

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
3 février 2016**

*L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 16 décembre 2015  
a fait l'objet d'une audition le 3 février 2016.  
L'avis ci-après a été adopté.*

***nivolumab*****OPDIVO<sup>1</sup> 10 mg/ml****Boîte de un flacon de 4 ml (CIP : 34009 550 057 9 7)****Boîte de un flacon de 10 ml (CIP : 34009 550 058 0 3)**

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

Code ATC	L01XC17 (antinéoplasique, anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« OPDIVO est indiqué 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 »</b>

<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	<b>OPDIVO apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au docétaxel dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>OPDIVO est un traitement de deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde localement avancé ou métastatique, après une chimiothérapie antérieure.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	20/07/2015 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	177 ATU nominatives (à partir de janvier 2015) 1148 ATU de cohorte (à partir de juin 2015) 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.
Classification ATC	2015 L Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC17 nivolumab

## 02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité OPDIVO (nivolumab) 10 mg/ml dans une nouvelle indication (cancer bronchique) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (boîtes de 1 flacon de 4 ml et de 10 ml). Cette spécialité était initialement enregistrée sous le nom de NIVOLUMAB BMS, solution à diluer pour perfusion.

Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G4, qui se lie au récepteur PD-1 (programmed death-1) et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2. Le récepteur PD-1 est un régulateur négatif de l'activité des cellules T. Il est impliqué dans le contrôle de la réponse immunitaire des cellules T. La liaison du PD-1 avec les ligands PD-L1 et PD-L2, qui sont exprimés sur les cellules présentatrices de l'antigène et peuvent être exprimés par les cellules tumorales ou par d'autres cellules du micro-environnement tumoral, entraîne une inhibition de la prolifération des cellules T et de la sécrétion de cytokines. Nivolumab potentialise les réponses des cellules T, incluant les réponses antitumorales, par un blocage de la liaison de PD-1 aux ligands PD-L1 et PD-L2.

Le nivolumab a été mis à disposition en France pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) via des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives depuis janvier 2015, puis via une ATU de cohorte dans le traitement en monothérapie des patients adultes ( $\geq 18$  ans) atteints d'un CBNPC de type épidermoïde de stade IIIb ou IV, après échec d'au moins une ligne de traitement à base de sels de platine depuis mai 2015. En juin 2015, une ATU de cohorte a également été octroyée avec un libellé plus large « Traitement en monothérapie des patients adultes ( $\geq 18$  ans) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de stade IIIb ou IV après échec d'au moins une ligne de traitement à base de sels de platine. Pour les patients avec une mutation EGFR ou un réarrangement ALK, la maladie doit être en progression sous un traitement approuvé pour ces anomalies avant de recevoir nivolumab. »

Par ailleurs, OPDIVO dispose d'une AMM dans le traitement du mélanome au stade avancé.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

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

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique. »

## 04 POSOLOGIE

---

« La dose recommandée d'OPDIVO est de 3 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes, toutes les 2 semaines. Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

Le cancer du poumon constitue en France le 2ème cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3ème chez la femme, ainsi que la 1ère cause de décès chez l'homme entre 45 et 64 ans et la 1ère cause de mortalité par cancer toutes populations confondues. Il s'agit ainsi d'une maladie grave, engageant le pronostic vital à court terme et concernant un nombre important de patients en France.

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon. Les formes les plus fréquentes de CBNPC sont :

- l'adénocarcinome
- le carcinome épidermoïde
- le carcinome à grandes cellules

Le sous type histologique épidermoïde représente quant à lui environ 15 à 25% des cas des CBNPC.

La prise en charge du CBNPC de type épidermoïde au stade avancé repose sur un traitement systémique. En première ligne, le traitement de référence est une bithérapie associant un sel de platine (cisplatine ou en cas de contre-indication carboplatine) à une des molécules suivantes : gemcitabine, taxanes (docétaxel et paclitaxel), vinorelbine. En seconde ligne, une monothérapie par une des molécules non utilisée initialement avec le sel de platine est préconisée.

Les thérapies ciblées récemment admises dans l'arsenal thérapeutique du CBNPC ont une activité limitée à des tumeurs avec altérations génétiques spécifiques qui sont rarement trouvées dans le sous-groupe des carcinomes épidermoïdes.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

DCI	Laboratoire	Indications	Date avis CT	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/Non
<b>docétaxel TAXOTERE et ses génériques</b>	Sanofi-Aventis	Traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure.	AMM datant du 27 novembre 1995 Donc avant le décret 1999 régissant l'ASMR	Important	NA	Oui
<b>vinorelbine NAVELBINE et ses génériques</b>	Pierre Fabre Médicament	Cancer du poumon non à petites cellules	AMM datant du 11/4/1989 Donc avant le décret 1999 régissant l'ASMR	Important	NA	Oui
<b>gemcitabine GEMZAR et ses génériques</b>	Lilly	La gemcitabine est indiquée dans le traitement des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique,	AMM datant 22 juin 1996 Donc avant le décret 1999 régissant l'ASMR	Important	NA	Oui
<b>erlotinib TARCEVA</b>	Roche	Tarceva est indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. Lors de la prescription de Tarceva, les facteurs associés à une survie prolongée doivent être pris en considération. Aucun bénéfice en survie ou autres effets cliniquement significatifs du traitement n'ont été démontrés chez les patients dont l'expression EGFR de la tumeur était négative (voir section 5.1 du RCP).	15/03/2006	Important	Compte tenu de l'absence de données de comparaison directe par rapport aux comparateurs admis en deuxième ligne (docétaxel, pemetrexed) dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, TARCEVA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) en deuxième ligne de traitement.	

### 06.2 Autres technologies de santé

Néant

#### ► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge dans le cancer bronchique	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et conditions particulières
Allemagne	Oui	Indication de l'AMM
Autriche	Oui	Indication de l'AMM
Finlande	Oui	Indication de l'AMM
Suède	Oui	Indication de l'AMM
Angleterre	Oui (Cancer Drug Fund)	

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni :

- une étude de phase I de recherche de dose (étude CA209003) ayant inclus des patients atteints de différentes tumeurs malignes. Compte tenu de son objectif et de l'hétérogénéité des patients inclus, elle ne peut être retenue pour juger de l'apport thérapeutique du nivolumab dans le cancer du poumon.
- une étude de phase II non comparative (étude CA209063) ayant inclus des patients atteints d'un CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique, en échec à au moins 2 lignes de traitement. Compte tenu du champ de l'indication de l'AMM limité à la deuxième ligne, cette étude ne sera pas retenue.
- une étude pivot de phase III comparative (étude CA209017) analysée ci-après.

