



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

02 FEVRIER 2022

nivolumab

OPDIVO 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge du cancer de l'œsophage et de la jonction œsogastrique dépend du stade de la maladie au moment du diagnostic.

La chirurgie seule est réservée aux cancers de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique de stade I et II.

Le traitement à visée curative des cancers de l'œsophage et de la jonction œsogastrique de stade II ou III est une chirurgie précédée d'une radiochimiothérapie associant carboplatine et paclitaxel ou FOLFOX. En cas de tumeur localement avancée ou de terrain défavorable à la chirurgie, le traitement à visée curative peut également consister en de la radio-chimiothérapie (RCT) seule éventuellement complétée par une chirurgie de rattrapage en cas de réponse incomplète.

Malgré la RCT et la chirurgie, il persiste des traces résiduelles de la maladie chez une partie des patients. Ces patients sont considérés à « haut risque » de récurrences. A ce jour, il n'y a pas de traitement adjuvant préconisé dans les recommandations européennes.

Place du médicament

OPDIVO (nivolumab) est un traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines.

La Commission souligne qu'en situation adjuvante, la durée maximale du traitement avec OPDIVO indiquée dans le RCP est de 12 mois.

A ce jour, la supériorité d'OPDIVO (nivolumab) par rapport au placebo a été démontrée uniquement en termes de survie sans maladie. La Commission est en attente des données de survie globale de l'étude CheckMate 577 (date prévisionnelle de disponibilité des résultats 2024).

Motif de l'examen	Extension
Indication concernée	OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et qui présentent une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure (voir rubrique 5.1 du RCP).
SMR	IMPORTANT uniquement en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines. INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations, faute de données.
ASMR	<p>► Dans le périmètre de remboursement retenu par la Commission : Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité du nivolumab par rapport au placebo dans une étude de phase III, randomisée, en double insu, en termes de survie sans maladie (gain en médiane de survie sans maladie de 11,4 mois, HR=0,69, IC96,4% [0,56 ; 0,86] ; p=0,0003). <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'immaturation des données de survie globale pour conclure à un avantage du nivolumab par rapport au placebo sur ce critère de jugement, - le nombre d'événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement plus important dans le groupe nivolumab (13,3% versus 8,1%), - l'absence de données de qualité de vie à valeur démonstrative, <p>La Commission de la Transparence considère qu'OPDIVO (nivolumab), en traitement adjuvant, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la stratégie de prise en charge actuelle des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines.</p> <p>► Dans le périmètre non retenu au remboursement : Sans objet</p>
ISP	OPDIVO (nivolumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	OPDIVO (nivolumab) est un traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines. La Commission souligne qu'en situation adjuvante, la durée maximale du traitement avec OPDIVO indiquée dans le RCP est de 12 mois.
Population cible	La population cible d'OPDIVO (nivolumab) peut être estimée à un maximum de 1 468 patients

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription d'OPDIVO (nivolumab), solution à diluer pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication suivante (datant du 28/07/2021, AMM centralisée) :

« OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et qui présentent une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure ».

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

Cette spécialité est disponible en France dans le cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique dans le cadre d'un accès précoce post-AMM autorisé par la HAS le 24/01, dans une indication plus restreinte : « en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure **et** une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines. »

02 INDICATIONS

Mélanome

OPDIVO est indiqué en monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Traitement adjuvant du mélanome

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

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

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

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.

Mésothéliome pleural malin (MPM)

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

Carcinome à cellules rénales (CCR)

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

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

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

Lymphome de Hodgkin classique (LHc)

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

Cancer épidermoïde de la tête et du cou (SCCHN)

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (voir rubrique 5.1).

Carcinome urothélial

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

Carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO)

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

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

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

Traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique (CO ou CJOG)

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

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

OPDIVO est indiqué en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne de traitement, dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score combiné positif (Combined Positive Score : CPS) ≥ 5 .

03 POSOLOGIE

« Cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique (traitement adjuvant)

La dose recommandée d'OPDIVO est soit de 240 mg de nivolumab administré par voie intraveineuse toutes les 2 semaines, soit de 480 mg de nivolumab administré par voie intraveineuse toutes les 4 semaines les 16 premières semaines, suivi de 480 mg toutes les 4 semaines.

Pour le traitement en adjuvant, **la durée maximale du traitement avec OPDIVO est de 12 mois.** »

04 BESOIN MEDICAL

Le cancer de l'œsophage est le troisième cancer digestif en France (après le cancer colorectal et le cancer gastrique) avec **une incidence d'environ 5 450 nouveaux cas en 2018**¹.

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

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

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

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

Les tumeurs de la jonction oeso-gastrique (JGO) sont considérées selon leur localisation, soit comme des cancers de l'œsophage soit comme des cancers gastriques. Il existe trois types d'adénocarcinomes de la JGO selon la classification de Siewert² :

- Type I : adénocarcinome de l'œsophage distal dont le centre de la tumeur est situé entre 1 et 5 cm au-dessus de la JGO ;
- Type II : vrai adénocarcinome du cardia dont le centre de la tumeur se situe entre 1 cm au-dessus et 2 cm en dessous de la JGO ;
- Type III : adénocarcinome de la région sous-cardiale dont le centre de la tumeur se situe 2 à 5 cm en dessous de la JGO

En l'absence de données comparatives entre les tumeurs sans expression du PD-L1 et les tumeurs avec expression du PD-L1, la valeur pronostique de l'expression du PD-L1 dans le cancer de l'œsophage et ses différents sous-types n'est pas formellement établie.

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

Les patients sont généralement diagnostiqués à un stade avancé. Ce cancer est de mauvais pronostic, il engage le pronostic vital des patients à court terme : le taux de survie à 5 ans est de 14% en France pour le carcinome épidermoïde (CEO) et de 16% pour l'adénocarcinome³.

Pour les patients éligibles à la radiochimiothérapie et la chirurgie curative, de nombreux patients vont avoir des traces résiduelles de la maladie et sont considérés à « haut risque » avec un taux de récurrences locorégionales ou à distance élevé⁴.

La prise en charge du cancer de l'œsophage et de la jonction œsogastrique dépend du stade de la maladie au moment du diagnostic.

La chirurgie seule est réservée aux cancers de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique de stade I et II.

