



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 octobre 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 (Extension d'indication) - Examen

Pierre Cochat, Président.- Nous attaquons avec OPDIVO. Est-ce que Clara est là ? Elle était censée être là. Je lui envoie un petit message, tu peux commencer.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour ce dossier, il s'agit d'une demande d'extension d'indication pour le produit OPDIVO, 10 milligrammes par millilitre, qui souhaite être inscrit sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante, en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résecable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil supérieur ou égal à 1 %. C'est sur la base d'un score TPS que se fait ce seuil.

L'AMM a été centralisée. Elle a été obtenue le 1^{er} avril 2022. Le laboratoire revendique, pour cette indication, un SMR important, une ASMR III par rapport à la chimiothérapie et une absence d'ISP.

Dans le cancer de l'œsophage, KEYTRUDA a notamment eu une indication dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage localement avancé, non résecable ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS supérieur ou égal à 10 %. Ici, je rappelle juste que pour établir le score TPS, comme c'est le cas pour OPDIVO, on va comptabiliser le nombre de cellules tumorales. Pour le score CPS, comme c'est le cas de KEYTRUDA, on comptabilise le nombre de cellules tumorales et immunes.

Aujourd'hui, les dernières recommandations ESMO et TNCD françaises ont intégré l'association nivolumab + chimiothérapie comme traitement de première ligne. Pour cette demande d'extension d'indication, nous disposons des résultats de l'étude CHECKMATE 648, qui est une étude de phase 3 de supériorité, randomisée, en ouvert, qui a comparé l'efficacité et la tolérance du nivolumab en association à une chimiothérapie ou à l'ipilimumab versus cette même chimiothérapie seule chez 645 patients adultes en première ligne de traitement qui étaient atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé, non résecable, récurrent ou métastatique.

Dans cette étude, les patients étaient inclus indépendamment de l'expression de PD-L1 des tumeurs, mais l'analyse statistique principale prévue au protocole portait bien sur les patients dont les cellules tumorales exprimaient PD-L1 au seuil supérieur ou égal à 1 %, ce qui correspondait à un sous-groupe de 472 patients, soit 49 % de la population totale, et correspondait à la population de l'AMM. Une supériorité a été démontrée sur deux critères de jugement principaux, à savoir la survie sans progression et la survie globale, dans ce sous-groupe de patients avec score PD-L1 supérieur ou égal à 1 %.

Sur la médiane de survie globale, nous avons un gain absolu de 6,3 mois en faveur de l'association, avec une médiane de survie sans progression qui était de 15,4 mois dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 9,1 mois dans le groupe chimiothérapie seule. Pour la survie sans progression, nous avons un gain absolu de 2,5 mois en faveur de l'association

nivolumab + chimiothérapie avec une médiane de survie sans progression de 6,9 mois dans le groupe nivolumab + chimiothérapie versus 4,4 mois dans le groupe chimiothérapie.

En revanche, la supériorité entre les deux groupes sur le taux de réponse objective, qui était un critère secondaire contrôlé par la stratégie de multiplicité des tests, n'a pas été démontrée du fait de l'interruption de la séquence hiérarchique en amont. Sont ici représentés les résultats sur la population totale quel que soit le score TPS, qui était un critère secondaire hiérarchisé, et qui montre un bénéfice moindre sans doute tiré par les résultats du sous-groupe exploratoire, qui était le sous-groupe TPS inférieur à 1 %, dont le hazard ratio était proche de 1.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il n'y a pas les intervalles de confiance ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je n'ai pas mis les intervalles de confiance. J'aurais dû les mettre sur la slide. Ils sont dans le document préparatoire. Le hazard ratio dépassait le 1 pour le sous-groupe inférieur à 1 %. Je pourrai vous remonter plus spécifiquement les résultats après. Pour le hazard ratio des autres critères principaux, c'est dans le document préparatoire. Je pourrai vous le dire après.

Au final, nous avons une étude qui a démontré la supériorité sur les deux critères de jugement principaux, la survie sans progression et la survie globale dans le sous-groupe de patients avec PD-L1 supérieur ou égal à 1 %. L'étude a été réalisée en ouvert, mais la survie sans progression avait été évaluée par un comité indépendant. Il y a eu exclusion des patients avec score de performance initial ECOG supérieur ou égal à 2, des patients avec métastases cérébrales, et on a une proportion importante de patients d'origine asiatique puisqu'elle était d'environ 70 % dans cette étude.