### 08.1 Efficacité

#### Etude CA209017<sup>2</sup>

Etude de phase III ouverte, randomisée, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du nivolumab à la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines par rapport au docétaxel à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines chez les patients atteints de CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après échec d'une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine. Les patients ont été inclus indépendamment de leur statut PD-L1.

<sup>2</sup> Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015;373:123-35

<p><b>Schéma de l'étude</b></p>	<p>Une stratification a été réalisée en fonction d'un traitement antérieur par paclitaxel ou non, et de la zone géographique (Etats-Unis/Canada versus Europe versus reste du monde).</p>
<p><b>Date et durée de l'étude</b></p>	<p>Début du recrutement (1er patient inclus) : 16/10/2012.  Date analyse intermédiaire : 15/12/2014  Date de l'extraction de base pour l'analyse principale : 26/02/2015.</p>
<p><b>Objectifs de l'étude</b></p>	<p><u>Objectif principal :</u>  Comparer la survie globale (OS) obtenue sous traitement par nivolumab vs docétaxel chez des patients adultes atteints de CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique en échec après une chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne à base de sels de platine.</p> <p><u>Objectifs secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Comparer le taux de réponse objective (ORR) entre les groupes ;</li> <li>▪ Comparer la survie sans progression (PFS) entre les groupes ;</li> <li>▪ Évaluer la valeur prédictive de l'expression PD-L1 sur l'OS, l'ORR et la PFS;</li> <li>▪ Évaluer la proportion de patients présentant une amélioration des symptômes, mesurée par le score LCSS (LCSS : Lung Cancer Symptom Scale).</li> </ul>
<p><b>METHODE</b></p>	
<p><b>Critères de sélection</b></p>	<p><u>Principaux critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 ans ou plus ;</li> <li>• CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique histologiquement ou cytologiquement confirmé, ou avec un CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique récidivant ou progressant après une thérapie multimodale (radiothérapie, résection chirurgicale ou chimio-radiothérapie définitive pour les maladies localement avancées) ;</li> <li>• Récidive ou progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ un traitement de maintenance à la suite de la chimiothérapie à base de sels de platine n'était pas considéré comme une nouvelle ligne de traitement,</li> <li>○ les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante, néo-adjuvante ou une chimio-radiothérapie définitive à base de sels de platine pour une maladie de stade localement avancé puis ayant présenté une récurrence (locale ou métastatique) dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement, étaient éligibles,</li> <li>○ les patients ayant présenté une récurrence plus de 6 mois après avoir reçu une chimiothérapie adjuvante, néo-adjuvante ou une chimio-radiothérapie définitive à base de sels de platine pour une maladie de stade localement avancé, puis ayant reçu une chimiothérapie à base de sels de platine pour traiter la récurrence, étaient éligibles.</li> </ul> </li> <li>• Maladie mesurable par scanner ou IRM selon les critères RECIST 1.1 (Cf. Annexe 1). Une évaluation de la tumeur devait être disponible dans les 28 jours précédant la randomisation ;</li> <li>• Score ECOG 0 ou 1 ;</li> <li>• Echantillon de tumeur disponible.</li> </ul> <p><u>Principaux critères de non inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Métastases non traitées du système nerveux central. En cas de métastases traitées et un examen neurologique normal au moins 2 semaines avant l'inclusion, les patients pouvaient être inclus. Les patients devaient également avoir arrêté les corticoïdes ou être sous corticothérapie stable ou en phase de réduction avec une dose ≤10 mg/j de prednisone ;</li> <li>• Méningite carcinomateuse ;</li> <li>• Maladie auto-immune en cours, confirmée ou suspectée ;</li> <li>• Affection nécessitant un traitement systémique par corticoïde à une dose &gt;10 mg/j de prednisone ou un autre traitement immunosuppresseur au cours des 14 jours précédant la</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>randomisation ;</li> <li>Maladie pulmonaire interstitielle symptomatique ou interférant avec la détection ou la prise en charge des EI pulmonaires évalués comme liés au traitement ;</li> <li>Antécédents de cancer à l'exception des cancers de la peau non mélanome, des cancers <i>in-situ</i> (vessie, gastrique, colon, endomètre, col de l'utérus/dysplasie, mélanome ou sein) et des cancers pour lesquels une rémission complète a été obtenue au moins 2 ans avant l'inclusion ;</li> <li>Antécédents de traitement par anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-CTLA-4 ;</li> <li>Antécédents de traitement par docétaxel.</li> </ul>
<b>Traitements étudiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nivolumab 3 mg/kg, administré en perfusion IV toutes les 2 semaines,</li> <li>docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, administré en perfusion IV toutes les 3 semaines.</li> </ul> <p>Aucun ajustement des doses n'était permis dans le groupe nivolumab. Dans le groupe docétaxel, une réduction de la dose pouvait être autorisée en cas de neutropénie fébrile liée au docétaxel avec un nombre de neutrophile &lt;500 /mm<sup>3</sup> pendant plus de 7 jours, de réaction cutanée sévère ou répétée ou autre EI non hématologique de grade 3-4 au cours du traitement par docétaxel. Un report de cure pouvait être autorisé dans les deux groupes.</p> <p>Enfin, les patients du groupe nivolumab étaient autorisés à continuer le traitement après progression selon des critères précis établis dans le protocole (bénéfice clinique selon l'investigateur, sans progression rapide radiologique, tolérance du traitement, performance statut stable, traitement après progression radiologique ne devant pas retarder un tout autre traitement, consentement éclairé des patients).</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	Survie globale (OS) définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues) évaluée par la valeur de p sur le HR obtenu par le test de log-rank.
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p>La réponse au traitement était évaluée par un comité indépendant (IRC) et par l'investigateur par scanner/IRM selon les critères RECIST.</p> <p>Principaux critères de jugement secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Taux de réponse objective (ORR) défini par la proportion de patients obtenant une réponse complète ou partielle au cours du traitement. L'analyse de ce critère était complétée par : <ul style="list-style-type: none"> <li>Durée de la réponse (DOR), mesurée à partir de la date d'obtention d'une réponse complète ou partielle, jusqu'à la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues),</li> <li>Délai de réponse (TTR), mesuré entre la date de randomisation et la date d'obtention d'une réponse complète ou partielle ;</li> </ul> </li> <li>Survie sans progression (PFS) définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues) ;</li> <li>Survie globale (OS), taux de réponse objective (ORR) et survie sans progression (PFS) en fonction de l'expression du PD-L1</li> </ul> <p>Variation du score de symptômes du LCSS.</p>
<b>Critères de jugement exploratoires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tolérance évaluée par la fréquence des EI, des EI graves (EIG), des arrêts de traitement suite à un EI, des interruptions temporaires de traitement suite à un EI, des EI d'intérêt, des décès et des anomalies biologiques.</li> <li>Evolution de la qualité de vie mesurée par le score EQ-5D.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p><u>Calcul du nombre de sujets nécessaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le nombre de sujets nécessaires a été calculé de façon à comparer l'OS entre les groupes. L'analyse principale devait avoir lieu après observation de 213 décès (sur 272 patients randomisés). Il était prévu qu'une analyse intermédiaire soit réalisée après 196 décès. Avec ces deux analyses, l'étude présentait une puissance de 90% pour démontrer la supériorité du nivolumab par rapport au docétaxel.</li> </ul>
<b>Méthode de randomisation</b>	<p>Les patients qui remplissaient à la fois les critères d'inclusion et de non-inclusion ont été randomisés et assignés à l'un des groupes à l'aide de l'<i>Interactive Voice Response System (IVRS)</i> selon un ratio 1:1.</p> <p>La randomisation a été stratifiée en fonction de la chimiothérapie reçue en 1<sup>ère</sup> ligne (paclitaxel ou autre) et de la région géographique.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><b>Analyse des critères de jugement d'efficacité :</b></p> <p><u>Population d'analyse :</u> Patients randomisés.</p> <p><u>Méthode de gestion des données manquantes et des échecs de traitement</u> En cas d'absence de résultats de scanner ou d'IRM pour une évaluation donnée, le patient était jugé comme « non évaluable » à cette date.</p> <p><u>Méthode d'analyse statistique du critère principal :</u></p> <p>La comparaison entre les groupes sur le critère de jugement principal (OS) a été réalisée en utilisant un test logrank bilatéral ajusté en fonction de la chimiothérapie reçue en première ligne (paclitaxel ou autre) et de la région (US/Canada ou Europe ou Reste du monde). Le <i>Hazard Ratio</i></p>



