

Direction Europe et Innovation
Pôle accès précoces et accès compassionnels
CIS : 6 636 781 2

Saint-Denis, le

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

« OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion »

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 1er mars 2024 complétée les 29 mars 2024, 15 avril 2024, 30 avril 2024 et 30 mai 2024;

Nom du demandeur : **BRISTOL MYERS SQUIBB**

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

DCI/nom de code : nivolumab

Indication thérapeutique revendiquée :

OPDIVO (nivolumab) est indiqué en association à une chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement néoadjuvant, suivi d'OPDIVO, en monothérapie comme traitement adjuvant après résection chirurgicale, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résecable.

Avis de l'ANSM :

L'ANSM ne peut attester d'une forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion » dans l'indication thérapeutique revendiquée en l'état des données disponibles.

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe.

Directrice Europe et Innovation

Annexe : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Annexe : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2^{ème} alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1^o du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

La spécialité OPDIVO bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne délivrée en application de la procédure centralisée, depuis le 19 juin 2015 dans plusieurs indications en oncologie.

L'indication revendiquée dans le cadre de la présente demande d'accès précoce (AP) est la même que celle qui est actuellement en cours d'évaluation auprès de l'Agence européenne des médicaments dans le cadre d'une extension d'indication de l'AMM.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique et préclinique :

Le médicament disposant déjà d'une AMM, la qualité pharmaceutique et les données précliniques sont suffisamment démontrées pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- Au plan clinique :

Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain (HuMAb) de type immunoglobuline G4 (IgG4), qui se lie au récepteur PD-1 (programmed death-1) et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2. Le récepteur PD-1 est un régulateur négatif de l'activité des cellules T, et il a été démontré qu'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 d'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. Le 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. Dans des modèles syngéniques chez la souris, le blocage de l'activité du PD-1 a entraîné une diminution de la croissance de la tumeur.

Besoin médical / nombre de patients estimés :

Le cancer bronchique est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme parmi les tumeurs solides (plus de 52.000 nouveaux cas par an en 2023) ainsi que la première cause de mortalité par cancer¹.

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 87% de l'ensemble des cancers du poumon². La majorité des diagnostics est réalisée à des stades localement avancés ou métastatiques, et 20 à 30% des diagnostics sont réalisés à un stade précoce opérable.

La prise en charge thérapeutique du CBNPC en l'absence de mutation sensibilisante de l'EGFR ou de translocation ALK dépend notamment du stade la maladie lors du diagnostic.

Les CBNPC résécables correspondent aux tumeurs de stades I, II, et IIIA/B dans la 8^{ème} édition de la classification TNM. L'éligibilité du patient à une chirurgie thoracique dépend de la localisation de la tumeur, de sa taille qui conditionne l'extension de la résection chirurgicale anatomique, de l'état général et des comorbidités du patient qui définissent l'opérabilité.

Lorsque la chirurgie est possible, selon les données de la base américaine (USA) SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), entre 2013 et 2019, la survie relative à 5 ans depuis le diagnostic était de 8% pour les stades métastatiques (stade IV), de 35% pour les stades localement avancés (stade III), et de 63% pour les stades localisés (stades I-II)³.

En cas de tumeur de stade II ou IIIA/IIIB selon la 8^{ème} classification TNM correspondant aux stades IB à IIIA de la 7^{ème} classification, l'administration d'une chimiothérapie à base de sels de platine adjuvante ou néoadjuvante pour 2 à 4 cycles peut être proposée.

¹ Panorama des cancers. Edition 2023. Disponible en ligne : Panorama des cancers en France - édition 2023 - Ref : PANOKFR2023B (e-cancer.fr)

² Lung cancer trends and tumor characteristic changes over 20 years (2000-2020: Results of three French consecutive nationwide prospective cohorts' studies.

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

L'objectif du traitement au stade opérable est de limiter l'évolution de la maladie le plus tôt possible, avant même la chirurgie, en réduisant la taille de la tumeur avant l'opération, ce qui facilite le geste opératoire et améliore le taux de réponse histologique complète, afin de maximiser les chances de guérison et d'éviter la récurrence ou l'apparition de métastases.

Malgré la prise en charge actuelle considérée comme curative, le risque de récurrence est élevé et 30% à 55% des patients vont récidiver et mourir de leur CBNPC⁴⁵.

En l'état actuel des connaissances et selon le demandeur, le nombre estimé de patients susceptibles d'être traités par OPDIVO dans l'indication revendiquée est d'environ 10 100/ an.

Données d'efficacité et sécurité

Les données d'efficacité et de sécurité soumises à l'appui de cette demande d'AP sont issues de l'étude pivotale CheckMate 77T: Etude pivotale de phase III de supériorité, internationale, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles, comparant l'efficacité et la tolérance de nivolumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement néoadjuvant, suivi de nivolumab, en monothérapie comme traitement adjuvant après résection chirurgicale, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résecable de stades IIA à IIIB.

- Bras A : nivolumab 360 mg + chimiothérapie toutes les 3 semaines pendant 4 cycles avant la chirurgie puis nivolumab 480 mg toutes les 4 semaines pendant 13 cycles après la chirurgie
- Bras B : placebo + chimiothérapie toutes les 3 semaines pendant 4 cycles avant la chirurgie puis placebo toutes les 4 semaines pendant 13 cycles après la chirurgie

Le critère principal d'évaluation de l'étude étaient :

- Comparer la survie sans événement (SSE) chez les patients du Bras A vs Bras B. La SSE est définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la survenue de l'un des événements suivants: progression de la maladie excluant la chirurgie, progression ou récurrence de la maladie après la chirurgie ou décès (quelle qu'en soit la cause).

Les principaux critères secondaires d'évaluation étaient :

- Comparer la survie globale (SG) chez les patients du Bras A vs Bras B. La SG est définie comme le temps écoulé entre la date de la randomisation et la date de survenue du décès (quelle qu'en soit la cause).
- Evaluer le taux de réponse pathologique complète (pCR) chez les patients du Bras A vs Bras B. La pCR est définie comme le nombre de patients randomisés présentant une absence de tumeur viable résiduelle dans les ganglions pulmonaires et lymphatiques, évalué par examen pathologique indépendant en aveugle (BIPR), divisé par le nombre de patients randomisés pour chaque groupe de traitement.
- Evaluer le taux de réponse pathologique majeure (MPR) chez les patients du Bras A vs Bras B. La MPR est définie comme le nombre de patients randomisés présentant une tumeur viable résiduelle $\leq 10\%$ dans les tissus réséqués du poumon et dans les ganglions lymphatiques, divisé par le nombre de patients randomisés pour chaque groupe de traitement.

Entre Novembre 2019 et Avril 2022, 461 patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir en péri-opératoire le nivolumab (bras A, N=229) ou le placebo (bras B, N=232) en association avec une chimiothérapie néoadjuvante. La permutation entre les bras de l'étude n'était pas autorisée.

Le choix du protocole de chimiothérapie à base de sel de platine était défini par l'investigateur en fonction du type histologique de la tumeur.

La randomisation était stratifiée selon le niveau d'expression de PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$ ou non évaluable/indéterminé), l'histologie de la tumeur (épidermoïde versus non-épidermoïde) et le stade de la maladie (II vs III).

Les caractéristiques démographiques et initiales de la maladie de la population d'analyse de l'efficacité étaient bien équilibrées entre les bras de l'étude : hommes (71 %), âge ≥ 65 ans (56 %), âge médian 66 ans (de 35 à 86 ans), ECOG 0

⁴ Uramoto H, Tanaka F. Recurrence after surgery in patients with NSCLC. Transl Lung Cancer Res 2014;3:242-249

⁵ Taylor MD, Nagji AS, Bhamidipati CM, et al. Tumor recurrence after complete resection for non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2012;93:1813-1820

(62 %), ECOG 1 (38 %), Caucasiens (72 %), Asiatiques (25 %), Noirs ou Afro-américains (1,7 %), autres origines ethniques (1,3 %), fumeurs actifs ou anciens fumeurs (90,5 %), non-fumeurs (9,5 %), histologie épidermoïde (51 %) et histologie non épidermoïde (49 %), stade II (35 %), stade III (64 %), 23% présentaient une atteinte ganglionnaire N1 et 39% une atteinte ganglionnaire N2 ; 24% avec une seule atteinte et 15% avec plusieurs atteintes, statut d'expression de PD-L1 \geq 1 % (56 %), statut d'expression de PD-L1 < 1 % (40 %).

Les résultats présentés sont ceux de l'analyse intermédiaire avec une date du gel de la base pour l'extraction des données au 26 juillet 2023 et correspondent à l'analyse principale de la SSE.

A cette date, la durée médiane du suivi était d'environ 24,4 mois ; la durée minimale du suivi du dernier patient recruté était de 15,7 mois. Dans la population étudiée, un nombre identique de patients a bénéficié d'une chirurgie à visée curative (78 % dans le bras A versus 77 % dans le bras B).

Les données de survie globale (SG) matures ne sont pas disponibles.

Globalement, le profil de sécurité de nivolumab + chimiothérapie en traitement néoadjuvant, puis en monothérapie post-opératoire en traitement adjuvant, semble cohérent avec le profil de sécurité connu du nivolumab et aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié. Cependant, l'ajout du nivolumab à la chimiothérapie s'est traduit par une toxicité plus élevée que la chimiothérapie seule, avec un taux plus élevé d'effets indésirables (EI) graves de type immuno-médiés (pneumopathies), d'EI entraînant des abandons de traitement ou ayant conduit au décès.

Selon le demandeur, la stratégie périopératoire se justifie de la manière suivante : la chimiothérapie néoadjuvante peut être utilisée avant le traitement adjuvant pour maximiser l'exposition et augmenter la proportion de patients ayant des marges nettes après la résection chirurgicale, et l'inhibiteur de point de contrôle peut être administré pendant la phase néoadjuvante pour apporter un bénéfice supplémentaire à la chimiothérapie ; une inhibition adjuvante supplémentaire du point de contrôle après la chirurgie pourrait éliminer les micrométastases et prévenir la récurrence de la maladie.

Il convient toutefois de noter que les études réalisées (KEYNOTE-671, AEGEAN et CHECKMATE 77T) à ce jour n'ont jamais comparé directement la stratégie néoadjuvante + adjuvante à la stratégie néoadjuvante seule ou à la stratégie adjuvante seule dans le cas du CBNPC. L'essai clinique CHECKMATE 77T tel qu'il est conçu ne permet pas de distinguer la contribution du nivolumab à chaque phase de traitement, et de déterminer si le nivolumab néoadjuvant et/ou adjuvant est nécessaire.

Après un suivi médian de 24,4 mois, il est observé une réduction statistiquement significative du risque de survenue d'évènement (progression, décès ou rechute de la maladie) de 42% chez les patients atteints d'un CBNPC résécable de stades II à IIIB lorsque le nivolumab est ajouté à la chimiothérapie par doublet de platine en situation de néoadjuvante puis poursuivie en monothérapie en situation adjuvante.

Néanmoins, sur le plan clinique et sur la base des données transmises, aucun élément objectif ne permet à ce jour de démontrer l'intérêt thérapeutique du nivolumab dans l'indication revendiquée par le laboratoire. En effet, l'amélioration statistiquement significative du risque de survenue d'évènement n'est pas étayée par des données en survie globale suffisamment matures et clairement en faveur de cette stratégie péri-opératoire au regard du profil de toxicité majorée par l'association des traitements.

Conclusion :

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM ne peut attester, à ce jour, d'une forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « OPDIVO » dans l'indication thérapeutique « OPDIVO en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine, en traitement néoadjuvant, puis en monothérapie adjuvante après résection, est indiqué chez les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) résécable (tumeurs \geq 4 cm et/ou envahissement ganglionnaire) en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK » en l'état des données disponibles.