Le sous-groupe PD-L1 inférieur à 1 % était un sous-groupe de patients exploratoire qui a été exclu de l'indication AMM. On note un surcroît de toxicité avec la survenue d'événements indésirables d'origine immunologique dans le groupe chimiothérapie + nivolumab versus la chimiothérapie seule. On a des effets indésirables de grades 3-4 qui sont plus fréquents, de 72,9 % versus 55,9 %. On a également des effets indésirables graves qui ont été plus importants dans l'association, de 60 % versus 32,9 %, et des effets indésirables ayant entraîné un arrêt de traitement de 41,9 % versus 26,6 %.

Il est à noter également que la qualité de vie était exploratoire dans cette étude. On peut se poser la question de la place d'OPDIVO par rapport à KEYTRUDA, puisque les indications des deux produits se recouvrent, mais il y a eu des développements concomitants.

Pour ce dossier, nous avons fait appel à deux experts en interne, Hugues Blondon pour la partie clinique et Clara Locher pour la partie méthodologie. Il n'y a pas eu de contribution de patients sur ce dossier.

Pierre Cochat, Président.- Hugues, c'est à toi.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Merci. Beaucoup a déjà été dit donc je vais essayer, en cinq minutes si possible, d'éclairer les points qui me paraissent importants pour mettre en perspective cette demande. Tout d'abord, je voulais vous rappeler que le carcinome

épidermoïde de l'œsophage est un cancer qui a une épidémiologie très variable dans le monde, vraiment par spots. Son épidémiologie a la particularité d'être très liée à la consommation d'alcool et de tabac, même si ce n'est pas un facteur exclusif, dans la plupart des populations. Notamment en Asie du Sud-Est ou en Europe, ce sont vraiment les facteurs épidémiologiques importants associés à cette pathologie.

Cela explique plusieurs choses. Cela explique le fait que les patients ont souvent des comorbidités associées qui rendent le traitement souvent difficile et le fait que ces patients se rapprochent finalement pas mal des tumeurs ORL. L'autre point important est que ces patients, du fait de ces comorbidités, du fait de l'alcool et du tabagisme associés et du fait du mécanisme de la maladie qui entraîne une sténose de l'œsophage, sont souvent en mauvais état général et dénutris notamment au moment du diagnostic et de la prise en charge. Je pense que c'est un élément important à prendre en compte dans la discussion.

Je vais aller très rapidement sur le traitement curatif, qui est essentiellement chirurgical, encadré de radiochimiothérapie et qui peut parfois aussi être de radiochimiothérapie exclusive, et qui s'adresse finalement à un nombre très petit de patients par rapport à ceux chez qui on fait le diagnostic.

Par ailleurs, l'OPDIVO dont nous parlons aujourd'hui a obtenu récemment une AMM à titre de traitement adjuvant post-opératoire dans cette pathologie, et nous l'avons vu en commission. C'était la première fois qu'un traitement adjuvant démontrait une efficacité. En l'occurrence, c'était une efficacité très importante mais une efficacité qui n'avait été démontrée jusqu'à présent que sur la survie sans progression.

En cas de tumeur métastatique ou localement avancée, quand le traitement à visée curative n'est plus de mise, j'insiste sur le fait que la base du traitement reste avant tout un traitement palliatif et que notamment, la base du traitement de cette maladie est un stenting œsophagien pour permettre à la fois aux personnes de se réalimenter, mais également d'avoir un confort de vie meilleur puisqu'évidemment la dysphagie, voire l'aphagie, voire l'impossibilité d'avaler sa salive, sont des éléments qui obèrent la qualité de vie de façon considérable. Bien entendu, ni la chimiothérapie ni la radiothérapie ne débouchent un œsophage. L'élément palliatif endoscopique du traitement est vraiment important.