(HR) sur ce même critère était estimé en utilisant un modèle des risques proportionnels de Cox stratifié. Un modèle de Kaplan Meier était utilisé pour tracer les courbes de survie. Les critères de censure des patients pour cette analyse étaient :

- patient en cours d'étude (i.e. toujours traités avec ou sans progression ou toujours en phase de suivi),
- patients sortis de l'étude (i.e. perdus de vue, retrait de consentement ...).

Au moment de l'extraction de la base, 199 décès ont été observés. Avec ce nombre d'événements, le seuil de significativité a été calculé sur la base d'une fonction de dépense du risque alpha avec des bornes de type O'Brien-Fleming. Afin de conclure à un bénéfice clinique pour nivolumab en termes d'OS, la valeur de p devait être inférieure à 0,0315. L'intervalle correspondant est celui à 96,85% correspondant à l'analyse intermédiaire.

#### Méthode d'analyse statistique des critères secondaires :

La comparaison entre les groupes sur le critère d'ORR a été réalisée en utilisant un test de Cochran Mantel Haenszel ajusté en fonction de la chimiothérapie reçue en 1<sup>ère</sup> ligne et de la région géographique.

L'analyse de la PFS était basée sur un test logrank bilatéral ajusté en fonction de la précédente chimiothérapie et de la région. Le *Hazard Ratio* (HR) sur ce même critère était estimé en utilisant un modèle des risques proportionnels de Cox. Un modèle de Kaplan Meier était utilisé pour tracer les courbes de survie. Les critères de censure des patients pour cette analyse étaient :

- patients non décédés pour lesquels aucune évaluation de la tumeur n'était disponible après l'initiation,
- patient en cours d'étude (i.e. toujours traités ou toujours en phase de suivi),
- patients sortis de l'étude (i.e. perdu de vue, retrait de consentement, jamais traités),
- patients recevant un autre traitement anticancéreux.

Les analyses sur l'expression PD-L1 étaient purement descriptives. La distribution de l'expression de PD-L1 était décrite sur la population globale. L'existence d'une relation entre l'expression de PD-L1 et les mesures d'efficacité (ORR, OS et PFS) étaient évaluées. Les taux d'ORR étaient calculés par groupe de traitement avec l'intervalle de confiance à 95% en utilisant la méthode Clopper-Pearson pour chaque sous-groupe d'expression de PD-L1. Les courbes d'OS et de PFS pour chaque groupe de traitement étaient calculées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier (KM). Les intervalles de confiance bilatéraux à 95% pour la médiane d'OS et de PFS étaient calculés par la méthode de Brookmeyer et Crowley.

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées sur le critère d'OS en fonction de l'âge, du sexe, de la race, de la région, du score ECOG à l'initiation, des antécédents de métastases du système nerveux central, du tabagisme, du traitement précédemment reçu (paclitaxel ou autre ; cisplatine ou carboplatine), du stade de la maladie (IIIB ou IV), du statut vis-à-vis du récepteur MET, de l'ancienneté de la maladie, du délai entre l'arrêt du précédent traitement et l'initiation du traitement de l'étude.

#### Analyse statistique hiérarchique séquentielle pour les critères secondaires :

Pour contrôler l'inflation du risque alpha  $\alpha$  à 5%, les objectifs de l'étude ont été analysés avec la méthode hiérarchique séquentielle, méthode pré-spécifiée dans le protocole de l'étude, avec un niveau de significativité ajusté pour le test précédent de supériorité.

Si la supériorité de nivolumab était établie par la valeur de p (pour l'analyse intermédiaire ou finale), la significativité à 5% de l'ORR était testée. Si la significativité de l'ORR était démontrée, alors la significativité de la PFS était testée.

