



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 mars 2022

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations 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. OPDIVO – Examen – Extension d'indication

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez évaluer la demande d'inscription d'OPDIVO dans l'indication en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER2 négatif, et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS supérieur à 5. Il s'agit de l'indication de l'AMM. Il est à noter que le 9 février 2022, vous avez donné un avis favorable à la demande d'accès précoce post-AMM pour ce même médicament dans la même indication.

Cette demande repose sur l'étude CheckMate 649, une étude de phase 3, de supériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée et en groupes parallèles. Cette étude a évalué l'efficacité et la tolérance d'OPDIVO en association à la chimiothérapie versus chimiothérapie seule chez 1581 patients en première ligne de traitement de l'adénocarcinome gastrique de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique HER2 négatif, dont les tumeurs expriment un PD-L1 avec CPS supérieur à 5. Les critères de jugement principaux étaient la survie globale et la survie sans progression. Je vais laisser le Docteur Hugues Blondon vous en parler plus précisément.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je vais revenir un tout petit peu sur les adénocarcinomes de l'œsophage et de la jonction pour vous rappeler que dans cette indication des adénocarcinomes gastriques de la jonction et des adénocarcinomes du bas œsophage, lorsqu'ils sont à un stade évolué, c'est-à-dire non résécables ou métastatiques, on est là encore face à des tumeurs de très mauvais pronostic avec les traitements classiques. C'est un pronostic qui là encore, comme pour les tumeurs dont nous venons de parler à l'instant, donne une espérance de vie inférieure à 1 an dans la quasi-totalité des études.

Le traitement repose sur une chimiothérapie cytotoxique, sauf pour une sous-population particulière de ces cancers qui surexprime HER2, pour laquelle on propose une association de chimiothérapie cytotoxique et de trastuzumab. Ce type particulier de tumeur est exclu du champ de l'indication dont nous allons parler maintenant. On peut considérer que les trois indications un peu différentes contenues dans l'AMM, c'est-à-dire l'adénocarcinome gastrique stricto sensu, les adénocarcinomes de la jonction, qu'ils soient Siewert 1, 2 ou 3, c'est-à-dire étendus vers le haut, à la jonction stricto sensu ou vers l'estomac, et même les adénocarcinomes du bas œsophage, ont le même type de traitement par chimiothérapie cytotoxique.

Ces chimiothérapies cytotoxiques reposent principalement sur deux types de protocoles. Il s'agit de l'association de 5FU et de cisplatine ou de l'association de 5FU et d'un autre sel de platine, par exemple l'oxaliplatine, qui est vraiment le traitement de référence pour ce type de tumeurs, mais également possiblement, pour les patients qui sont les plus « fit », qui ont le meilleur état général, l'association à ces deux médicaments d'un taxane selon un schéma de TCF modifié ou équivalent.

Par ailleurs, comme nous venons de le voir juste à l'instant, dans les adénocarcinomes de l'œsophage ou les adénocarcinomes de la jonction exclusivement Siewert 1, l'immunothérapie par KEYTRUDA en adjonction avec ce type chimiothérapie a démontré un bénéfice significatif et est maintenant un traitement de référence.

Comme cela a été rappelé, OPDIVO, le nivolumab, qui est une immunothérapie PD-L1, a obtenu une AMM dans l'indication des adénocarcinomes de l'estomac, de la jonction ou du bas œsophage qui ne surexpriment pas HER2 et qui par ailleurs surexpriment PD-L1 avec un score histologique que l'on appelle le CPS supérieur à 5. La revendication de la firme dans cette indication est un SMR important, une ASMR III et pas d'ISP.

Toutes ces revendications sont essentiellement fondées sur leur étude d'enregistrement dont a parlé le chef de projet, qui est l'étude CheckMate 649, qui a été publiée dans le Lancet en 2021 et qui est une étude assez complexe. Il faut se plonger dans les données de l'EPAR et dans les données du CSR pour vraiment comprendre toute la méthodologie de cette étude, puisque c'est initialement une étude de phase 3, randomisée, multicentrique, qui a été initialement fondée pour montrer le bénéfice en termes de survie d'une association de deux immunothérapies, le nivolumab et l'ipilimumab, sans chimiothérapie, versus la chimiothérapie seule.

