



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 2 février 2022

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultation sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen extension d'indication OPDIVO 10 mg/ml (k oesophage ou jonction oeso-gastrique) (nivolumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO))) (CT-19490) BRISTOL-MYERS SQUIBB

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je propose que l'on passe à OPDIVO.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Pour ce dossier, nous n'avons pas de déport.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à toutes et à tous. Vous allez évaluer une demande d'inscription d'OPDIVO, solution pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension de l'indication suivante : 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 présente une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure.

Pour rappel, vous avez évalué cette spécialité lors de la CT du 29 janvier, dans le cadre de la demande d'accès précoce post-AMM dans la même indication que celle de l'AMM. La CT avait donné un avis favorable pour cet accès précoce 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 d'une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une résection complète RO post-chirurgie dans les quatre à seize semaines.

Cette demande repose sur la même étude de pivot que celle évaluée dans l'accès précoce. Il s'agit de l'étude CheckMate 577, 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 œsogastrique ayant une maladie résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure et une chirurgie.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique et un MSP. L'expert interne de ce dossier, c'est le Docteur Blondon à qui je cède la parole. Merci.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- On a déjà vu ce dossier il n'y a pas longtemps en accès précoce. Je vais vous rappeler le contexte. Le cancer de l'œsophage, c'est un cancer de mauvais pronostic, y compris quand il est traité à visée curative, avec un risque de récurrence entraînant inéluctablement le décès d'au moins 50 % à cinq ans, dans les meilleurs bras des meilleures études postopératoires. C'est un cancer pour lequel jusqu'à présent, aucun traitement adjuvant n'a démontré une efficacité quelconque.

Le traitement habituel du cancer de l'œsophage, on peut considérer que les deux formes histologiques sont le cancer épidermoïde et l'adénocarcinome qui n'ont pas le même profil épidémiologique et les mêmes facteurs de risque. Néanmoins, actuellement, les traitements sont similaires. Le traitement à visée curative passe par une radiochimiothérapie

préopératoire, puis une chirurgie à visée curative.

On peut toutefois préciser que dans la stratégie thérapeutique, on peut avoir des options différentes de ce traitement standard :

- Soit une radiochimiothérapie exclusive, par exemple chez les patients que l'on considère *unfite* pour une intervention chirurgicale.
- Soit une radiochimiothérapie première et une chirurgie de rattrapage uniquement en absence de réponse complète à la radiochimiothérapie.

Par ailleurs, il y a une entité dont je vous avais déjà parlé, qui sont les adénocarcinomes de la jonction œsogastrique. C'est une entité particulière à la limite entre les adénocarcinomes de l'œsophage et les adénocarcinomes gastriques. On a l'habitude de les traiter soit comme des adénocarcinomes de l'œsophage lorsqu'ils se développent vers le haut. C'est ce qu'on appelle, dans une classification couramment utilisée, les tumeurs dites Siewert 1. Lorsque le développement de la tumeur est plutôt vers le bas, c'est-à-dire gastrique, les tumeurs Siewert 2 et surtout Siewert 3, on a plutôt tendance à les traiter comme des adénocarcinomes gastriques.

Le produit dont on va parler, c'est OPDIVO qui est une monothérapie anti-PDL1 qui a une AMM, on en avait parlé la fois dernière aussi, d'un intitulé assez curieux : En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique qui présentent une maladie résiduelle après radiochimiothérapie néoadjuvante antérieure.

Dans cette indication, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III et un ISP.

La revendication repose sur l'étude pivotale CheckMate 577 publiée l'an dernier dans le *New England Journal of Medicine*. Vous avez tous lu le résumé dans mon rapport et les éléments détaillés dans le document préparatoire. Pour faire très simple, c'est un essai de phase III international multicentrique incluant 794 patients atteints de cancer de l'œsophage ou de la jonction, opérés à visée curative avec une chirurgie R0, c'est-à-dire sans reliquat tumoral ni microscopique, ni macroscopique, après un traitement adjuvant par radiochimiothérapie. Ces patients ont été répartis aléatoirement par randomisation entre un groupe qui recevait du nivolumab et un groupe qui recevait du placebo. Ils ont été surveillés. Il y a une stratification sur le type histologique puisqu'il y avait des adénocarcinomes et des carcinomes épidermoïdes, sur le statut ganglionnaire et surtout sur l'expression de PDL1 dans la tumeur avec un seuil supérieur ou inférieur à 1 %.