Le traitement à visée curative des cancers de l'œsophage et de la jonction œsogastrique de stade II ou III est une chirurgie précédée d'une radiochimiothérapie associant carboplatine et paclitaxel ou FOLFOX. En cas de tumeur localement avancée ou de terrain défavorable à la chirurgie, le

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

² NCCN guidelines. Esophageal and Esophagogastric Junction cancers. version 2.2021.

³ Cariou M, Robaszkiewicz M, Bouvier A-M, Bouvier V, Lecoffre C, Lafay L et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 – Oesophage. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer, septembre 2020,

⁴ Lou F, Sima CS, Adusumilli PS et al. Esophageal cancer recurrence patterns and implications for surveillance. J Thorac Oncol. 2013 Dec;8(12):1558-62.

traitement à visée curative peut également consister en de la radio-chimiothérapie (RCT) seule éventuellement complétée par une chirurgie de rattrapage en cas de réponse incomplète⁵. Malgré la RCT et la chirurgie, il persiste des traces résiduelles de la maladie chez une partie des patients. Ces patients sont considérés à « haut risque » de récurrences. A ce jour, il n'y a pas de traitement adjuvant préconisé dans les recommandations européennes⁶.

Le besoin médical est actuellement non couvert chez les patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète. Il existe donc un besoin médical à disposer de médicaments efficaces, réduisant le risque de récurrence, améliorant la survie globale et la qualité de vie des patients et bien tolérés.

⁵ Thesaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). SNFGE. Cancer de l'œsophage. (Mise à jour du 23/09/2016).

⁶ Lordick F, Mariette C, Haustermans K et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines
HAS - Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation 7/25
Avis version définitive

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines, les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) sont les suivants :

05.1 Médicaments

Aucun autre traitement médicamenteux n'est actuellement indiqué dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La surveillance

► Conclusion

Dans l'indication d'AMM, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent en dehors de la surveillance des patients.

Dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission limité au traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent en dehors de la surveillance des patients.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

OPDIVO (nivolumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable à celui de l'AMM européenne à savoir : « patients with completely resected esophageal or gastroesophageal junction cancer with residual pathologic disease, who have received neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) ».

► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	-
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Demande non encore soumise	-
Belgique	Demande non encore soumise	-
Espagne	Demande non encore soumise	-
Italie	Demande non encore soumise	-

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'OPDIVO (nivolumab) dans son extension d'indication en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure repose sur une étude de phase III (CheckMate 577⁷).

L'étude CheckMate 577 de phase III, de supériorité, randomisée, en double aveugle a comparé le nivolumab au placebo dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et ayant une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection chirurgicale complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines.

07.1 Efficacité

Référence	A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Phase III Study of Adjuvant Nivolumab or Placebo in Subjects with Resected Esophageal, or Gastroesophageal Junction Cancer
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02743494
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité du nivolumab par rapport au placebo chez des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète

⁷ Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. N Engl J Med 2021;384:1191-203.

<p>Type de l'étude</p>	<p>Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparant l'efficacité et la tolérance de nivolumab versus placebo.</p> <p>La randomisation était stratifiée selon l'histologie de la tumeur (épidermoïde ou adénocarcinome), le statut pathologique des ganglions lymphatiques (positif [≥ypN1] ou négatif [ypN0]) et le niveau d'expression de PD-L1 (>1% vs <1% ou indéterminé/non évaluable)</p>
<p>Date et durée de l'étude</p>	<p>Date du 1^{er} patient inclus : 14/07/2016 Date du dernier patient inclus : 07/11/2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire de SSM : 03/07/2020 Date de l'extraction des données pour l'analyse de suivi : 18/02/2021</p>
<p>Principaux critères d'inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 18 ans ou plus ; - Carcinome de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique de stade II ou III (selon la 7^{ème} classification AJCC), avec une histologie prédominante d'adénocarcinome ou de carcinome épidermoïde au moment du diagnostic ; - Radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure (à base de sels de platine) suivie d'une chirurgie, avant la randomisation. Le protocole de chimiothérapie et de radiothérapie pouvait suivre les standards locaux, en accord avec les recommandations du NCCN et de l'ESMO ; - Résection complète (R0, chirurgicalement sans maladie), avec des marges négatives sur la pièce opératoire (définies par l'absence de tumeur à 1 mm des marges de résection proximale, distale ou circonférentielle) ; - Maladie résiduelle, c'est-à-dire absence d'une réponse pathologique complète, avec au moins ypN1 ou ypT1 indiqué dans le rapport pathologique d'analyse de la pièce opératoire. En cas d'incertitude (e.g. ypNx), il était recommandé que l'investigateur soit consulté avant la randomisation ; - Résection complète 4 à 16 semaines avant la randomisation ; - ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) de 0-1 ; - Absence de maladie documentée par un examen physique et d'imagerie complet au cours des 4 semaines précédant la randomisation ; - Tissu tumoral réséqué fourni afin de tester l'expression de PD-L1.
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinome de l'œsophage cervical ; - Absence de radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure (une chimiothérapie seule ou une radiothérapie seule avant la chirurgie n'était pas acceptée) ; - Maladie résécable de stade IV ; - Administration d'un traitement pour le cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique après la résection complète ; - Maladie auto-immune active, connue ou suspectée (sauf exceptions mentionnées dans le protocole) ; - Affection nécessitant un traitement systémique par corticoïdes (>10 mg/j de prednisone) ou un autre traitement immunosuppresseur au cours des 14 jours précédant la randomisation (sauf exceptions mentionnées dans le protocole) ; - Antécédent de tumeur maligne active au cours des 3 dernières années (sauf exceptions mentionnées dans le protocole).
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Avant la sélection Sélection Traitement</p> <p>Patients avec CO ou CJOG de stade II ou III Chimio-radiothérapie néo-adjuvante suivie par une résection chirurgicale</p> <p>Réséqué R0 Maladie résiduelle (≥ypN1 ou ≥ypT1) ECOG 0-1</p> <p>Randomisation 2:1 ; N=760</p> <p>Nivolumab 240 mg IV Q2W pendant 16 semaines puis Nivolumab 480 mg IV Q4W</p> <p>Placebo IV Q2W pendant 16 semaines puis Placebo IV Q4W</p> <p>Poursuite du traitement jusqu'à récurrence, toxicité inacceptable, retrait de consentement du patient ou jusqu'à un maximum d'1 an de traitement.</p> <p>Q2W = Toutes les 2 semaines, Q4W = Toutes les 4 semaines, IV = Intraveineux, CO = Carcinome de l'œsophage, CJOG = Carcinome de la jonction œso-gastrique.</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients étaient randomisés selon un ratio 2:1 dans l'un des groupes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe expérimental : Nivolumab 240 mg administré en perfusion IV de 30 minutes toutes les 2 semaines pendant 16 semaines puis nivolumab 480 mg