En fait, ce bras a été vite fermé du fait probablement d'une toxicité rédhibitoire, et l'étude a été modifiée avec la création d'un nouveau bras, celui qui nous intéresse maintenant et qui associe la chimiothérapie cytotoxique habituelle par une association de sels de platine et de fluoropyrimidine à l'OPDIVO.

Il y a donc une première modification du protocole initial.

Par ailleurs, les patients ont été inclus quel que soit le niveau de PD-L1, quel que soit le niveau d'expression de PD-L1 selon le score CPS, mais le critère de jugement principal prévu initialement était la survie globale dans le groupe à CPS supérieur à 1. Par amendement, en cours d'étude, le critère de jugement principal a été modifié et il a concerné une sous-population définie a posteriori qui a été le groupe pour lequel ils demandaient l'AMM, qui est le groupe avec une surexpression plus importante du score CPS, avec un seuil du score CPS qui a été fixé à 5.

Il y a eu aussi quelques autres amendements, notamment en cours d'étude, avec une augmentation à deux reprises du nombre de patients inclus. Je vous passe les détails qui sont dans les documents préparatoires, notamment le nombre de patients inclus, mais toujours est-il que le résultat de cette étude sur le critère de jugement principal modifié a montré une survie significativement supérieure, puisque la médiane de survie était de 14,4 mois versus 11,1 mois dans le groupe chimiothérapie seule. Il y a aussi un bénéfice, en termes de survie sans progression, qui était un peu moins marqué et qui était de 1,7 mois entre les deux groupes.

J'ajoute que deux critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été définis. C'était la survie globale dans le groupe CPS supérieur à 1 %, qui était le groupe qui avait été défini initialement comme critère de jugement principal. Dans ce sous-groupe-là, le bénéfice en survie globale est également statistiquement significatif. Enfin, toujours de façon hiérarchisée,

a été testée la survie globale dans l'ensemble de la population incluse, puisque je vous rappelle que les inclusions se faisaient initialement avant d'avoir le résultat du score CPS et que dans cette population globale, le bénéfice en survie globale est également statistiquement significatif, même si bien sûr il est beaucoup plus faible que dans la population d'intérêt puisqu'il est de l'ordre de deux mois.

Les analyses de sous-groupes suggèrent d'ailleurs fortement que le bénéfice en survie observé globalement est porté exclusivement par le sous-groupe des patients ayant un score CPS élevé, supérieur à 5 %, et donc pour lequel l'AMM a été obtenue.

Voilà pour les résultats de cette étude, qui malgré les amendements multiples me semble tout à fait robuste et démontre là encore un bénéfice en survie qui n'avait pas été observé depuis très, très, très longtemps dans ce type de cancer.

Un tout petit point que l'on peut tout de même noter et que l'on peut discuter est le comparateur, puisque dans cette étude multicentrique, le comparateur de chimiothérapie est une association de fluoropyrimidine et de cisplatine dans une population de patients qui étaient tout à fait « fit », puisqu'ils étaient stade OMS 0 ou 1 et que chez ces patients aurait pu se discuter une chimiothérapie un peu plus intensive, une trichimiothérapie associant des taxanes aux deux autres médicaments.

En effet, cette chimiothérapie est souvent préférée chez les patients « fit », et elle a pu démontrer un bénéfice de survie, quoique tout à fait marginal par rapport à la bichimiothérapie chez ce type de population au détriment d'une toxicité plus importante, ce qui fait que malgré ce bénéfice en survie, elle reste une option et non pas la chimiothérapie de référence. Le comparateur est donc interrogeable mais tout à fait acceptable à mon sens.

Le dernier point concerne la tolérance que l'on observe dans cette étude, qui pose là aussi problème. OPDIVO est un médicament utilisé depuis longtemps dans de nombreuses autres pathologies tumorales, qui a un profil de toxicité bien connu et gérable et des toxicités d'ordre immunitaire que l'on retrouve dans cette étude de façon attendue, avec des événements indésirables de grade 3 ou 4 un peu plus fréquents dans le groupe expérimental, à 69 % versus 59 %, et des effets secondaires de type immunologique attendus, là aussi sans grande surprise.