Il s'agissait d'un cancer de l'œsophage dans 60 % des cas et un cancer de la jonction dans 40 % des cas. On peut supposer, puisqu'ils ont eu une radiochimiothérapie suivie de chirurgie, que pour les cancers de la jonction, il s'agissait de tumeurs Siewert 1 puisque, *a priori*, les Siewert 2 ou les Siewert 3 n'auraient pas eu de radiochimiothérapie néoadjuvante. C'étaient principalement des adénocarcinomes dans presque trois quarts des cas et dans un quart des cas, des épidermoïdes, ce qui ne correspond pas tout à fait à l'épidémiologie française, en tout cas pour ce qui est des cancers de l'œsophage. La répartition est à peu près 50/50 en France

actuellement, entre les épidermoïde et les adénocarcinomes.

Le PDL1 était surexprimé initialement dans un très petit nombre de patients, puisque le score au-delà de 1 % n'a été retrouvé que chez à peu près 15 % des patients. Apparemment, il y a eu une réévaluation secondaire de l'expression de PDL1 sur le matériel et après cette réévaluation, l'expression a été retrouvée chez plus de la moitié des patients.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans récurrence avec un bénéfice qui a été retrouvé de façon statistiquement significative, mais également une quantité d'effets très importants et cliniquement pertinents puisque la survie sans récurrence est passée d'un peu plus de 22 mois en médiane dans le groupe traité dans le bras expérimental versus 11 mois dans le groupe placebo. Ce bénéfice s'est retrouvé de façon homogène dans tous les sous-groupes spécifiés, quelle que soit l'expression du statut PDL1.

Le problème pour une étude de traitement adjuvant, c'est qu'on n'a pas eu, de résultats matures en survie globale. Je ne détaillerai pas les autres critères secondaires de l'étude puisqu'ils sont purement exploratoires.

Les événements indésirables de grade 3 et les événements indésirables graves ont été observés à des fréquences à peu près équivalentes, curieusement, dans les deux groupes, dans le bras traité et dans le bras placebo, ce qui est étrange, alors que les durées d'exposition au traitement étaient supérieures dans le groupe nivolumab. Les événements indésirables observés dans le groupe nivolumab étaient les événements attendus avec une immunothérapie, notamment des diarrhées, la colite immuno-médiée, prurit, rash, etc. En tout cas, il n'y a pas de signal pour un surrisque particulier dans cette étude sur le plan de la tolérance.

Pour résumer, le bénéfice a été démontré de façon très claire sur la survie sans progression et dans le cadre d'une maladie grave dont les symptômes au moment de la récurrence sont invalidants. Je pense que le critère de survie sans progression a une pertinence clinique, même si on n'a pas de données de survie globale et que théoriquement, le bénéfice d'un traitement adjuvant post-chirurgical est de démontrer un bénéfice en survie globale.

Deux points me paraissent importants. Vous avez bien compris que l'étude pivotale s'adressait exclusivement à des patients qui avaient bénéficié d'une chirurgie à visée curative R0 après une radiochimiothérapie adjuvante. Il est curieux que cette donnée ne figure pas dans l'intitulé de l'AMM. L'intitulé de l'AMM pourrait se comprendre comme autorisant l'utilisation du traitement d'un adjuvant en cas de reliquat tumoral après radiochimiothérapie sans qu'il y ait de chirurgie. Je pense qu'il n'y a absolument aucune donnée pour soutenir cette indication. Il est important, comme on l'avait fait pour l'accès précoce, de restreindre très clairement le remboursement aux données et aux preuves solides qu'on a sur l'étude pivotale, c'est-à-dire aux patients qui ont été opérés.

Par ailleurs, par rigueur, peut-être faut-il restreindre également le remboursement aux patients qui ont eu un adénocarcinome de la jonction de type Siewert 1, même si ce critère d'inclusion n'est pas spécifié dans l'étude parce que, *a priori*, les patients Siewert 2 et 3

relèvent d'un traitement différent.