À côté de cela, néanmoins, chez les patients en meilleur état général susceptibles de le supporter, traditionnellement, on offre également une chimiothérapie à visée d'augmentation de la survie en sachant que cette chimiothérapie n'a jamais démontré son bénéfice en survie globale. Comme l'a dit le chef de projet, c'est habituellement et consensuellement une chimiothérapie en première intention qui est à base de 5-FU et de sels de platine, que ce soit le cisplatine, l'oxaliplatine voire le carboplatine, peu importe. Ce sont des chimiothérapies à base de sels de platine toxiques et donc qui nécessitent des patients qui restent en état général relativement correct et en état nutritionnel satisfaisant, et j'insiste encore une fois pour dire que ce n'est pas le cas de la totalité de la population concernée par cette pathologie.

Récemment, le KEYTRUDA, que nous avons vu également, a montré un bénéfice dans les cancers de l'œsophage en général et dans les cancers épidermoïdes en particulier. Il a montré

un bénéfice en survie globale associé à la chimiothérapie classique et dans une population qui exprime le PD-L1 de façon importante, avec le score dédié de la firme qui vous a été rappelé.

Le dossier que nous étudions, celui d'OPDIVO en association à la chimiothérapie palliative dans le cancer spécifiquement épidermoïde de l'œsophage et qui exprime effectivement PD-L1 avec un autre score « maison », est une demande qui repose sur une étude pivotale, l'étude CHECKMATE, dont la méthodologie est un peu complexe initialement. Elle vous sera peut-être rappelée par Clara, mais en gros on peut dire qu'il s'agit d'une étude de phase 3 randomisée ouverte, alors que l'aveugle était théoriquement possible, et avec deux bras qui vont nous intéresser : un bras chimiothérapie standard et un bras chimiothérapie plus immunothérapie par OPDIVO. Cet essai s'adresse à une population bien particulière, c'est-à-dire de patients qui ont un performance status conservé de 0 ou de 1 exclusivement.

Par ailleurs, c'est une étude multicentrique internationale qui a recruté à la fois chez des patients occidentaux et asiatiques, avec une proportion importante d'environ 70 % de patients asiatiques. Je souligne que dans cette population asiatique, les facteurs de risque épidémiologiques sont très similaires à ceux de la population occidentale. Par ailleurs, cette étude a été stratifiée sur l'origine géographique. Elle a été aussi stratifiée sur l'expression du PD-L1 selon le score TPS qui a été décrit, avec environ la moitié des patients qui surexprimaient PD-L1 avec un score TPS supérieur à 1 %.

Quels sont les résultats de cette étude ? Comme cela vous a été dit, il y avait un cocritère principal qui était la survie sans progression et la survie globale dans la population spécifique sur laquelle l'étude avait été stratifiée, c'est-à-dire celle qui exprimait le PD-L1. Ce résultat est statistiquement significatif, avec en survie sans progression un gain d'environ 2,5 mois et en survie globale un gain de 6 mois.

C'est statistiquement significatif, mais c'est à mon sens également cliniquement très significatif puisque le gain de survie globale de 6 mois, sur une pathologie dont la médiane de survie avec la chimiothérapie est toujours inférieure à 1 an, comme c'est le cas dans le bras chimiothérapie de cette étude, est quelque chose de tout à fait cliniquement pertinent.

Quand on s'intéresse aux courbes, on s'aperçoit que contrairement à ce qu'on observe parfois avec les immunothérapies, il n'y a pas de croisement des courbes. Il y a une séparation qui se fait quasiment d'emblée, un peu retardée comme souvent avec les immunothérapies, mais avec des courbes qui s'écartent progressivement et sans croisement. Par ailleurs, le gain un peu plus important observé en survie globale par rapport à la survie sans progression est quelque chose qui s'observe assez fréquemment aussi avec les immunothérapies sans que l'on ait forcément d'explication complète pour cela, en sachant que la survie sans progression a été évaluée par un comité indépendant, comme cela a été rappelé.

Je ne reviendrai pas sur les critères secondaires parce que la séquence hiérarchique a été vite interrompue. Il y a juste un critère secondaire dont j'ai essayé de vous expliquer à quel point il était important dans cette pathologie et qui est la qualité de vie, sur laquelle nous avons des données malheureusement uniquement exploratoires, à la fois parce que c'était quelque chose qui n'était pas inclus dans la séquence hiérarchique et bien entendu parce que l'évaluation n'était pas faite en aveugle. C'est quelque chose qui est tout à fait regrettable, particulièrement dans cette pathologie, j'insiste.