	<p>administré toutes les 4 semaines pour une durée totale de traitement d'un an.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe témoin : Placebo administré en perfusion IV de 30 minutes toutes les 2 semaines pendant 16 semaines puis toutes les 4 semaines pour une durée totale de traitement d'un an. <p>Aucune modification de la dose n'était autorisée. Une administration différée des doses pouvait toutefois être autorisée</p> <p>Le traitement était administré pendant une durée maximale d'un an ou jusqu'à récurrence, toxicité jugée inacceptable ou retrait de consentement du patient.</p>
Critère de jugement principal	<p><u>Survie sans maladie (SSM) évaluée par l'investigateur</u>, définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une récurrence de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues).</p> <p>La récurrence de la maladie était évaluée par imagerie toutes les 12±1 semaines entre l'instauration et le 12^{ème} mois, puis toutes les 12±2 semaines jusqu'au 24^{ème} mois, et enfin selon les pratiques locales jusqu'à 5 ans après la dernière dose du dernier patient, avec au minimum un scanner tous les 6 à 12 mois.</p> <p>A noter que le critère de jugement principal a été modifié en cours d'étude, la survie globale était initialement un deuxième critère de jugement principal et a été modifié en critère de jugement secondaire hiérarchisé</p>
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critère de jugement secondaire (hiérarchisé) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie globale (SG), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues).
Critères de jugement exploratoires	<p><u>Critères de jugement exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie sans maladie à distance (SSMD), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation par l'investigateur d'une récurrence à distance de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues) ; - Survie sans progression 2 (SSP2) définie comme le délai entre la randomisation et la date de survenue (définie par l'investigateur) d'une progression objective de la maladie ou du décès (quelle qu'en soit la cause), après l'instauration du premier ou du deuxième traitement subséquent. - Evolution des symptômes liés à la maladie mesurée par le score Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophageal (FACT-E) au cours du suivi ; - Qualité de vie mesurée par le score EQ-5D et par son échelle visuelle analogique (VAS) au cours du suivi ; - Tolérance du traitement
Taille de l'échantillon	<p>Le nombre de sujets nécessaire a été calculé afin d'avoir une puissance suffisante pour mettre en évidence une différence entre les 2 groupes sur le critère de jugement principal de SSM, avec un alpha bilatéral de 0,05, et sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de SG.</p> <p>Sur la base de ces hypothèses, il était prévu d'inclure 760 patients. La démonstration de la supériorité de nivolumab par rapport au placebo nécessitait l'observation de 440 événements de SSM lors de l'analyse finale, l'étude disposant alors d'une puissance de 91% pour détecter un HR moyen de 0,72 avec un alpha bilatéral de 0,05. Ce calcul prenait en compte la réalisation d'une analyse intermédiaire de la SSM lorsqu'au moins 85% des événements prévus (374) auraient été observés.</p> <p>Il a également été fait l'hypothèse d'une distribution exponentielle pour la SG par morceau avec des HR de 1 au cours des 4 premiers mois, puis de 0,685 après 4 mois et 0,8 après 6 ans, soit un HR moyen de 0,73. Avec 760 patients randomisés et en supposant l'observation de 460 décès lors de l'analyse finale, l'étude disposait d'une puissance de 90% pour détecter un HR moyen de 0,73 avec un alpha bilatéral de 0,05. Ce calcul prenait en compte la réalisation de 2 analyses intermédiaires de SG</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement d'efficacité :</u></p> <p>Méthode d'analyse statistique pour le critère de jugement principal (Population ITT)</p>

La comparaison entre les groupes sur le critère de jugement principal (SSM) a été réalisée en utilisant un test log-rank bilatéral **stratifié selon les facteurs de randomisation (histologie de la tumeur, statut pathologique des ganglions lymphatiques et niveau d'expression de PD-L1)**. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour tracer les courbes de SSM.

Quantification de l'effet : Le *Hazard Ratio* (HR) et son intervalle de confiance à 96,4% (IC_{96,4%}) étaient estimés en utilisant un modèle de Cox stratifié avec le groupe de traitement comme seule co-variable. Une procédure de dépense de l'alpha d'O'Brien et Fleming a été utilisée pour déterminer les bornes de significativité pour l'analyse intermédiaire et l'analyse finale.

Méthode d'analyse statistique pour le critère secondaire hiérarchisé (Population ITT)

Si le critère de jugement principal (SSM) était positif alors le critère secondaire (SG) était testé statistiquement.

La comparaison entre les groupes sur la SG a été réalisée en utilisant un test log-rank bilatéral stratifié selon les facteurs de randomisation (histologie de la tumeur, statut pathologique des ganglions lymphatiques et niveau d'expression de PD-L1). Deux analyses intermédiaires sur le critère de SG étaient prévues :

- A. une 1^{ère} analyse intermédiaire réalisée au moment de l'analyse intermédiaire du critère de jugement principal de SSM. Il était estimé qu'environ 65% des 460 décès prévus pour l'analyse finale de SG auraient été observés ;
- B. si la 1^{ère} analyse intermédiaire ne démontrait pas de différence significative entre les groupes, une 2^{ème} analyse intermédiaire était prévue (au moment de l'analyse finale de SSM) après l'observation d'environ 80% des 460 décès prévus pour l'analyse finale de SG.

Une procédure de dépense de l'alpha d'O'Brien et Fleming a été utilisée pour déterminer les bornes de significativité pour les 2 analyses intermédiaires et pour l'analyse finale de SG.

La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour tracer les courbes de SG. Les patients étaient censurés s'ils étaient en vie et toujours traités, en phase de suivi, ou sortis de l'étude (perdus de vue, retrait de consentement, jamais reçu le traitement).

Population d'analyse :

Les analyses d'efficacité ont été menées sur la population ITT, définie comme l'ensemble des patients randomisés.

Les analyses de tolérance ont été conduites sur l'ensemble des patients ayant reçu au moins une fois le traitement (population traitée).

Principaux amendements au protocole

Le protocole initial a fait l'objet de 2 amendements : version 2.0 du 04/05/2017 et version 3.0 du 06/06/2019.

Les principales modifications étaient :

- protocole révisé 02 : Modification des critères d'inclusion avec l'augmentation du délai entre la résection chirurgicale et la randomisation; Modification du nombre de patients à inclure
- protocole révisé 03 : **Modification de la SG (initialement co-critère de jugement primaire) en critère de jugement secondaire hiérarchisé**, conduisant à la modification du nombre de patients à inclure et modifications des seuils d'événements observés pour la réalisation des analyses intermédiaires et finales de la SSM ; Ajout de la SSP2 en tant que critère de jugement exploratoire.

Résultats :

Effectifs

Au total, 794 patients ont été inclus dans l'étude Checkmate 577 :

- 532 patients dans le groupe nivolumab,
- 262 patients dans le groupe placebo.

Ces patients constituaient la population ITT. Parmi eux, 792 ont reçu au moins 1 dose de traitement (population de tolérance).

A la date de l'extraction de la base du 03/07/2020, le suivi médian était de 24,4 mois et tous les patients disposaient d'un suivi minimum de 6,2 mois. La majorité des patients (94,2% dans le groupe nivolumab et 92,7% dans le groupe placebo) avaient arrêté le traitement. Les principaux motifs d'arrêt de traitement étaient la fin du traitement (43,0% dans le groupe nivolumab et 38,1% dans le groupe placebo), la récurrence de la maladie (28,0% dans le groupe nivolumab et 43,5% dans le groupe placebo) et les événements indésirables liés au traitement (10,7% dans le groupe nivolumab et 3,1% dans le groupe placebo).

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients étaient similaires entre les groupes nivolumab et placebo. L'âge médian était de 62 ans et 84,5% des patients étaient des hommes.

Les caractéristiques de la maladie étaient également similaires entre les groupes. La localisation du cancer au diagnostic était l'œsophage pour 59,8% des patients et la jonction œsogastrique pour 40,2% des patients. L'histologie était un adénocarcinome pour 70,9% des patients et un carcinome épidermoïde pour 29% des patients. Ils avaient une maladie au stade II pour 35,0% et III pour 64,7% des patients.

Concernant les antécédents de traitement, tous les patients avaient reçu un traitement systémique avec résection chirurgicale de la maladie et 99,6% avaient reçu une radiothérapie néoadjuvante. Ces caractéristiques sont présentées dans le Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude CheckMate577

	Nivolumab N=532	Placebo N=262	Total N=794
Age			
Médian (Min-Max), années	62,0 (26-82)	61,0 (26-86)	62,0 (26-86)
< 65 ans, n (%)	333 (62,6)	174 (66,4)	507 (63,9)
≥ 65 ans - < 75 ans, n (%)	175 (32,9)	70 (26,7)	245 (30,9)
≥ 75 ans, n (%)	24 (4,5)	18 (6,9)	42 (5,3)
Sexe, n (%)			
Hommes	449 (84,4)	222 (84,7)	671 (84,5)
Femmes	83 (15,6)	40 (15,3)	123 (15,5)
Indice de performance ECOG, n (%)			
0	308 (57,9)	156 (59,5)	464 (58,4)
1	224 (42,1)	106 (40,5)	330 (41,6)
Localisation du cancer au diagnostic, n (%)			
Œsophage	320 (60,2)	155 (59,2)	475 (59,8)
Jonction œso-gastrique	212 (39,8)	107 (40,8)	319 (40,2)
Stade de la maladie au diagnostic, n (%)			
Stade I	0	0	0
Stade II	179 (33,6)	99 (37,8)	278 (35,0)
Stade III	351 (66,0)	163 (62,2)	514 (64,7)
Stade IV	0	0	0
Non rapporté	2 (0,4)	0	2 (0,3)
Histologie du cancer, n (%)			
Adénocarcinome	376 (70,7)	187 (71,4)	563 (70,9)
Epidermoïde	155 (29,1)	75 (28,6)	230 (29,0)
Autre	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Classification pathologique de la tumeur à l'inclusion, n (%)			
ypT0	31 (5,8)	16 (6,1)	47 (5,9)
ypT1	83 (15,6)	33 (12,6)	116 (14,6)
ypT2	119 (22,4)	73 (27,9)	192 (24,2)

ypT3	286 (53,8)	138 (52,7)	424 (53,4)
ypT4	10 (1,9)	2 (0,8)	12 (1,5)
Inconnu	3 (0,6)	0	3 (0,4)
Classification pathologique des ganglions à l'inclusion, n (%)			
ypN0	227 (42,7)	109 (41,6)	336 (42,3)
ypN1	186 (35,0)	87 (33,2)	273 (34,4)
ypN2	94 (17,7)	49 (18,7)	143 (18,0)
ypN3	25 (4,7)	16 (6,1)	41 (5,2)
Inconnu	0	1 (0,4)	1 (0,1)
Délai entre la résection complète et la randomisation, n (%)			
<4 semaines	5 (0,9)	4 (1,5)	9 (1,1)
4 à <10 semaines	177 (33,3)	70 (26,7)	247 (31,1)
10 à <16 semaines	329 (61,8)	178 (67,9)	507 (63,9)
≥16 semaines	21 (3,9)	10 (3,8)	31 (3,9)
Statut PD-L1, n (%)			
≥1%	89 (16,7)	40 (15,3)	129 (16,2)
<1%	374 (70,3)	196 (74,8)	570 (71,8)
Non rapporté*	69 (13,0)	26 (9,9)	95 (12,0)
Antécédents de traitement, n (%)			
Traitement systémique	532 (100)	262 (100)	794 (100)
Radiothérapie	529 (99,4)	262 (100)	791 (99,6)
Chirurgie	532 (100)	262 (100)	794 (100)
Délai entre l'initiation du traitement néoadjuvant et la chirurgie, n (%)			
<4 semaines	0	0	0
4 à <6 semaines	1 (0,2)	0	1 (0,1)
6 à <8 semaines	2 (0,4)	3 (1,1)	5 (0,6)
≥8 semaines	524 (98,5)	257 (98,1)	781 (98,4)
Non rapporté	5 (0,9)	2 (0,8)	7 (0,9)
Traitements systémiques antérieurs les plus fréquents (>5% des patients), n (%)			
Carboplatine	410 (77,1)	193 (73,7)	603 (75,9)
Paclitaxel	408 (76,7)	191 (72,9)	599 (75,4)
5-FU	108 (20,3)	64 (24,4)	172 (21,7)
Cisplatine	91 (17,1)	46 (17,6)	137 (17,3)
Oxaliplatine	29 (5,5)	27 (10,3)	56 (7,1)