Sous réserve d'une restriction de la population concernée aux patients réellement en adjuvant après la chirurgie, je pense qu'on peut soutenir la revendication d'un SMR important sans aucune ambiguïté. Pour ma part, je soutiendrai une ASMR III plutôt que IV, malgré l'absence de bénéfice en survie, parce qu'il s'agit vraiment du premier traitement qui a montré un bénéfice important en adjuvant dans cette pathologie. Par ailleurs, le bénéfice en survie sans progression a une quantité d'effets très importants, pratiquement un an de bénéfices en survie sans progression supplémentaire. Ce bénéfice me paraît cliniquement très pertinent dans cette pathologie spécifique.

En revanche, je ne pense pas qu'il y ait de critères pour l'IS. Certes, il y a une amélioration de la morbi-mortalité, mais elle se fait au détriment du parcours de soins puisque par rapport à rien du tout, le poids de l'immunochimiothérapie est important à la fois pour les patients et les structures de soins.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe Lega.

M. le Pr LEGA.- Merci beaucoup de cette analyse. Je voulais savoir par rapport au décès, j'ai vu dans l'essai pivotal qu'il n'y avait que 10 % d'événements mortels par rapport aux événements non mortels. C'est assez rare d'avoir des données aussi simples à analyser et que ce ne soit pas fait. Est-ce que c'est prévu au protocole ? Est-ce qu'on attend les événements et les décès – malheureusement pour les patients – avant analyse ?

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- À priori, les données, les données ne sont pas matures. Elles vont arriver. On les aura mais à ce jour, au moment de la demande d'enregistrement et de remboursement, on n'a rien. Heureusement, avec les prises en charge des récidives, les décès sont de plus en plus tardifs et je comprends que le nombre d'événements soit insuffisant à la date d'analyse. Cela ne me surprend pas plus que cela.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Julien.

M. le D^r PERON, pour la HAS.- Merci Hugues pour la présentation. Il y a un bénéfice qui me semble, comme à toi, très substantiel en termes de survie sans récidive. Ma question, dans cette maladie, c'est un particulièrement de bon modèle pour les données de qualité de vie vu l'impact délétère fort attendu de la récidive, qu'elle soit locale ou métastatique, dans cette maladie. Il y a eu des données de qualité de vie collectées qui, j'imagine, sont purement exploratoires, comme c'est souvent le cas. Néanmoins, quels ont été les résultats ? Est-ce que tu connais les résultats de la démonstration, certes exploratoire, sur les données de qualité de vie ?

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Je les ai vues, mais je ne les ai pas considérées. Je ne les ai plus en tête. Je ne sais pas si le chef de projet peut nous renseigner.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je vais vous lire les résultats des qualités de vie déposées par le laboratoire.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Ceci dit, c'est vrai que la dégradation de la qualité de vie intervient à la récurrence pour les patients dans le bras placebo. On peut penser qu'il y a une dégradation plus précoce que chez les patients traités.

M. le D^r PERON, pour la HAS.- J'imagine exactement pareil, mais s'ils le démontrent, c'est encore mieux.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est le questionnaire FACT-E. Il y avait 80 % de remplissage. Il a été observé une légère augmentation, passage de 133,4 points lors de l'inclusion à 140,240 points à la semaine 49 du score dans les deux groupes de traitement objectivant une amélioration de la qualité de vie au cours de l'étude. Ensuite, le score est resté stable au cours de la phase de suivi après l'arrêt des traitements. Il y avait également le score EQ-5D-3L. Le taux de remplissage était également de 80 %. Une augmentation du score au cours du temps a été observée dans les deux groupes de traitement, avec un dépassement du seuil de signification aux alentours de la 33e semaine et la qualité de vie restait stable jusqu'à la semaine 53.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'est dans les deux groupes de traitement ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui.

M. le D^r PERON, pour la HAS.- Donc il n'y a pas eu d'analyse comparative.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non. Je peux vous projeter le questionnaire EQ-5D si vous le souhaitez.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Surtout.