## **Résultats :**

Un total de 272 patients a été randomisé pour recevoir soit nivolumab (N = 135) soit docétaxel (N = 137). L'âge moyen des patients était de 63 ans (de 39 à 85 ans), dont 44%  $\geq 65$  ans et 11%  $\geq 75$  ans. Le statut de performance ECOG était de 0 (24%) ou 1 (76%).

Les principales autres caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau 1 ci-dessous.

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients randomisés à l'inclusion - Etude CA209017**

	<b>Nivolumab</b>	<b>Docétaxel</b>	<b>Total</b>
N randomisés	135	137	272
<b>Age (ans)</b>			
Moyenne (ET)	62,2 (8,3)	64,4 (8,3)	63,3 (8,4)
< 65 ans, n (%)	79 (58,5)	73 (53,3)	152 (55,9)
≥ 65 ans-< 75 ans, n (%)	45 (33,3)	46 (33,6)	91 (33,5)
≥ 75 ans, n (%)	11 (8,1)	18 (13,1)	29 (10,7)
<b>Sexe, n (%)</b>			
Hommes	111 (82,2)	97 (70,8)	208 (76,5)
Femmes	24 (17,8)	40 (29,2)	64 (23,5)
<b>Type, n (%)</b>			
Caucasien	122 (90,4)	130 (94,9)	252 (92,6)
Africain/Afro-Américain	6 (4,4)	2 (1,5)	8 (2,9)
Asiatique	4 (3,0)	2 (1,5)	6 (2,2)
Autres	1 (0,7)	2 (1,5)	3 (1,1)
Non reporté	2 (1,5)	1 (0,7)	3 (1,1)
<b>Ancienneté de la maladie (ans)</b>			
Médiane (Min-Max)	0,74 (0,1 - 10,0)	0,73 (0,1 - 4,6)	0,74 (0,1 - 10,0)
<b>Stade de la maladie, n (%)</b>			
IIIB	29 (21,5)	24 (17,5)	53 (19,5)
IV	105 (77,8)	112 (81,8)	217 (79,8)
Non reporté	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (0,7)
<b>Localisations des lésions (autres que la lésion principale) et métastases les plus fréquentes (&gt;10%), n (%)</b>			
Poumon	115 (85,2)	121 (88,3)	236 (86,8)
Ganglion lymphatique	68 (50,4)	80 (58,4)	148 (54,4)
Foie	27 (20,0)	34 (24,8)	61 (22,4)
Os	22 (16,3)	15 (10,9)	37 (13,6)
Epanchement	20 (14,8)	17 (12,4)	37 (13,6)
Plèvre	16 (11,9)	11 (8,0)	27 (19,9)
Glande surrénale	14 (10,4)	11 (8,0)	25 (9,2)
Médiastin	14 (10,4)	19 (13,9)	33 (12,1)
<b>Nombre de sites métastatiques, n (%)</b>			
1	19 (14,1)	22 (16,1)	41 (15,1)
2	42 (31,1)	49 (35,8)	91 (33,5)
3	40 (29,6)	43 (31,4)	83 (30,5)
4	23 (17,0)	15 (10,9)	38 (14,0)
≥ 5	10 (7,4)	8 (5,8)	18 (6,6)
<b>Type histologique de cancer, n (%)</b>			
Epidermoïde	133 (98,5)	137 (100)	270 (99,3)
Non épidermoïde	2 (1,5)	0	2 (0,7)
<b>Statut PD-L1, n (%)</b>			
Expression quantifiable	117 (86,7)	108 (78,8)	225 (82,7)
Expression ≥ 1%	63 (53,8)	56 (51,9)	119 (52,9)
Expression < 1%	54 (46,2)	52 (48,1)	106 (47,1)
Expression ≥ 5%	42 (35,9)	39 (36,1)	81 (36,0)
Expression < 5%	75 (64,1)	69 (63,9)	144 (64,0)
Expression ≥ 10%	36 (30,8)	33 (30,6)	69 (30,7)
Expression < 10%	81 (69,2)	75 (69,4)	156 (69,3)
Expression non quantifiable	18 (13,3)	29 (21,2)	47 (17,3)
<b>Antécédent de métastases cérébrales, n (%)</b>			
Oui	9 (6,7)	8 (5,8)	17 (6,3)
Non	126 (93,3)	129 (94,2)	255 (93,8)
<b>Score ECOG, n (%)</b>			
0	27 (20,0)	37 (27,0)	64 (23,5)
1	106 (78,5)	100 (73,0)	206 (75,7)
Non reporté	2 (1,5)	0	2 (0,7)

Les résultats disponibles sont issus d'une analyse intermédiaire prévue au protocole après l'observation de 196 décès (soit 85% des décès requis pour l'analyse finale).

La médiane de survie globale (critère de jugement principal) a été de 9,2 mois dans le groupe nivolumab versus 6 mois dans le groupe docétaxel (HR IC<sub>95%</sub>= 0,59 ; [0,43 ; 0,81]) soit un gain absolu de 3,2 mois en faveur du nivolumab. La valeur observée sur ce critère est vraisemblablement surestimée du fait qu'elle soit issue d'une analyse intermédiaire.

La supériorité sur le critère principal d'efficacité ayant été démontré, les différents critères secondaires d'efficacité suivants ont été testés conformément à la procédure hiérarchisée des tests statistiques prévus au protocole :

- le taux de réponse a été de 20% dans le groupe nivolumab versus 8,8% dans le groupe docétaxel ( $p < 0,0083$ ). A la date de l'analyse intermédiaire, la durée médiane de réponse a été de 8,41 mois dans le groupe docétaxel et non atteinte dans le groupe nivolumab.
- la survie sans progression a été de 3,48 mois dans le groupe nivolumab versus 2,83 mois dans le groupe docétaxel soit une différence d'environ 19 jours (0,65 mois ;  $p < 0,0004$ ).
- le taux d'amélioration des symptômes liés à la maladie, mesuré par le score LCSS (Lung Cancer Symptom Score), a été similaire entre le groupe nivolumab (18,5%) et le groupe docétaxel (21,2%).

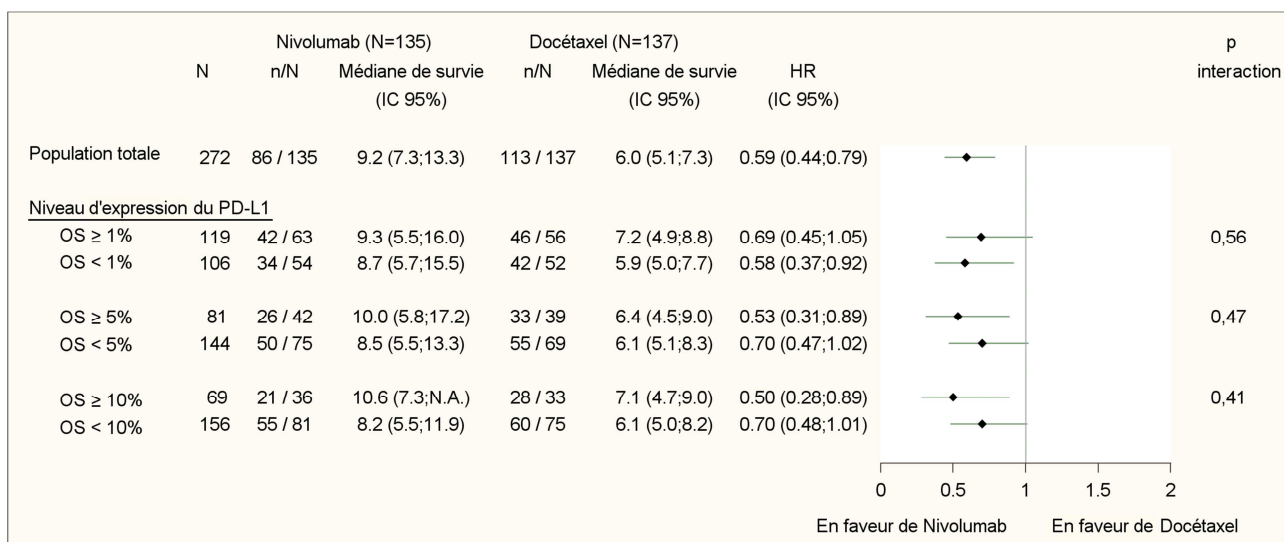
### Efficacité en fonction de l'expression de PD-L1

La recherche d'expression de PD-L1 a été réalisée par immuno-histochimie sur des biopsies tumorales archivées et sur des prélèvements sanguins (réalisés avant la première dose de nivolumab). La méthode utilisée pour évaluer l'expression était une technique co-développée par BMS et Dako utilisant un anticorps de lapin anti-humain PD-L1 (clone 28-8). L'évaluation a été faite dans un laboratoire centralisé ; un minimum de 100 cellules tumorales était requis.

#### ⇒ Survie globale en fonction de l'expression de PD-L1

Une analyse a été conduite afin d'évaluer si l'expression de PD-L1 avait un effet sur la survie globale. Il n'a pas été observé de différence significative ( $p$  d'interaction  $> 0,05$ ) quel que soit le seuil étudié, soit supérieur ou égal, ou inférieur à 1%, 5% ou 10%. L'amélioration de la survie globale observée dans la population globale de l'étude a été homogène indépendamment du niveau d'expression de PD-L1. Le rôle de ce biomarqueur n'a pas été élucidé.

**Figure 1 : critère secondaire (survie globale selon l'expression de pd-l1) – étude CA209017**



#### ⇒ Survie sans progression en fonction de l'expression de PD-L1

Une analyse a été conduite afin d'évaluer si l'expression de PD-L1 avait un effet sur la survie sans progression. Il n'a pas été observé de différence significative ( $p$  d'interaction  $> 0,05$ ) quel que soit le seuil étudié, soit supérieur ou égal, ou inférieur à 1%, 5% ou 10%.

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont été de 10,7% dans le groupe nivolumab dont 3,1% liés au traitement versus 20,2% dans le groupe docétaxel dont 10,1% liés au traitement.

La proportion de patients ayant présenté au moins un EIG a été de 46,6% dans le groupe nivolumab et de 54,3% dans le groupe docétaxel.

La proportion de patients ayant présenté un EI d'intensité sévère (grades de 3 à 5) a été de 51,1% dans le groupe nivolumab et de 72,9% dans le groupe docétaxel.

Les EI les plus fréquents dans le groupe nivolumab ont été : dyspnée (36,6%), toux (31,3%), et fatigue (30,5%), tandis que dans le groupe docétaxel, fatigue (39,5%), neutropénie (33,3%) et dyspnée (29,5%).

Les événements indésirables d'intérêt particulier ont été les suivants :

- Événements indésirables endocriniens

La fréquence des EI endocriniens (trouble thyroïdien, hypophysite, insuffisance surrénale, diabète) a été plus élevée dans le groupe nivolumab que dans le groupe docétaxel (6,9% versus 2,3%).

Dans le groupe nivolumab, les EI le plus fréquemment rapportés ont été des hypothyroïdies (6,1%). La totalité des EI endocriniens rapportés dans les deux groupes a été d'intensité légère à modérée (grade 1-2) et a été principalement évaluée comme liés au traitement dans le groupe nivolumab (5/9 cas versus 0/3 cas dans le groupe docétaxel).

Dans le groupe nivolumab, parmi les 9 patients concernés, l'EI a été résolu pour 3 patients au moment de l'extraction de base, dont 1 patient ayant nécessité un traitement immuno-suppresseur.

- Événements indésirables gastro-intestinaux

La fréquence des EI gastro-intestinaux (diarrhée, colite) a été plus faible dans le groupe nivolumab que dans le groupe docétaxel (16,0% versus 25,6%).

Dans les deux groupes, la majorité des EI gastro-intestinaux était d'intensité légère à modérée (grade 1-2) et ont été moins souvent évalués comme liés au traitement dans le groupe nivolumab (11/21 cas [52,4%] versus 26/33 cas [78,8%] dans le groupe docétaxel).

Dans le groupe nivolumab, 1 patient a présenté un EI de grades 3-4 évalué comme lié au traitement (colite) versus 3 patients dans le groupe docétaxel.

Aucun EI n'a conduit à l'arrêt du traitement dans les deux groupes.

Dans le groupe nivolumab, parmi les 21 patients concernés, l'EI était résolu pour 17 patients au moment de l'extraction de base, notamment pour 1 des 2 patients ayant nécessité un traitement immuno-suppresseur.

- Événements indésirables hépatiques

La fréquence des EI hépatiques (augmentation des taux d'ALAT, d'ASAT, de GGT, de bilirubine, hépatite) a été de 2,3% dans le groupe nivolumab et de 3,9% dans le groupe docétaxel.

La majorité des EI hépatiques rapportés dans les deux groupes était d'intensité légère à modérée (grade 1-2) et ces EI ont été plus souvent évalués comme liés au traitement dans le groupe nivolumab (2/3 cas [66,7%]) que dans le groupe docétaxel (2/5 cas [40%]).

Dans le groupe nivolumab, aucun patient n'a présenté d'EI de grades 3-4 versus 1 patient (0,8%) dans le groupe docétaxel (augmentation des taux d'ALAT et d'ASAT).

Un patient du groupe nivolumab a arrêté le traitement suite à un EI de grades 1-2, évalué comme lié au traitement (augmentation des taux d'ALAT et d'ASAT).

Dans le groupe nivolumab, parmi les 3 patients concernés, l'EI était résolu pour 2 patients au moment de l'extraction de base. Aucun des patients n'a nécessité de traitement immunosuppresseur.

- Evénements indésirables pulmonaires

La fréquence des EI pulmonaires (pneumopathie inflammatoire, infiltration pulmonaire, insuffisance respiratoire aiguë et pneumopathie interstitielle) a été de 5,3% dans le groupe nivolumab et de 2,3% dans le groupe docétaxel.

Dans le groupe nivolumab, les EI pulmonaires les plus fréquemment rapportés ont été des pneumopathies inflammatoires (6 cas parmi les 7 cas d'EI pulmonaires rapportés). L'EI a été résolu pour les 7 patients au moment de l'extraction de base, dont 6 patients ayant reçu un traitement immunosuppresseur. Deux patients du groupe nivolumab ont arrêté le traitement suite à un EI de grade 1-2 évalué comme lié au traitement (pneumopathie inflammatoire) versus 1 patient du groupe docétaxel (pneumopathie interstitielle).

La majorité des EI pulmonaires rapportés dans les deux groupes a été d'intensité légère à modérée (grade 1-2) et ces EI ont été plus souvent évalués comme liés au traitement dans le groupe nivolumab (6/7 cas) que dans le groupe docétaxel (1/3 cas).

- Evénements indésirables rénaux

La fréquence des EI rénaux (augmentation de la créatininémie, néphrite tubulo-interstitielle insuffisance rénale) était plus élevée dans le groupe nivolumab (5,3%) que dans le groupe docétaxel (2,3%). La majorité des EI rénaux rapportés dans les deux groupes était d'intensité légère à modérée (grades 1-2). Dans le groupe nivolumab, 1 patient a présenté un EI de grade 3-4 évalué comme lié au traitement (néphrite tubulo-interstitielle) versus aucun patient dans le groupe docétaxel). Aucun des EI rénaux n'a conduit à l'arrêt du traitement.

- Evénements indésirables cutanés

La fréquence des EI cutanés rapportés chez  $\geq 1\%$  des patients (prurit, rash et rash maculo-papuleux) a été de 17,6% dans le groupe nivolumab et de 14,0% dans le groupe docétaxel. La majorité des EI cutanés rapportés dans les deux groupes a été d'intensité légère à modérée (grade 1-2). Un patient du groupe nivolumab a arrêté le traitement suite à un EI de grade 1-2 évalué comme lié au traitement (rash) versus aucun patient du groupe docétaxel.

- Evénements indésirables d'hypersensibilité et réactions à l'administration

La fréquence des EI d'hypersensibilité et de réaction à l'administration a été de 0,8% dans le groupe nivolumab et de 2,3% dans le groupe docétaxel.

## 08.3 Données d'utilisation

En France, le nivolumab a été mis à disposition, dans le cadre de différentes autorisations temporaires d'utilisation (ATU) octroyées par l'ANSM (Tableau2) :

**Tableau 2 : Utilisation de nivolumab dans le cadre des ATU**

<b>CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES</b>		
ATU nominatives simples	Janvier 2015	Cancer bronchique non à petites cellules à un stade avancé
ATU nominatives	Avril 2015	Cancer bronchique non à petites cellules épidermoïde à un stade avancé 3ème ligne*.
ATU de cohorte	Mai 2015	Traitement en monothérapie des patients adultes ( $\geq 18$ ans) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde de stade IIIb ou IV après échec d'au moins une ligne de traitement à base de sels de platine*.
	Juin 2015	Traitement en monothérapie des patients adultes ( $\geq 18$ ans) atteints d'un <b>cancer bronchique non à petites cellules</b> de stade IIIb ou IV après échec d'au moins une ligne de traitement à base de sels de platine. <b>Pour les patients avec une mutation EGFR ou un réarrangement ALK, la maladie doit être en progression sous un traitement approuvé pour ces anomalies avant de recevoir nivolumab*.</b>

\*Les patients doivent avoir un indice de performance ECOG de 0 ou 1, et des fonctions d'organes adéquates définies par des critères hématologiques et biochimiques.

Le nombre de patients inclus dans le cadre des ATU est présenté dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 3 : Nombre total de patients ayant bénéficié d'une ATU nivolumab au 24/07/2015**

	<b>CBNPC</b>
Nombre d'ATU nominative octroyées	177
Nombre de patients initiés dans l'ATU de cohorte	1148
Nombre total de patients ayant bénéficié de nivolumab (ATU nominative et de cohorte)	<b>1325</b>

Données recueillies pour la période du 02/06/2014 au 21/03/2015 pour les ATU nominatives et du 22/12/2014 au 21/03/2015 pour l'ATU de cohorte (rapport ANSM) :

A la date de clôture du premier rapport de synthèse (21 Mars 2015) portant sur l'ensemble des ATU, 22 observations de pharmacovigilance initiales avaient été signalées en France au laboratoire BMS.

Parmi ces 22 observations, 12 ont été évaluées liées à nivolumab par le notificateur et/ou par BMS, ou n'ont pas été évaluées par le notificateur. Parmi ces 12 observations, 11 ont réuni les critères de gravité ICH, dont une observation d'évolution fatale liée à la progression de la maladie chez une patiente présentant une métastase cérébrale, évaluée non liée à nivolumab par BMS et n'ayant pas été évaluée par le notificateur.

La plupart des effets indésirables rapportés dans ces 22 observations sont attendus ou considérés comme non liés au traitement par nivolumab.