Ce qui m'a beaucoup plus surpris, ce sont les événements de grade 5, c'est-à-dire les décès qui ont été jugés en lien avec le traitement, puisque 12 décès ont été jugés en lien avec le traitement par les investigateurs, auxquels ils ont rajouté 4 décès supplémentaires. Ce sont donc 16 décès qui ont été jugés en lien avec le traitement dans le groupe expérimental versus seulement 4 dans le groupe chimiothérapie seule. Un quadruplement du nombre de décès toxiques, c'est interpellant même si cela représente une part très faible des décès, qui sont essentiellement liés à l'évolution de la maladie dans cette étude. Très clairement, l'attribution des causes de décès dans ce type de pathologie chez des patients multitraités est toujours difficile. Il y a quand même un élément qui m'a interpellé.

Voilà essentiellement ce que j'avais à dire. De toute façon, globalement, pour moi cette étude est robuste. Elle démontre clairement un bénéfice en survie qui est cliniquement pertinent chez les patients de l'indication, c'est-à-dire les adénocarcinomes gastriques, de la jonction ou

les adénocarcinomes du bas œsophage ne surexprimant pas HER2 mais ayant un score CPS supérieur à 5. C'est donc un bénéfice tout à fait cliniquement pertinent. Je propose donc, dans ce périmètre, un SMR important, qui me paraît absolument incontournable, et une ASMR de niveau III.

Il y a juste une petite subtilité. Comme vous l'avez vu, les adénocarcinomes du bas œsophage et les adénocarcinomes de la jonction Siewert 1 ont maintenant un comparateur d'immunothérapie et nous pourrions, pour être précis, proposer une ASMR III dans la stratégie pour les adénocarcinomes gastriques et les adénomes de la jonction Siewert 2 et 3, et une ASMR III comme le comparateur KEYTRUDA pour ce qui est des adénocarcinomes de l'œsophage et des adénocarcinomes Siewert 1. Par ailleurs, la firme ne demande pas d'ASP et je pense effectivement que les critères ne sont pas remplis.

J'attends vos questions éventuelles.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci. Je vois que Serge souhaite t'interroger sur le design de l'étude.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui. D'abord, j'ai une remarque. Je trouve inadmissible qu'un bras de l'étude soit perdu corps et bien et que nous n'ayons aucune nouvelle de cette option, d'autant que cette option est proposée pour le traitement d'autres cancers. C'est juste une remarque ancillaire.

Mon questionnement porte sur la façon dont le 5% de PD-L1 est sorti du chapeau, puisque manifestement ils étaient partis initialement sur 1 %, puisque c'est une des variables de stratification. Tout d'un coup, ils sortent les 5 %. Je suppose qu'ils ont dû faire une série d'analyse en prenant 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20 etc., et repositionner le seuil au moment où les deux courbes se séparent. Moi, je suis un peu mal à l'aise de ces tâtonnements statistiques. Je ne sais pas ce que Sylvie Chevreton en pense, mais moi j'ai un problème. Sur le plan méthodologique, ce ne sont pas des questions a priori, ce sont des analyses a posteriori.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je fais juste un point de réponse. C'est effectivement déjà une question que nous étions posée pour le dossier dont nous devons de parler, et qui nous avait interrogés. Clairement, on peut penser que la littérature a donné des éléments après le design de l'étude et l'inclusion des premiers patients pour penser que le score CPS qui avait été retenu n'était pas pertinent dans le cadre particulier des cancers digestifs.

J'insiste sur le fait que l'on peut penser que ce sont des data externes qui existent qui ont pu motiver ce changement, et pas une exploration non prévue au protocole des résultats initiaux de cette étude. Bien entendu, je n'en ai pas la preuve, mais il y a des données de la littérature qui supportent cela.

Par ailleurs, le score CPS est fait pour les cancers digestifs et il est un peu différent de celui que l'on utilise par exemple dans les cancers du poumon puisque c'est un score qui regarde l'expression de PD-L1 non seulement sur les cellules tumorales, mais également sur l'environnement péri-tumoral et sur les cellules immunitaires. Je pense que c'est un score qui est relativement récent et sur lequel on a eu à apprendre au cours même de l'inclusion de ces études.