M. le D^r KOUZAN.- Je voudrais discuter le niveau de l'ASMR. Je voudrais rappeler que dans le cancer du poumon, on a récemment discuté un traitement adjuvant dans les mêmes circonstances, c'est-à-dire après chirurgie d'exérèse et R0 pour un TKI, peu importe. De la même manière, on avait des résultats extrêmement spectaculaires sur la PFS, mais les données de survie globale n'étaient pas matures, pareilles. On avait mis une ASMR IV qu'on avait confirmée lors de l'audition de l'industriel. Tout cela pour dire que personnellement, pour des raisons de cohérence, j'aurais tendance à voter plutôt une ASMR IV que III.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'est ce que j'allais rappeler. C'est ce dont nous avons discuté au bureau hier, puisqu'on a l'habitude et on a déjà des antécédents sur le fait que quand il n'y a pas de survie globale, sauf cas exceptionnel, on mettait IV au lieu de III. Cela va être laissé à l'appréciation. Nous avons bien vu et entendu ce que nous disait Hugues. S'il n'y a pas d'autres points de discussion, on va passer au vote.

Le point important que tu as souligné, Hugues, c'est qu'il faut que nous restreignons le périmètre aux patients qui ont eu la radiochimiothérapie et la chirurgie, d'une part, et d'autre part, il faut que l'on prenne aussi également les patients Siewert 1 et qu'en miroir, on fasse les patients qui n'ont pas été opérés, les Siewert 2 et 3.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Pour revenir sur l'ASMR, III ou IV, nous pouvons tout à fait discuter l'ASMR IV.

Concernant le périmètre, la chirurgie est absolument incontournable puisque l'étude d'enregistrement ne portait que sur ces patients-là. Vraiment, je suis très surpris, je l'avais déjà dit lors de l'accès précoce, de l'intitulé de l'AMM parce qu'il n'est pas complètement anodin. Il ouvre la porte à traiter des patients qui auraient un reliquat tumoral après radiochimiothérapie et à qui on dirait, plutôt que de les opérer, on leur fait de l'immunothérapie adjuvanto-thérapeutique. Si l'on regarde l'intitulé de l'AMM, on serait en droit de le faire alors qu'il n'y a aucune data de la littérature pour soutenir cette attitude thérapeutique. C'est vraiment très important d'être rigoureux.

Après, sur la jonction, j'allais presque dire que c'est un détail. On est en droit de penser, quand on connaît les patients traités pour ce type de pathologie, que seuls des Dewert 1 étaient inclus, mais ce n'est pas nommément écrit dans les critères d'inclusion. Je ne sais pas si c'est important de le préciser. En tout cas, c'est beaucoup moins important de le préciser que le point précédent qui est essentiel.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Si ce n'est pas important de le préciser, je préférerais qu'on reste homogène avec ce qu'on a fait au cours de l'accès précoce, si vous n'y voyez pas d'inconvénient.

Le chef de projet a un commentaire.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'allais faire exactement le même commentaire que vous venez de faire par rapport à l'indication qui a été retenue dans l'accès précoce. On n'avait pas précisé la classification. Pour le droit commun, pour être cohérent, il faudrait peut-être garder la même indication.

M^{me} KONE.- On serait plus favorable à garder la même indication que celle qui est déjà restreinte par rapport à l'AMM et que nous avons validée pour l'accès précoce.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On est bien d'accord. On vote dans le périmètre de l'accès précoce un ISP, SMR ASMR, et en miroir, un SMR insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} ATTULLI, pour la HAS.- Dans le périmètre restreint, nous avons 21 voix pour l'absence d'ISP.

- Concernant le SMR, nous avons 21 voix pour un SMR important.
- Concernant l'ASMR, nous avons 19 voix pour une ASMR IV et 2 voix pour une ASMR III.
- 21 voix pour un SMR insuffisant dans les autres situations.
- Dans le périmètre restreint, pas d'ISP, SMR important et ASMR IV.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci, Elisabeth. Est-ce qu'il faut l'adopter sur table ou est-

ce que vous préférez prendre du recul ?

M^{me} KONE.- On serait favorable à une adoption sur table.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On l'adopte sur table.

M^{me} KONE.- On demandera à être destinataires des résultats de survie globale qui sont attendus en 2024 dans votre avis.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire