soit fait l'objet de mentions dans la mise à jour des informations de prescriptions aux Etats-Unis, soit étaient déjà mentionnés dans le RCP européens et doivent faire l'objet d'une surveillance dans le cadre de l'activité de pharmacovigilance de routine.

3.3.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Toripalimab en association avec une chimiothérapie à base de platine (voir rubrique 4.2)

La sécurité du toripalimab en association à une chimiothérapie à base de platine a été évaluée chez 403 patients atteints d'un carcinome du nasopharynx (CNP) ou d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) recevant 240 mg de toripalimab toutes les 3 semaines dans les études JUPITER-02 ou JUPITER-06. La durée médiane de traitement chez ces patients était de 6,5 mois (intervalle de 1 jour à 2,1 ans). Les fréquences incluses ci-dessous dans le tableau 2 sont basées sur tous les effets indésirables médicamenteux signalés, quelle que soit l'évaluation de la causalité par l'investigateur. Dans cette population de patients, les effets indésirables les plus fréquents étaient l'anémie (44,9 %), la leucopénie (41,7 %), la neutropénie (39,0 %), la thrombopénie (30,3 %), la nausée (29,8 %), le vomissement (27,3 %), l'appétit diminué (23,8 %), l'éruption cutanée (23,8 %), la fatigue (23,6 %), le bilan hépatique anormal (22,3 %), l'hypothyroïdie (18,4 %), la constipation (16,6 %), la neuropathie (15,1 %), la colite (14,1 %), la fièvre (13,6 %), la toux (11,4 %), le prurit

(11,4 %), la diminution de la clairance de la créatinine (11,2 %), et l'hyponatrémie (10,2 %). Les incidences des effets indésirables de grades 3 à 5 chez les patients atteints de CNP étaient de 81,5 % pour le toripalimab en association et de 83,9 % pour la chimiothérapie seule et, chez les patients atteints de CEO, étaient de 24,9 % pour le toripalimab en association et de 13,6 % pour la chimiothérapie seule.

Pour plus de précisions se référer au RCP ».

3.3.4 Plan de gestion des risques

Le résumé des risques du PGR de LOQTORZI (toripalimab) (version 1.5, 12/07/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Effets indésirables d'origine immunologique (incluant pneumopathie immuno-médiée, colite et diarrhée, hépatite, myocardite, néphrite, endocrinopathie, pancréatite, myosite, effets indésirables cutanés et autre événement d'origine immunologique) Rejet de greffe d'organe solide
Risques importants potentiels	Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) avec toripalimab après greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques Toxicité embryo-fœtale
Informations manquantes	Sans objet

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

LOQTORZI (toripalimab) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin en l'absence de données permettant d'étayer une telle amélioration.

3.6 Programme d'études

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

➔ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
A Study of Toripalimab in Combination With Cisplatin and Gemcitabine in Participants With Recurrent Metastatic Nasopharyngeal Cancer (TRANSPARENT)-Sponsor Coherus Biosciences, Inc	Etude de phase IV, monobras en ouvert. L'étude vise principalement à évaluer l'efficacité du toripalimab en association avec une chimiothérapie à base de cisplatine et de gemcitabine.	Début de l'étude 01/11/2024 et fin de l'étude 31/12/2027

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Toripalimab or Placebo With Paclitaxel and Cisplatin in Esophageal Squamous Cell Carcinoma (JUPITER06) NCT03829969	L'objectif de cette étude est de comparer l'efficacité et la sécurité du toripalimab associé au paclitaxel et au cisplatine à celles d'un placebo associé à la chimiothérapie chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé ou métastatique n'ayant pas reçu de chimiothérapie systémique auparavant.	Début de l'étude 31/01/2019 et fin de l'étude 30/09/2023

4. Discussion

Au total, LOQTORZI (toripalimab) en association à la chimiothérapie par gemcitabine (G) et cisplatine (C), et poursuivi en monothérapie jusqu'à progression ou toxicité acceptable et au maximum pendant 24 mois, a démontré sa supériorité par rapport au placebo en association à la gemcitabine et au cisplatine sur :

- **la survie sans progression (SSP)** au *cut-off* du 30 mai 2020 (critère de jugement principal) après un suivi médian de 10,7 mois : médiane de 11,7 mois (IC₉₅ % [11,04 ; NE]) dans le groupe toripalimab + G + C avec 49 événements observés *versus* 8,0 mois dans le groupe placebo + G + C avec 79 événements observés correspondant à un **HR de 0,52 (IC₉₅ % [0,36 ; 0,74]) ; p=0,0003** ;
- **le taux de réponse objective** au *cut-off* du 30 mai 2020 (critère secondaire hiérarchisé) : 77,4 % dans le groupe toripalimab + G + C *versus* 66,4 % dans le groupe placebo + G + C, soit une différence entre les groupes de **10,8 % (IC₉₅ % [0,84 ; 20,69]) ; p=0,0335** ;
- **la survie globale** au *cut-off* du 18/11/2022 dans la population ITT correspondant à un suivi médian de 36,04 mois (critère secondaire hiérarchisé) : médiane de survie globale non atteinte dans le groupe expérimental toripalimab + G + C *versus* 33,7 mois [IC₉₅ % : 27,01 - 44,19] dans le groupe placebo + G + C et un **HR=0,63 (IC₉₅ % [0, 446, 0,891]) ; p= 0,0083**.

Un profil de tolérance du LOQTORZI (toripalimab) notamment marqué par un nombre plus important dans le groupe toripalimab + G + C que dans le groupe placebo + G + C d'événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement (11,6 % *versus* 4,9 %) et d'événements immuno-médiés (54,1 % *versus* 21,7 %). A noter qu'il a été observé 3,4% de décès faisant suite à des EI dans le groupe toripalimab + G + C *versus* 2,8 % dans le groupe placebo + G + C.

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- la problématique de transposabilité des résultats à la population française chez laquelle le sous-type des carcinomes épidermoïdes kératinisants (type I) non liés à l'EBV est plus fréquemment rencontrés que dans l'étude pivot JUPITER-02 (population incluse dans JUPITER-02 exclusivement d'origine asiatique [où le cancer du nasopharynx est associé à l'infection EBV endémique avec une histologie principalement non kératinisante] avec 1 % de cancer du nasopharynx de forme kératinisante) ;
- la multiplicité des analyses notamment de la survie globale, avec des amendements postérieurs aux inclusions, portant sur des analyses dites « descriptives » puis inférentielles mais au seuil arbitraire de 10⁻⁶ ;
- des analyses en sous-groupe exploratoires ayant montré une hétérogénéité significative de l'effet en survie globale selon le stade de la maladie des patients à l'inclusion (récidivant et métastatiques *versus* métastatique d'emblée), l'effet semblant limité aux patients inclus avec tumeurs récidivantes et métastases ;
- aucune conclusion formelle ne pouvant être tirée sur la qualité de vie s'agissant d'un critère de jugement exploratoire ;

- un effet sur la PFS porté par un retard aux progressions et potentiellement biaisé par des censures informatives ;
- un profil de tolérance notamment marqué par des événements immuno-médiés (54,1 % d'EI immuno-médiés dont 9,6 % de grades ≥ 3 dans le groupe toripalimab + G + C *versus* 21,7 % dont 1,4 % dans le groupe placebo + G + C et avec un nombre plus important dans le groupe toripalimab associé à la chimiothérapie par rapport au groupe contrôle (placebo associé à la chimiothérapie) notamment d'hypothyroïdie (23,3 % *versus* 8,4 %), d'éruptions cutanées (14,4 % *versus* 6,3 %), de prurit (8,2 % *versus* 4,2 %), d'une augmentation des ASAT et des ALAT (6,8 % *versus* 1,4 % chacun), des tests anormaux de la fonction thyroïdienne (5,5 % *versus* 2,8 %) et également les pneumonies (2,1 % *versus* 0,0 %).

Compte tenu des données d'efficacité, de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité. L'impact 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

LOQTORZI (toripalimab), en association à une chimiothérapie combinée à base de gemcitabine et cisplatine puis en monothérapie est un traitement de première ligne chez les patients adultes atteints d'un cancer du nasopharynx métastatique ou récidivant non éligible à un traitement par chirurgie ou par radiothérapie.

LOQTORZI (toripalimab), en association à une chimiothérapie combinée à base de gemcitabine et cisplatine puis en traitement de maintenance en monothérapie a montré sa supériorité dans une étude de phase III randomisé en termes de survie sans progression et de survie globale par rapport à l'association gemcitabine - cisplatine seule chez des patients adultes atteints d'un cancer du nasopharynx métastatique ou récidivant non éligible à un traitement par chirurgie ou par radiothérapie en première ligne de traitement.

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 comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le cancer du nasopharynx métastatique ou récidivant non éligible à un traitement par chirurgie ou par radiothérapie 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.

- LOQTORZI (toripalimab) en association au cisplatine et à la gemcitabine est un traitement de 1^{ère} ligne dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome du nasopharynx métastatique ou récidivant, non éligible à un traitement par chirurgie ou par radiothérapie.

→ **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact sur la morbi-mortalité avec une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression mais sans impact démontré sur la qualité de vie,
 - de l'absence de données permettant d'évaluer un impact supplémentaire sur le parcours de soin et/ou de vie,

LOQTORZI (toripalimab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LOQTORZI (toripalimab) 240 mg, solution à diluer pour perfusion, est important dans l'indication : « en association au cisplatine et à la gemcitabine dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome du nasopharynx métastatique ou récidivant, non éligible à un traitement par chirurgie ou par radiothérapie ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de LOQTORZI (toripalimab) 240 mg, solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication d'AMM et à la posologie de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité de LOQTORZI (toripalimab) en association à la gemcitabine + cisplatine puis en traitement d'entretien par rapport à l'association gemcitabine + cisplatine seule dans une étude de phase III randomisée en double aveugle en termes de :
 - survie sans progression (critère de jugement principal) avec un HR=0,52 (IC_{95%} [0,36 ; 0,74]), (médiane de 11,7 mois [IC_{95%} [11,04 ; NE]) dans le groupe toripalimab + G + C *versus* 8,0 mois (IC_{95%} [6,97 ; 9,53]) dans le groupe placebo + G + C) ;
 - survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) avec un HR= 0,63 [IC_{95%} : 0,446 ; 0,891] et une médiane de survie globale non atteinte dans le groupe toripalimab + G + C *versus* 33,7 mois dans le groupe placebo + G + C ;

et ce malgré :

- une problématique de transposabilité des résultats à la population française (sous-représentation du sous-type de cancer du nasopharynx kératinisant dans l'étude pivot ayant inclus une population exclusivement d'origine asiatique) ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie (critère exploratoire) ;
- le profil de tolérance de LOQTORZI (toripalimab) notamment marqué par un nombre plus important dans le groupe toripalimab que dans le groupe contrôle d'événements indésirables (EI)

notamment ayant entraîné une interruption de traitement (11,6% *versus* 4,9%), et d'EI immuno-médiés (54,1% *versus* 21,7%),

la Commission considère que LOQTORZI (toripalimab) 240 mg, solution à diluer pour perfusion, en association à la chimiothérapie gemcitabine + cisplatine apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'association gemcitabine + cisplatine seule en traitement de 1^{ère} ligne patients chez les patients atteints d'un carcinome du nasopharynx métastatique ou récidivant non éligible à un traitement par chirurgie ou par radiothérapie.

5.5 Population cible

La population cible de LOQTORZI (toripalimab) correspond aux patients adultes atteints d'un carcinome du nasopharynx métastatique ou récidivant, non éligible à un traitement par chirurgie ou par radiothérapie traités en 1^{ère} ligne.

En France en 2022, 337 cas de carcinome du nasopharynx ont été nouvellement diagnostiqués¹⁰. Parmi eux, environ 10% sont d'emblée métastatiques¹¹ (soit 34 patients métastatiques et 304 patients non métastatiques au diagnostic) et 80% des patients non métastatiques sont guéris avec les traitements habituels¹² soit 243 patients et 61 patients considérés comme non guéris.

Par conséquent, au total, le nombre de patients relevant de LOQTORZI (toripalimab) pour cette indication est estimé à 95 patients (34+61).

La population cible est estimée à environ 100 patients par an.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁰ WHO International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. France. Cancer Today. Globacan 2022.

¹¹ Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma. The Lancet Oncology, 2019; 20(1): e28–e41.

¹² Anne W. M. Lee, Brigitte B.Y Ma, Wai Tong Ng et al. Management of nasopharyngeal carcinoma: current practice and future perspective. Journal of Clinical Oncology. 2015 Oct 10;33(29):3356-64. doi: 10.1200/JCO.2015.60.9347