Michel Clanet, Vice-Président.- Hier, quand nous avons discuté le dossier en Bureau, nous sommes revenus sur le sujet que tu as soulevé, qui est celui des 16 décès. Nous avons l'habitude qu'il y ait des décès avec les traitements par immunothérapie. En général, ce sont des décès que l'on voit au début et il y a des courbes qui se croisent. Là, il n'y a pas de croisement de courbes.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Absolument.

Michel Clanet, Vice-Président.- Probablement qu'il y a un effet bénéfique pour l'ensemble des patients, sauf pour ceux qui vont décéder du traitement. Y a-t-il éventuellement des facteurs de risque qui ont été identifiés et qui permettraient de pondérer l'utilisation de ce traitement ? Y a-t-il une analyse des décès ? Peux-tu nous dire quelque chose de plus là-dessus ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Les décès qui ont été attribués par les investigateurs au traitement sont essentiellement des décès liés à des pneumopathies immunologiques, probablement, pour une grande part. Il y a aussi un certain nombre de décès qui ont été attribués au traitement. Je crois qu'ils sont au nombre de quatre. Ils ont été réattribués au traitement secondairement.

Il y a aussi une ambiguïté selon que l'on regarde tel ou tel élément, soit le CSR, soit l'EPAR, soit le rapport d'étude, soit la publication. Ce n'est pas tout à fait le même nombre de décès qui est donné. Dans certains cas, c'est douze. Dans un autre cas, c'est seize. En effet, quatre patients ont été réattribués a posteriori et ces quatre patients sont plutôt des décès liés à des événements thromboemboliques ou vasculaires. Il y a une ischémie mésentérique, un AVC. Voilà.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est difficile de répondre.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Il est difficile de voir des critères prédictifs. Je crois que tu as dit une chose que je n'ai pas dite et qui est extrêmement importante. C'est qu'effectivement, il n'y a pas de croisement des courbes. Dans l'expérience que nous avons en digestif, le croisement des courbes, c'est-à-dire la surmortalité précoce probablement par hyperprogression — même si cela reste putatif —, est dans les études qui ont comparé l'immunothérapie seule sans chimiothérapie à la chimiothérapie. Là, très clairement, il y a une association de l'immunothérapie à la chimiothérapie, qui fait probablement qu'il n'y a pas l'hyperprogression initiale.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je vois que notre chef de projet a levé la main.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais ajouter une petite précision au sujet de la tolérance et au sujet des 12 décès liés à la toxicité. Dans ces 12 décès liés à la toxicité, il y en a 3 qui sont vraiment jugés liés au nivolumab, 2 qui sont jugés liés à la fois au nivolumab et à la chimiothérapie et 7 jugés comme étant liés à la chimiothérapie seulement. C'est aussi un point important qui permettrait d'étayer la discussion.

Hugues Blondon, membre de la CT.- À ceci près qu'on est dans une étude randomisée et qu'il y a un bras avec la chimiothérapie seule et un bras avec la chimiothérapie plus

l'immunothérapie. Qu'ils soient jugés attribuables à telle ou telle part du traitement, peu importe. On constate qu'il y en a tant dans un bras et tant dans l'autre. Après, les attributions sont compliquées à dire. C'est un constat brut, même si l'investigateur dit « dans la bithérapie, c'est plutôt la chimiothérapie ou c'est plutôt l'immunothérapie.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, après on ne connaît pas le poids.

Hugues Blondon, membre de la CT.- L'attribution est toujours difficile. Il y a beaucoup de décès dans cette étude, liés pour l'essentiel à l'évolution de la maladie. Voilà.