En conclusion, les données de pharmacovigilance collectées en France dans le cadre du programme d'ATU, sur la période couverte par ce rapport, n'apportent pas de nouvelle information sur la balance bénéfice/risque du nivolumab.

## **08.4 Résumé & discussion**

L'efficacité et la tolérance du nivolumab 3 mg/kg en monothérapie toutes les deux semaines dans le traitement du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules de type épidermoïde, localement avancé ou métastatique, en deuxième ligne (après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine) ont été évaluées dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert (CA209017) versus docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines.

Un total de 272 patients a été randomisé pour recevoir soit nivolumab (n = 135) soit docétaxel (n = 137). L'âge moyen des patients était de 63 ans (de 39 à 85 ans), dont 44% ≥65 ans et 11% ≥ 75 ans. Le statut de performance ECOG était de 0 (24%) ou 1 (76%). Les patients ont été inclus indépendamment de leur statut PD-L1.

Les résultats disponibles sont issus d'une analyse intermédiaire prévue au protocole après l'observation de 196 décès (soit 85% des décès requis pour l'analyse finale). La médiane de survie globale (critère de jugement principal) a été de 9,2 mois dans le groupe nivolumab versus 6 mois dans le groupe docétaxel (HR IC95%= 0,59 ; [0,43 ; 0,81]) soit un gain absolu de 3,2 mois en faveur du nivolumab.

Le taux de réponse a été de 20% dans le groupe nivolumab versus 8,8% dans le groupe docétaxel (p<0,0083). La durée médiane de réponse a été de 8,41 mois dans le groupe docétaxel et non atteinte dans le groupe nivolumab.

La survie sans progression a été de 3,48 mois dans le groupe nivolumab versus 2,83 mois dans le groupe docétaxel soit une différence d'environ 19 jours (0,65 mois ; p< 0,0004).

Le taux d'amélioration des symptômes liés à la maladie, mesuré par le score LCSS (Lung Cancer Symptom Score), a été similaire entre le groupe nivolumab (18,5%) et le groupe docétaxel (21,2%).

Une analyse a été réalisée afin d'évaluer si l'expression de PD-L1 avait un effet sur la survie globale. Il n'a pas été observé de différence significative (p d'interaction > 0,05) quel que soit le seuil étudié, soit supérieur ou égal, ou inférieur à 1%, 5% ou 10%. L'amélioration de la survie globale observée dans la population globale de l'étude a été indépendante du niveau d'expression de PD-L1.

Les arrêts de traitements pour événements indésirables (EI) liés au traitement ont été de 3,1% dans le groupe nivolumab versus 10,1% dans le groupe docétaxel.

La proportion de patients ayant présenté un EI d'intensité sévère (grades de 3 à 5) a été de 51,1% dans le groupe nivolumab et de 72,9% dans le groupe docétaxel. Les EI les plus fréquents dans le groupe nivolumab ont été : dyspnée (36,6%), toux (31,3%) et fatigue (30,5%), tandis que dans le groupe docétaxel, fatigue (39,5%), neutropénie (33,3%) et dyspnée (29,5%).

## 08.5 Programme d'études

Les études sur le nivolumab en cours de réalisation ou à venir à la demande de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) sont présentées ci-dessous :

**Tableau 4 : Etudes en cours ou à venir**

Description	Date
Etude d'efficacité post-autorisation (PAES): soumission d'une mise à jour des données de survie globale pour l'étude pivot CA209017.	La mise à jour des données/rapport d'étude doivent être soumis au plus tard le 31/12/2015
La valeur du biomarqueur prédictif de l'efficacité de nivolumab doit être plus amplement explorée:	
1. Continuer l'exploration du seuil optimal pour la positivité de PD-L1 sur base des méthodes de test actuellement utilisées afin de mieux élucider sa valeur en tant que marqueur prédictif de l'efficacité de nivolumab. Ces analyses seront conduites dans les études CA 209037 et CA209066 chez les patients atteints d'un mélanome avancé.	30/09/2015
2. Investiguer la valeur des biomarqueurs autres que le statut d'expression PD-L1 sur les membranes cellulaires tumorales par IHC (i.e. autres méthodes/essais et seuils associés, qui pourraient s'avérer plus sensibles et spécifiques pour prédire la réponse au traitement, basé sur PD-L1, PD-L2, lymphocytes infiltrants la tumeur avec mesure de la densité T CD8 +, signature ARN ...) comme prédictif de l'activité de nivolumab. Ces analyses supplémentaires de biomarqueurs sont réalisées dans le contexte des études CA209-038 et CA209-066.	30/09/2017
3. Poursuivre les investigations après l'AMM, sur la relation entre l'expression PDL-1 et PDL-2 dans les phases I (CA209009, CA209038 et CA209064).	31/03/2017
4. Poursuivre les investigations sur les analyses associatives entre l'expression PDL-1 et PDL-2 conduites dans l'étude CA209-066.	31/12/2017
5. Poursuivre les investigations après l'AMM, sur le changement possible du statut PD-L1 de la tumeur en cours de traitement et/ou à la progression tumorale dans les études CA209-009, CA209-038 and CA209-064.	30/12/2017

Nivolumab fait l'objet d'un plan de gestion de risques (PGR) européen. Dans ce cadre, une étude pharmaco-épidémiologique additionnelle d'utilisation (CA209234) chez des patients avec un mélanome ou un cancer du poumon traité par nivolumab et deux outils de minimisation des risques à destination des professionnels de santé (Guide de gestion des effets indésirables) et à destination des patients (carte d'alerte) sont mis en place. Le rapport final doit être soumis fin 2024.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Au stade avancé du cancer bronchique de type épidermoïde, le traitement repose sur une chimiothérapie systémique. La décision thérapeutique tient compte à la fois de l'histologie de la tumeur ainsi que d'autres facteurs notamment le score de performance du patient et ses comorbidités.

En première ligne, le traitement de référence est une bithérapie associant un sel de platine (cisplatine ou en cas de contre-indication carboplatine) à une des molécules suivantes : pemetrexed, gemcitabine, taxanes (docétaxel et paclitaxel), vinorelbine.

En seconde ligne les recommandations de l'Inca<sup>3</sup> préconisent une chimiothérapie dont la nature dépendra des molécules utilisées auparavant :

- docétaxel tous les 21 jours ou hebdomadaire ;
- erlotinib ;
- toute autre molécule après discussion en RCP.

OPDIVO est un traitement de deuxième ligne du cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde localement avancé ou métastatique, après une chimiothérapie antérieure.

---

<sup>3</sup> INCa. Cancer bronchique non à petites cellules, Référentiel national de RCP. Mars 2015.  
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique  
Avis 3



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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du CBNPC de type épidermoïde à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de seconde ligne.

- ▶ Intérêt de santé publique :

En France, le cancer bronchique est la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité par cancer tous sexes confondus. En termes d'incidence, il se situe au 2<sup>ème</sup> rang des cancers masculins et au 4<sup>ème</sup> rang des cancers féminins. Il constitue un poids majeur sur la santé publique. Le poids sur la santé publique du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) (80 à 85% des cancers bronchiques) localement avancé ou métastatique est quant à lui important. Celui représenté par la population susceptible de bénéficier de OPDIVO (patients présentant un CBNPC de type carcinome épidermoïde en échec à une ligne de traitement) au stade avancé, peut être considéré comme faible du fait du nombre très restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan Cancer, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Au vu des données cliniques disponibles (un essai ouvert comparatif versus docétaxel montrant un gain d'environ 3 mois en médiane de survie globale lors d'une analyse intermédiaire), l'impact supplémentaire attendu en termes de morbi-mortalité est limité et les données disponibles ne montrent pas d'amélioration de qualité de vie chez les patients traités par OPDIVO en deuxième ligne par rapport à la chimiothérapie.

La transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique est considérée comme acceptable.

En conséquence, au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité OPDIVO dans cette indication.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OPDIVO est important dans l'indication « 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 ».**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**OPDIVO apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au docétaxel dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.**

## 010.3 Population cible

La population cible d'OPDIVO est représentée par l'ensemble des patients atteints d'un cancer bronchique de type histologique épidermoïde et en échec à une première ligne de traitement par une chimiothérapie à base de sels de platine.

Les données épidémiologiques récentes indiquent qu'en 2012, 39 500 nouveaux cas de cancer broncho-pulmonaire ont été diagnostiqués en France. De plus, le CBNPC représente 85% des cas de cancer broncho-pulmonaire.

En 2012, l'incidence du cancer du poumon en France métropolitaine était estimée à 39 495 nouveaux cas<sup>4</sup>.

Le pourcentage de patients diagnostiqués avec un CBNPC de type épidermoïde est estimé à 15 à 25% selon l'EPAR et à 26,3% selon une étude prospective observationnelle multicentrique réalisée en 2010 dans 119 centres hospitaliers généraux français (étude KBP-2010<sup>5</sup>), on retiendra donc un taux de moyen de 20%, soit 7 900 patients.

Selon cette même étude, 67,8 % des patients atteints d'un CPNPC étaient diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique (stade IIIb et IV), soit 5 350 patients. Par ailleurs, pour les patients diagnostiqués à un stade moins avancé et pris en charge en chirurgie ou radiothérapie, environ 40% récidiveront (environ 1000 patients). Ainsi, le nombre de patients incidents atteints d'un CPNPC de type épidermoïde et potentiellement éligibles à une chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne est estimée à 6 300 patients en France.

Une étude observationnelle<sup>6</sup> récente distinguant les CBNPC de type épidermoïde a été menée en étudiant les dossiers médicaux de 320 patients traités par chimiothérapie dans quatre pays européens, dont la France. Les résultats ont montré une attrition différente des patients à chaque ligne de traitement : 88,8% des patients éligibles recevaient une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, 41,9% d'entre eux avaient ensuite une 2<sup>ème</sup> ligne de traitement et seulement 21,8% bénéficiaient d'une 3<sup>ème</sup> ligne de traitement.

En prenant en compte ces données, la population cible d'OPDIVO en deuxième ligne de traitement du carcinome épidermoïde au stade avancé est estimée à **2 400 patients par an**.

Compte-tenu d'une disparité dans les durées de survie à ce stade de la maladie, la prévalence de cette population est difficile à quantifier.

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► Conditionnements

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

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « 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 » et à la posologie de l'AMM.**

<sup>4</sup> INCa. Incidence et mortalité des cancers en France métropolitaine en 2012. Disponible en ligne : <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/29-incidence-mortalite/38-ensemble-des-cancers/28-epidemiologie-des-cancers-en-france-metropolitaine-incidence.html>

<sup>5</sup> Debieuve D, Locher C, Neidhardt AC et al. Évolution en 10 ans du cancer bronchique non à petites cellules en fonction du sexe. Résultats de l'étude KBP-2010-CPHG du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux. Revue des Maladies respiratoires. Novembre 2014, 31 (9) ; 805–816

<sup>6</sup> Une étude rétrospective non publiée réalisée par la firme auprès de 168 oncologues / pneumologues dans 4 pays européens (France, Allemagne, Italie: 43 patients à recruter chacun; Espagne : 39). Les données rétrospectives ont été collectées pour une durée de 10 mois allant du 1er juillet 2009 au 10 mai 2014. Cohorte 1 a inclus 804 patients à un stade avancé / métastatique CBNPC (206 Français, 202 allemands; 198 italiens et 198 espagnols). La cohorte II comprenait 835 patients atteints de CPNPC avancé dont la répartition histologique était comme suit : type épidermoïde (N = 417) et non épidermoïde (N = 418).

➤ Critères RECIST 1.1

Type de réponse	Evaluation des lésions cibles
Réponse complète	Disparition de toutes les lésions cibles non ganglionnaires. De plus, le petit axe de tous les ganglions lymphatiques pathologiques définis comme lésions cibles devait être <10 mm
Réponse partielle	Diminution d'au moins 30% du SOD de toutes les lésions cibles par rapport au SOD à l'initiation.
Progression de la maladie	Augmentation d'au moins 20% et d'au moins 5mm <sup>2</sup> en valeur absolue de la SOD de toutes les lésions cibles mesurées, par rapport à la SOD de toutes les lésions cibles la plus faible rapportés à ou après l'initiation.
Maladie stable	Pas de réduction ou d'augmentation suffisante de la SOD de toutes les lésions cibles pour qualifier respectivement de réponse ou de progression.
Inconnu	Pas de progression documentée et une ou plusieurs lésions n'ont pas été évalués ou évalués en utilisant une méthode différente.