► Critère de jugement principal : survie sans maladie (SSM) évaluée par l'investigateur

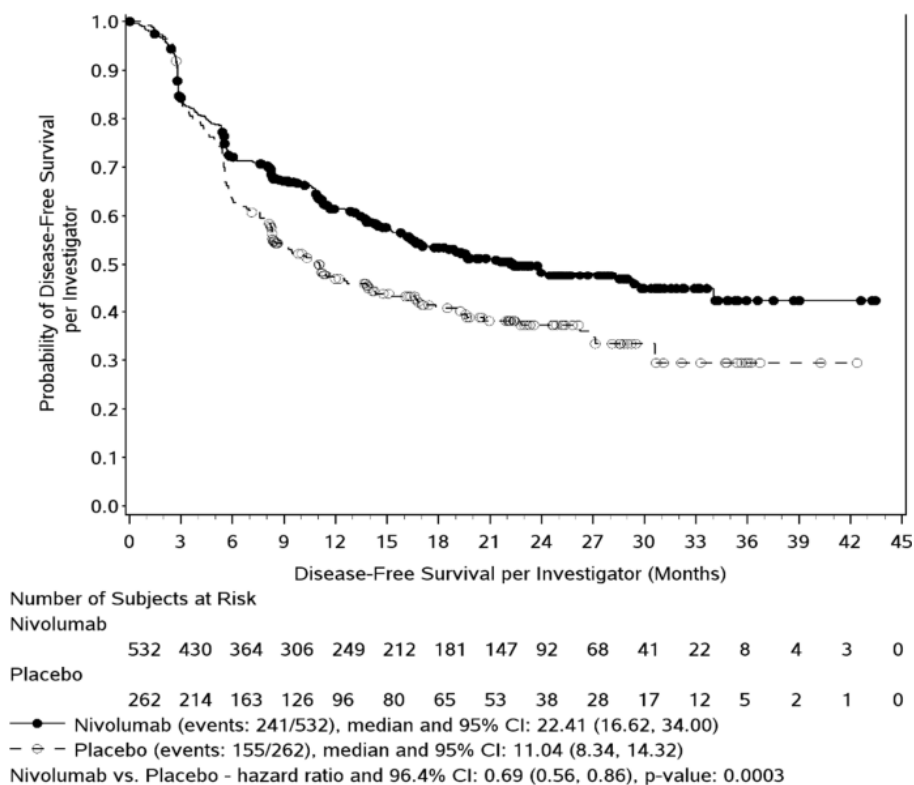
A noter que le critère de jugement principal a été modifié en cours d'étude, initialement, l'étude comportait 2 critères de jugement principaux : la survie globale et la survie sans maladie. Suite à un amendement, la SG a été évalué comme critère de jugement secondaire hiérarchisé.

Il s'agit d'une analyse intermédiaire qui a été considérée comme l'analyse principale de la survie sans maladie après avoir atteint le nombre d'événements (374) prévus dans le plan d'analyse statistique.

Lors de cette analyse, le suivi médian des patients était de 24,4 mois. Un total de 396 événements pour la SSM était survenu : 241 dans le groupe nivolumab (45,3%) et 155 dans le groupe placebo (59,2%) soit une réduction statistiquement significative du risque de récurrence de 31% par rapport au placebo (HR=0,69, IC_{96,4%} [0,56 ; 0,86] ; p=0,0003).

La médiane de survie sans maladie a été de 22,4 mois (IC_{95%} [16,6 ; 34,0]) dans le groupe nivolumab et de 11,0 mois (IC_{95%} [8,3 ; 14,3]) dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 11,4 mois en faveur du nivolumab.

Figure 1. Survie sans maladie, au 17/01/2020 dans l'étude CheckMate 577



Critère de jugement principal en fonction des facteurs de stratification de la randomisation :

	Hazard Ratio
Histologie	
Epidermoïde (n=230)	HR = 0,61, IC95%: [0,42, 0,88]
Adénocarcinome (n=563)	HR = 0,75, IC95%: [0,59 ; 0,96]
Autres (n=1)	-
Classification pathologique des ganglions à l'inclusion	
positif (\geq ypN1) (n=457)	HR = 0,67, IC95%: [0,53 ; 0,86]
négatif (ypN0) (n=336)	HR = 0,74, IC95%: [0,51 ; 1,06]
Inconnu (n=1)	-
Statut PD-L1	
PD-L1 > 1% (n=129)	HR = 0,75, IC95%: [0,45 ; 1,24]
PD-L1 < 1% (n= 570)	HR = 0,73, IC95%: [0,57 ; 0,92]
indéterminé/non évaluable (n=95)	HR = 0,54, IC95%: [0,27 ; 1,05]

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

A la date de l'analyse principale sur la survie sans maladie, les données de survie globale n'étaient pas mures. Aucune donnée n'a été fournie par le laboratoire concernant ce critère.

► Critères de jugement exploratoires

- Survie sans maladie à distance (SSMD) évaluée par l'investigateur : un total de 352 événements de récurrence à distance a été observé, 218 dans le groupe nivolumab (41,0%) et 134 dans le groupe placebo (51,1%). La médiane de survie sans maladie à distance a été de 28,3 mois (IC_{95%} [21,3 ; NA]) dans le groupe nivolumab et de 17,6 mois (IC_{95%} [12,5 ; 25,4]) dans le groupe placebo.
- Survie sans progression après un traitement subséquent (SSP2), évaluée par l'investigateur : un total de 263 événements de SSP2 a été observé, 163 dans le groupe nivolumab (30,6%) et 100 dans le groupe placebo (38,2%). La médiane de survie sans progression après un traitement

subséquent n'était pas atteinte dans le groupe nivolumab (IC_{95%} [34,0 ; NA]) et a été de 32,07 mois (IC_{95%} [24,2 ; NA]) dans le groupe placebo.

► Traitements ultérieurs reçus

Sur les 532 patients randomisés dans le groupe nivolumab, 157 (29,5 %) ont reçu un traitement ultérieur, dont 123 (23,1%) ont reçu une chimiothérapie ultérieure. Sur les 262 patients randomisés dans le groupe placebo, 111 (42,4%) ont reçu un traitement ultérieur, dont 85 (32,4%) qui ont reçu chimiothérapie ultérieure. Quatre patients (0,8 %) dans le groupe nivolumab et 17 patients (6,5 %) dans le groupe placebo reçu un traitement anti-PD1 ultérieur.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients, dans l'étude CheckMate 577, a été analysée à l'aide du score Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophageal (FACT-E) et du score EQ-5D et par son échelle visuelle analogique (VAS).

Dans la mesure où l'évaluation de la qualité de vie était exploratoire, aucune conclusion fiable ne peut donc être retenue sur l'évaluation de ce critère.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude CheckMate 577

Les résultats présentés sont issus de l'extraction de la base du 18/02/2021 (correspondant à une analyse avec un suivi médian plus long de 32,2 mois), la durée minimale de suivi des patients était de 14,0 mois. La durée médiane de traitement était de 10,8 mois dans le groupe nivolumab et de 9,0 mois dans le groupe placebo.

La tolérance a été évaluée dans la population de patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement, soit 792 patients : 532 dans le groupe nivolumab et 260 dans le groupe placebo.

Ensemble des EI :

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 96,4% dans le groupe nivolumab et de 93,5% dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant eu un EI de grades 3-4 a été de 35,0% et de 32,3% respectivement dans les groupes nivolumab et placebo. Les EI les plus fréquents observés dans les deux groupes de traitement ont été la diarrhée (29,1% dans le groupe nivolumab et 29,2% dans le groupe placebo), la fatigue (27,1% dans le groupe nivolumab et 24,2% dans le groupe placebo), et les nausées (22,7% dans le groupe nivolumab et 21,2% dans le groupe placebo).

EI liés au traitement :

Les proportions de patients ayant rapporté au moins un EI considéré lié au traitement a été de 71,2% dans le groupe nivolumab et de 46,9 % dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant eu un EI de grades 3-4 considéré lié au traitement a été de 13,9% et de 6,2% respectivement dans les groupes nivolumab et placebo.

EI grave :

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de 30,1% dans le groupe nivolumab et de 30,8% dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant eu un EIG jugés liés au traitement a été de 7,7% et de 2,7% respectivement dans les groupes nivolumab et placebo.

Arrêt de traitement :

Les fréquences des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement ont été de 13,3% dans le groupe nivolumab et de 8,1% dans le groupe placebo. Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (≥1% des patients) dans le groupe nivolumab ont été les pneumonies.

Décès :

Aucune analyse concernant les décès n'est disponible dans le rapport d'étude. Un effet indésirable grave de grade 5 (arrêt cardiaque) dans le groupe nivolumab est mentionné dans le rapport d'étude.

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

Le résumé des risques du PGR de OPDIVO (nivolumab), version 20.4 du 24/06/2021, est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Pneumopathie d'origine immunologique - Colite d'origine immunologique - Hépatite d'origine immunologique - Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique - Endocrinopathie d'origine immunologique - Événement indésirable cutané d'origine immunologique - Autre événement indésirable d'origine immunologique - Réaction grave lors de la perfusion
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité embryo foétale - Immunogénicité - Complication d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques après traitement par nivolumab dans le lymphome de Hodgkin - Risque de GvHD avec le nivolumab après allogreffe
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Patient avec insuffisance hépatique et/ou rénale sévère - Patient avec maladie auto-immune - Patient ayant reçu un traitement immunosuppresseur systémique avant d'initier le nivolumab

7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a indiqué qu'aucun nouveau rapport de pharmacovigilance (PBRER) n'était disponible depuis la dernière évaluation d'OPDIVO (nivolumab), dont les éléments sont rappelés ci-dessous⁸ :

« Le laboratoire a fourni les données de tolérance des PBRER couvrant les périodes du 04 janvier 2019 au 03 juillet 2019 (9^{ème} version) et du 04 juillet 2019 au 03 juillet 2020 (10^{ème} version).

Au cours de ces périodes :

- 7 signaux ont été identifiés, analysés et clôturés : myocardite, diabète de type 1 fulminant, tuberculose, lymphohistiocytose hémophagocytaire, anémie hémolytique auto-immune, péricardite et lichen scléreux/autres lichens
- 1 signal a été identifié mais non validé : thrombo-embolisme veineux
- 1 signal est en cours d'évaluation : fasciite à éosinophiles
- Le document de sécurité de référence (Core Data Sheet) a été mis à jour pour :
 - Ajout des modifications de traitement recommandées pour les myocardites de grade 2, et informations renforcées sur le diagnostic et le traitement des myocardites
 - Ajout des lymphohistiocytoses hémophagocytaires et des anémies hémolytiques auto-immunes dans les événements indésirables post-AMM
 - Ajout des péricardites dans les événements indésirables post-AMM

Le laboratoire a également fourni les rapports d'évaluation du PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) couvrant les périodes du 04 juillet 2018 au 03 janvier 2019, et du 04 janvier 2019 au 03 juillet 2019. Les conclusions de ces deux rapports étaient identiques, et considéraient que la balance bénéfiques/risques demeurait inchangée, et qu'aucune préoccupation nouvelle concernant la tolérance n'avait été identifiée. »

⁸ OPDIVO – Avis de la CT du 02/06/2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19064_OPDIVO_PIC_REEV_AvisDef_CT19064.pdf (consulté le 27/08/2021)

7.3.4 Données issues des RCP

« Nivolumab en monothérapie (voir rubrique 4.2)

Résumé du profil de sécurité

Dans l'ensemble des données poolées de nivolumab en monothérapie dans différents types de tumeur (n = 3771) avec un suivi minimum de 2,3 à 28 mois, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$ des patients) ont été : fatigue (46%), douleur musculosquelettique (31%), diarrhée (26%), nausées (24%), toux (24%), éruption cutanée (24%), dyspnée (18%), prurit (18%), diminution de l'appétit (18%), constipation (17%), douleur abdominale (16%), infection des voies aériennes supérieures (16%), arthralgie (15%), fièvre (14%), vomissement (14%), céphalée (13%) et œdème (11%). La plupart des effets indésirables était d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2). Avec un suivi minimum de 63 mois dans le CBNPC, aucun nouveau signal relatif à la sécurité n'a été identifié. »

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'OPDIVO (nivolumab) dans son extension d'indication en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure repose sur une étude de phase III (CheckMate 577).

L'étude CheckMate 577 est une étude de phase III, de supériorité, randomisée, en double aveugle qui a comparé le nivolumab au placebo dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique. Ces patients avaient une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection chirurgicale complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines.

Au total, 794 patients ont été randomisés selon un ratio 2 :1 dans l'étude : 532 dans le groupe nivolumab et 262 dans le groupe placebo. La randomisation était stratifiée selon l'histologie de la tumeur (épidermoïde ou adénocarcinome), le statut pathologique des ganglions lymphatiques (positif [\geq ypN1] ou négatif [ypN0]) et le niveau d'expression de PD-L1 ($>1\%$ vs $<1\%$ ou indéterminé/non évaluable). Le traitement a été administré pendant une durée maximale d'un an ou jusqu'à récurrence, toxicité jugée inacceptable ou retrait de consentement du patient.

Les caractéristiques démographiques des patients étaient similaires entre les groupes nivolumab et placebo. L'âge médian était de 62 ans et 84,5% des patients étaient des hommes.

Les caractéristiques de la maladie étaient également similaires entre les groupes. La localisation du cancer au diagnostic était l'œsophage pour 59,8% des patients et la jonction œsogastrique pour 40,2% des patients. L'histologie était un adénocarcinome pour 70,9% des patients et un carcinome épidermoïde pour 29% des patients. Ils avaient une maladie au stade II pour 35,0% et III pour 64,7% des patients.

Concernant les antécédents de traitement, tous les patients avaient reçu un traitement systémique avec résection chirurgicale de la maladie et 99,6% avaient reçu une radiothérapie néoadjuvante.

► Efficacité

Le critère de jugement principal était la survie sans maladie évaluée par l'investigateur.

A noter que le critère de jugement principal a été modifié en cours d'étude, la survie globale et la survie sans maladie étaient initialement les deux critères de jugement principaux. Suite à un amendement, la survie globale a été évaluée en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé.

Lors de l'analyse intermédiaire, prévue au protocole et qui a été considérée comme l'analyse principale pour ce critère, le suivi médian des patients était de 24,4 mois

. Un total de 396 événements pour la SSM était survenu : 241 dans le groupe nivolumab (45,3%) et 155 dans le groupe placebo (59,2%) soit une réduction statistiquement significative du risque de récurrence de 31% par rapport au placebo (HR=0,69, IC_{96,4%} [0,56 ; 0,86] ; p=0,0003).

La médiane de survie sans maladie a été de 22,4 mois (IC_{95%} [16,6 ; 34,0]) dans le groupe nivolumab et de 11,0 mois (IC_{95%} [8,3 ; 14,3]) dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 11,4 mois en faveur du nivolumab.

La randomisation était stratifiée selon l'histologie de la tumeur (épidermoïde ou adénocarcinome), le statut pathologique des ganglions lymphatiques (positif \geq ypN1] ou négatif [ypN0]) et le niveau d'expression de PD-L1 ($>1\%$ vs $<1\%$ ou indéterminé/non évaluable).

Ce bénéfice était observé quel que soit l'histologie de la tumeur (épidermoïde ((HR = 0,61, IC_{95%}: 0,42, 0,88)) et adénocarcinome (HR = 0,75, IC_{95%}: [0,59 ; 0,96])), seulement chez les ganglions positifs à l'inclusion (\geq ypN1) (HR = 0,67, IC_{95%}: [0,53 ; 0,86])) et chez les patients avec un statut PD-L1 $< 1\%$ (HR = 0,73, IC_{95%}: [0,57 ; 0,92]).

La survie globale était un critère secondaire hiérarchisé. A la date de l'analyse principale sur la survie sans maladie, les données de survie globale n'étaient pas matures. Aucune donnée n'a été fournie par le laboratoire concernant ce critère. Ces données sont attendues par l'EMA dans le cadre de l'AMM et seront apportées au plus tard en septembre 2024.

► Tolérance

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 96,4% dans le groupe nivolumab et de 93,5% dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant eu un EI de grades 3-4 a été de 35,0% et de 32,3% respectivement dans les groupes nivolumab et placebo.

Les EI les plus fréquents observés dans les deux groupes de traitement ont été la diarrhée (29,1% dans le groupe nivolumab et 29,2% dans le groupe placebo), la fatigue (27,1% dans le groupe nivolumab et 24,2% dans le groupe placebo), et les nausées (22,7% dans le groupe nivolumab et 21,2% dans le groupe placebo).

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de 30,1% dans le groupe nivolumab et de 30,8% dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant eu un EIG jugé lié au traitement a été de 7,7% et de 2,7% respectivement dans les groupes nivolumab et placebo.

Les fréquences des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été de 13,3% dans le groupe nivolumab et de 8,1% dans le groupe placebo. Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ($\geq 1\%$ des patients) dans le groupe nivolumab ont été les pneumonies.

► Discussion

Au total, dans l'étude randomisée CheckMate 577, en double aveugle, la supériorité du nivolumab a été démontrée par rapport au placebo en tant que traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et ayant une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection chirurgicale complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines. Il a été mis en évidence un gain de médiane de survie sans maladie de 11,4 mois par rapport au placebo. Néanmoins, la portée de ces résultats est limitée par l'absence de démonstration d'un gain en survie globale (données immatures lors de cette analyse intermédiaire). Aucune conclusion formelle sur la qualité de vie ne peut être tirée en raison du caractère exploratoire des analyses portant sur ce critère.

On ne dispose pas d'éléments permettant de considérer qu'une réduction du risque de survie sans maladie serait un critère de substitution de la survie globale.

Enfin, il convient de prendre en compte :

- le profil de toxicité de nivolumab marqué par la survenue d'EI d'origine immunologique (mentionné dans le RCP)
- Les fréquences des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été plus élevée dans le groupe nivolumab que dans le groupe placebo.

Compte tenu des données d'efficacité (en particulier les données démontrant un gain en termes de survie sans maladie) et de tolérance disponibles, OPDIVO (nivolumab) pourrait apporter une réponse partielle au besoin médical non couvert identifié pour les patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines. Cependant, son impact supplémentaire sur la survie globale ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

07.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire, aucune nouvelle étude n'est en cours dans l'indication évaluée.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge du cancer de l'œsophage et de la jonction œsogastrique dépend du stade de la maladie au moment du diagnostic.

La chirurgie seule est réservée aux cancers de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique de stade I et II.

Le traitement à visée curative des cancers de l'œsophage et de la jonction œsogastrique de stade II ou III est une chirurgie précédée d'une radiochimiothérapie associant carboplatine et paclitaxel ou FOLFOX. En cas de tumeur localement avancée ou de terrain défavorable à la chirurgie, le traitement à visée curative peut également consister en de la radio-chimiothérapie (RCT) seule éventuellement complétée par une chirurgie de rattrapage en cas de réponse incomplète⁹.

Malgré la RCT et la chirurgie, il persiste des traces résiduelles de la maladie chez une partie des patients. Ces patients sont considérés à « haut risque » de récurrences. A ce jour, il n'y a pas de traitement adjuvant préconisé dans les recommandations européennes¹⁰.

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

OPDIVO (nivolumab) est un traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines.

La Commission souligne qu'en situation adjuvante, la durée maximale du traitement avec OPDIVO indiquée dans le RCP est de 12 mois.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► Le cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique est une maladie grave qui engage le pronostic vital.

► La spécialité OPDIVO (nivolumab) entre dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique à visée curative.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est :

⁹ Thesaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). SNFGE. Cancer de l'œsophage. (Mise à jour du 23/09/2016).

¹⁰ Lordick F, Mariette C, Haustermans K et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines HAS - Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation 20/25
Avis version définitive

- important en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines.
- non établi dans les autres situations faute de données disponibles.

► Il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques.

► OPDIVO (nivolumab) est un traitement de 1^{ère} intention

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et de sa prévalence,
- du besoin médical non couvert pour les patients qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines.
- de la réponse partielle au besoin identifié que pourrait apporter le nivolumab du fait de sa supériorité démontrée par rapport au placebo sur la survie sans récurrence mais sans impact démontré à ce jour sur la mortalité (données immatures) ni sur la qualité de vie (absence de donnée à valeur démonstrative) et tenant compte de sa toxicité,
- de l'absence de données permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,

OPDIVO (nivolumab) 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 OPDIVO (nivolumab) est :

- **Important** uniquement en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines.
- **Insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations, faute de données.

La Commission donne un **avis favorable** à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités **uniquement** en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines.

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

► Dans le périmètre de remboursement retenu par la Commission :

Compte tenu de :

- la démonstration de la supériorité du nivolumab par rapport au placebo dans une étude de phase III, randomisée, en double insu, en termes de survie sans maladie (gain en médiane de survie sans maladie de 11,4 mois, HR=0,69, IC96,4% [0,56 ; 0,86] ; p=0,0003).

et malgré :

- l'immaturation des données de survie globale pour conclure à un avantage du nivolumab par rapport au placebo sur ce critère de jugement,

- le nombre d'événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement plus important dans le groupe nivolumab (13,3% versus 8,1%),
- l'absence de données de qualité de vie à valeur démonstrative,

La Commission de la Transparence considère qu'**OPDIVO (nivolumab)**, en traitement adjuvant, apporte **une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la stratégie de prise en charge actuelle des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines.**

► **Dans le périmètre non retenu au remboursement :**

Sans objet

09.3 Population cible

La population cible d'OPDIVO (nivolumab) est constituée des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et qui ont une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète (R0 post-chirurgie) dans les 4 à 16 semaines.

D'après les projections réalisées par l'InVS et l'INCa, l'incidence du cancer de l'œsophage en France, quelle que soit l'histologie, serait de 5 445 personnes en 2018. L'incidence du cancer de l'estomac serait de 6 557 nouveaux cas en 2018. Il est estimé que 30% des patients diagnostiqués d'un cancer de l'estomac correspondrait à un cancer de la jonction œso-gastrique¹¹ soit 1 967. Un total de 7 412 patients seraient atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique. En l'absence d'étude épidémiologiques récente, et d'après des données extraites de la cohorte française multicentrique FREGAT¹², environ 60% des patients seraient atteint d'un carcinome de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique au stade II ou III au diagnostic, soit 4 447 patients.

Parmi les patients avec un cancer au stade localement avancé, 33% des patients reçoivent une radio-chimiothérapie néoadjuvante^{Erreur ! Signet non défini.} soit environ 1 468 patients.

En l'absence de données épidémiologiques disponibles, l'incidence des patients avec des traces résiduelles de la maladie après une RCT néoadjuvante et une chirurgie ne peut être estimée.

Ainsi, la population cible d'OPDIVO (nivolumab) peut être estimée à un maximum de 1 468 patients

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

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

► **Demandes de données**

La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de survie globale de l'étude CheckMate 577 (résultats attendus pour 2024).

Elle réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis.

¹¹ Cancer Research UK : <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/stomach-cancer/incidence> (consulté en janvier 2022).

¹² Informations apportées par le laboratoire

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 30/08/2021 Date d'examen et d'adoption : 02/02/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'utilisateurs)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion Boîte de 1 Flaçon de 4 ml (CIP : 34009 550 057 9 7) Boîte de 1 Flaçon de 10 ml (CIP : 34009 550 058 0 3) Boîte de 1 Flaçon de 24 ml (CIP : 34009 550 555 7 0)
Demandeur	Bristol Myers Squibb
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>19/06/2015 (procédure centralisée) AMM initiale : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).</p> <p>28/10/2015 - extension d'indication (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non-à-petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.</p> <p>04/04/2016 (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur ; en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.</p> <p>11/05/2016 (EI) : en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).</p> <p>21/11/2016 (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.</p> <p>28/04/2017 (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.</p> <p>02/06/2017 (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résecable ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.</p> <p>30/07/2018 (EI) : en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.</p> <p>11/01/2019 (EI) : en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire/défavorable.</p> <p>05/11/2020 (EI) : en association à l'ipilimumab et à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.</p> <p>20/11/2020 (EI) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) avancé non résecable, récurrent ou métastatique, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine.</p> <p>13/04/2021 (EI) : en association au cabozantinib, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.</p>

	<p>01/06/2021 (EI) : en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résecable.</p> <p>24/06/2021 (EI) : en association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée, après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.</p> <p>28/07/2021 (EI) : en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œso-gastrique et qui présentent une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure.</p> <p>Engagement dans le cadre de l'AMM : L'AMM est associée à un PGR européen. PGR version (v20.4)</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Médicament en réserve hospitalière (RH)</p> <p>Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS)</p> <p>Spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p>
Code ATC	L01XC17

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

Analyse en sous-groupe ; Survie sans maladie dans la population de l'étude CheckMate 577