Michel Clanet, Vice-Président.- Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je n'ai pas bien compris ce qu'est le CPS pour mesurer l'expression du PD-L1. Comment expliquez-vous la discordance que l'on voit dans le tableau 1 de l'article sur le fait que parmi ceux qui ont un CPS supérieur ou égal à 5 %, il n'y en a qu'un quart qui ont une expression de PD-L1 supérieure à 1 % dans la tumeur ? Comment est-ce possible ? Ils sont supérieurs à 5 % d'un côté, et dans les trois quarts des cas ils sont inférieurs à 1 % avec l'autre mesure. Je ne comprends pas.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je ne vois pas à quel tableau tu fais allusion.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est celui qui donne le descriptif des groupes de traitement globalement ou sur le sous-groupe des PD-L1 à CSP supérieur ou égal à 5.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je ne l'ai pas sous les yeux.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ils disent que parmi les 473 patients qui sont CPS supérieur ou égal à 5 dans le bras expérimental, il y en a que 23 % qui ont un PD-L1 tumoral supérieur ou égal à 1 %. Je ne comprends pas comment c'est possible. Je n'ai pas compris la distinction de ces deux mesures. C'était ma question.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je ne vois pas ce tableau. Il y a juste un point. Initialement, je crois qu'il y avait 15 % des patients qui surexprimaient le PD-L1. Après relecture, c'était plus 50 %, donc il y a eu plusieurs lectures. Ce que tu dis, c'est peut-être que le score CPS ne concerne pas que l'expression du PD-L1 sur les cellules tumorales. C'est peut-être cela, mais je ne vois pas le tableau auquel tu fais allusion. J'insiste, dans ce score, on tient compte de l'expression de PD-L1 sur les cellules immunitaires adjacentes.

Michel Clanet, Vice-Président.- Notre chef de projet a-t-il une explication ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est un tableau sur l'article ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, c'est sur l'article. C'est l'article du Lancet de 2021. Voulez-vous que je copie le tableau sur le tchat ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Puis-je poser une petite question en attendant ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Vas-y, Étienne.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'est pour Hugues. Nous allons devoir nous prononcer sur le crantage de l'ASMR. Le bénéfice absolu n'est pas énorme, au prix quand même d'un petit surcroît de toxicité, avec un tiers des patients qui vont arrêter le médicament en raison d'un effet secondaire. Est-ce que cela vaut une ASMR III, pour poser la question directement ? J'hésite entre une ASMR III et IV. Je ne sais pas ce que tu en penses.

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'ai une réponse en deux temps. La première est qu'il n'y a pas eu beaucoup de progrès dans cette pathologie depuis fort longtemps. Je faisais allusion à l'étude qui date de 2006 et qui avait montré un bénéfice de la trichimiothérapie versus la bichimiothérapie. Cette étude avait montré un gain de survie de 0,5 mois, pour te montrer des incréments de bénéfice que nous avons jusqu'à présent dans cette pathologie.

Là, nous avons un incrément de bénéfice, et c'est le seul progrès qu'il y ait eu de façon démontrée depuis 2006. Là, il y a un incrément de bénéfice qui est non pas de 0,5 mois, mais qui est de 3 mois. Au regard de l'histoire de cette pathologie particulièrement grave, j'ai tendance à dire que ce n'est quand même pas mal et que cela mérite d'être valorisé.

La deuxième chose, c'est que tu te souviens sans doute que récemment, dans une autre immunothérapie, dans une indication qui n'était pas la même mais qui était proche, nous avons eu à peu près la même discussion sur les modifications de critères d'études, sur l'ampleur du bénéfice qui était à peu près équivalente. Nous avons mis une ASMR IV qui finalement avait été revalorisée en ASMR III après l'audition.

Voilà les deux éléments de réponse que je peux te donner, et puis il y a quand même un bénéfice tout à fait pertinent en survie, donc dans la doctrine c'est plutôt une ASMR III. Voilà.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est quel tableau dans l'article, Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je viens de le coller dans le tchat. C'est le premier tableau du Lancet. C'est la dernière ligne du tableau qui s'affiche. Dans chaque bras, il n'y a que 20 % de ceux qui avaient un CPS supérieur ou égal à 5 qui sont supérieurs à 1 %. Cela me semble bizarre. Je me suis dit que l'on ne mesurait pas la même chose. Je ne suis même pas sûre d'avoir compris.