Par ailleurs, ce gain indéniable en survie globale est obéré par des effets secondaires plus importants et plus graves dans le bras immunothérapie, avec pour beaucoup des événements indésirables d'ordre immunologique, qui sont des événements indésirables attendus et connus avec ce médicament et pour lesquels on a une gestion protocolisée connue. Il n'empêche que c'est un surcroît d'événements indésirables qui peut peser sur la qualité de vie des patients exposés.

L'autre point important est qu'OPDIVO a été développé de façon concomitante au KEYTRUDA qui peut être proposé également dans cette pathologie, avec des groupes qui ne se regroupent pas forcément puisque les deux scores pour évaluer l'expression de PD-L1 ne sont pas exactement les mêmes, mais ils sont faits tous les deux en routine par les laboratoires d'anatomopathologie. Sur la population qui se recouvre, c'est-à-dire les patients ayant un carcinome épidermoïde de l'œsophage avec un état général correct et un score TPS supérieur à 1 % et un score CPS supérieur à 10 %, en l'absence de comparaison directe entre ces deux médicaments qui ont été développés concomitamment, je n'ai pas d'argument factuel pour privilégier l'un vis-à-vis de l'autre.

Au total, c'est un traitement qui apporte un gain significatif en survie globale par rapport au traitement standard et qui a été comparé au traitement standard, au prix d'une toxicité supérieure mais attendue. Je pense donc que c'est un médicament qui doit bénéficier d'un SMR important, d'une ASMR de niveau III compte tenu de l'ampleur du gain en survie globale, et que cette ASMR doit être contre la chimiothérapie au instar du KEYTRUDA dont l'indication se recoupe et qui a été développé concomitamment, et bien entendu pas dans la stratégie puisque la stratégie comprend maintenant le KEYTRUDA. Il n'y a pas de critère pour un ISP et je pense qu'il est extrêmement important de rappeler, soit dans une restriction d'indication soit dans la stratégie thérapeutique, que ce traitement doit être réservé, comme dans l'étude, aux patients avec un performance status inférieur à 2.

Je reste ouvert à vos questions éventuelles.

Pierre Cochat, Président. - Je passe la main à Étienne parce que je suis obligé de vous laisser.

(Pierre Cochat quitte la séance. Etienne Lengliné assure la présidence de séance.)

Clara Locher, membre de la CT. - Le dossier repose sur une étude pivot, qui est l'étude CHECKMATE 648. Comme cela vous a été présenté, c'est une étude contrôlée randomisée en ouvert qui compare trois traitements : la chimiothérapie seule, chimiothérapie + nivolumab qui est l'indication qui nous intéresse aujourd'hui, et également une bi-immunothérapie avec nivolumab-ipilimumab dont nous ne parlerons pas aujourd'hui.

Le critère principal est un cocritère avec la survie globale et la survie sans progression, en sachant qu'il y avait toute une analyse hiérarchique en fonction notamment de la population dans laquelle on allait évaluer ces cocritères de jugement, ce qui fait qu'on se retrouve avec une étude qui contient à peu près toutes les sources de comparaisons multiples. On a trois groupes de traitement, donc on va avoir deux comparaisons : chimiothérapie seule versus chimiothérapie + nivolumab et également chimiothérapie versus bithérapie.

Nous avons également une source de multiplicité des tests dans les analyses en sous-groupes, puisqu'on commence par étudier les critères de jugement uniquement chez les patients qui présentent une expression supérieure à 1 % du PD-L1 et il y a une deuxième analyse qui se fait cette fois sur la totalité des patients inclus. Ensuite, on a également un nombre de tests inhérent au fait que l'on ait un critère de jugement, sur l'OS et la PFS, plus - et on ajoute une couche sur les sources de comparaisons multiples -, une analyse intermédiaire sur la survie globale qui pouvait être réalisée dès lors que l'on faisait une analyse sur la survie sans progression.

Par conséquent, nous avons beaucoup de sources de comparaisons multiples. Le risque est évidemment de conclure à tort à l'efficacité du traitement par inflation du risque alpha. Il faut donc, dès le protocole, adapter le risque alpha de manière à éviter le risque de fausse découverte. C'est bien ce qui a été fait. J'ai mis dans mon rapport la stratégie de tests multiples qui visait à contrôler le risque alpha de manière à ce qu'il y ait un risque de 5 % au total et non pas un risque de 5 % sur chacun des tests qui sont effectués.