Hugues Blondon, membre de la CT.- On ne le voit pas, sur le tableau.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est sur la tumeur. C'est l'expression sur la tumeur. Tu disais tout à l'heure qu'il y avait aussi l'expression sur les cellules immunitaires.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, c'est la particularité de ce score.

Michel Clanet, Vice-Président.- Parce que là, ils parlent uniquement de tumeur.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est ce que je demandais. Ce qui me gênait, c'était l'absence de corrélation évidente entre la mesure sur la tumeur et la mesure par le score. C'était ma question première. De ce fait, après, l'AMM est-elle sur la mesure sur la tumeur ou sur le CPS ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Elle est sur le CPS. Clairement, c'est le score qui est utilisé dans les cancers digestifs et qui a été développé justement spécifiquement par rapport aux scores comme le TPS dans le poumon, qui ne tient compte que de l'expression tumorale parce qu'il paraît plus prédictif de la réponse que la simple expression uniquement sur la tumeur.

Michel Clanet, Vice-Président.- Sur quelles cellules se mesure le CPS exactement ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Ce sont les cellules tumorales, les lymphocytes et les macrophages. Très précisément, pour le calculer on tient compte de la totalité de l'expression dans ces trois types de cellules et le dénominateur sont uniquement les cellules tumorales, dont théoriquement, cela pourrait dépasser 100 %.

Michel Clanet, Vice-Président.- D'accord. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Je vous propose de voter. Avant de voter, Hugues, faut-il que nous votions dans les deux cas, les adénomes gastriques d'une part et les adénocarcinomes de l'œsophage d'autre part ? Faisons-nous un vote global ? Tu proposes de toute façon une ASMR III dans les deux.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui. Après, c'est une question de cohérence. C'est peut-être plutôt au SEM de nous le dire. Cela ne change rien, effectivement.

Michel Clanet, Vice-Président.- Cela ne change rien.

Claire Brotons, pour la HAS.- Vous pouvez voter les deux en même temps, en effet. Ce serait une ASMR III versus chimiothérapie. Nous sommes d'accord ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ce serait une ASMR III versus chimiothérapie. Il n'y a pas d'ISP revendiquée.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- J'avais une question à poser puisque dans le prochain dossier, nous revoyons la pathologie, en tout cas dans sa partie jonction gastroœsophagienne, sur le même type de molécule. En amont, il faut quand même établir un parallèle, même si les deux dossiers sont lus en même temps. Globalement, ont-ils le même niveau de preuve ? Les résultats sont-ils meilleurs ? Peut-on comparer les deux produits sur cette indication, pour voir si éventuellement il y en a un qui est un peu meilleur que l'autre et s'il faut le valoriser à hauteur ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Nous en avons discuté avant. Je pense que tu fais allusion au dossier dont nous venons de discuter avant.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Oui, pardon.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Peu importe. Comme nous en avons discuté à ce moment-là, il y a une petite part qui se recouvre, les adénocarcinomes de l'œsophage et les adénocarcinomes de la jonction Siewert 1, comme nous l'avons dit tout à l'heure. Il n'y a pas d'élément de comparaison directe, mais le mécanisme d'action est similaire. Les études ont un design très, très proche, y compris dans les amendements multiples qu'il y a eu en cours d'étude.

Les résultats, en termes de survie globale, sont également très proches. En tout cas, pour le clinicien, une fois que ces deux médicaments seront disponibles, personnellement je ne vois pas de critère de choix permettant d'orienter vers l'un ou l'autre ou de dire que l'un est supérieur à l'autre. Bien sûr, il n'y a pas de comparaison directe de toute façon.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous avons évoqué la question tout à l'heure. Nous votons ?

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Oui.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour un SMR important, 1 voix pour une ASMR IV et 21 voix pour une ASMR III versus chimiothérapie.

Michel Clanet, Vice-Président.- Faut-il l'adopter sur table ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Pour nos chefs de projet, est-ce possible ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Pourriez-vous juste ajouter une description du score CPS ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- De quelle manière ? Je ne vois pas.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Dire que le score CPS est l'évaluation des PD-L non seulement sur la tumeur mais aussi du tissu et du microenvironnement, etc.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- D'accord.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est une bonne proposition. Merci.