Pour moi, à la première question qui m'était posée et qui était de savoir si les résultats sont interprétables et si le risque alpha est maîtrisé, la réponse est oui. Le risque alpha a été maîtrisé en réduisant le seuil de significativité pour chacun des tests, avec derrière une stratégie puisqu'en cas de positivité on pouvait rebasculer une partie de ce risque alpha sur la comparaison suivante.

Pour moi, le risque alpha est maîtrisé. Il y avait également une petite incohérence sur le fait que c'était initialement une étude de phase 2 qui a été transformée en essai clinique contrôlé randomisé. C'est assez surprenant, mais finalement c'est un amendement majeur qui est intervenu avant l'inclusion des patients et qui du coup n'impacte pas l'interprétation que l'on peut faire des données.

Ensuite, il y avait une troisième problématique. C'est le fait que normalement, ils avaient prévu au protocole de déclencher l'analyse sur la survie sans progression à partir du moment où il y aurait au moins 136 événements observés dans le bras chimiothérapie. Là, cela pose un tout petit peu plus de problèmes sur l'interprétation de la PFS parce qu'il y a beaucoup de patients, 55 patients du groupe chimiothérapie, qui ont dû être censurés avant progression parce que visiblement on a décidé de modifier ou d'ajouter un traitement supplémentaire, ce qui fait que pour ces patients, à la date où on les a censurés, on ne savait pas encore s'ils avaient progressé. À partir du moment où ils représentent plus d'un tiers de la population du groupe contrôle, c'est-à-dire du groupe chimiothérapie, alors qu'il n'y a que 26 patients du groupe nivolumab + chimiothérapie qui ont été censurés avant de savoir s'ils étaient progressifs, cela amène un biais parce qu'on a une perte d'information pour les patients du groupe contrôle.

En tout cas, ils se sont retrouvés dans une situation où ils n'étaient pas en capacité d'avoir le nombre d'événements requis pour déclencher l'analyse sur la survie sans progression et garantir que cette analyse se ferait avec la puissance nécessaire et suffisante. Ils ont donc dû faire un amendement a posteriori les autorisant à réaliser l'analyse avant, c'est-à-dire douze mois après l'inclusion du dernier patient pour qu'il y ait un minimum de douze mois de suivi sans progression.

Cette décision s'est faite en aveugle, c'est-à-dire sans savoir quel était le nombre d'événements dans chacun des deux bras. Pour moi elle est problématique dans le sens où elle réduit la qualité de l'interprétation que l'on peut avoir sur la PFS, mais elle s'est faite en aveugle et de toute façon on n'aurait jamais pu atteindre ce nombre de progressions. Ils étaient obligés de faire cet amendement pour déclencher l'analyse sur la survie sans progression et sur la mortalité. Il n'y a donc pas de problème particulier pour moi pour interpréter notamment les données concernant la survie globale qui, comme nous l'avons vu, représentent un gain de survie important et cliniquement pertinent.

Voilà ce que j'avais à dire sur le côté méthodologique. Après, je fais une parenthèse. Je n'aime pas ces stratégies qui consistent à avoir en premier critère de jugement une analyse sur une sous-population parce que si jamais la séquence hiérarchisée s'arrête, on a la moitié des patients qui ont été inclus pour lesquels on n'évalue pas l'efficacité du traitement. Cela me pose un problème éthique.

Voilà pour moi.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Merci beaucoup. Il n'y a pas de contribution d'association. Y a-t-il des questions ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je voulais demander à Hugues quels étaient les résultats du troisième bras, dont nous ne parlons pas, par curiosité.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Si cela n'a pas été présenté, c'est que les résultats sont négatifs sur le cocritère principal, effectivement.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je vous les mets rapidement ici. C'est une indication qui n'est pas demandée au remboursement. Je les ai présentés au Bureau, vous les avez ici. On voit que sur la survie globale, le gain était moindre, de 4,6 mois. Sur la survie sans progression, c'était non significatif.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Pourquoi continuent-ils de mettre la survie sans progression en critère principal dans les checkpoints ? C'est un peu dommage. Je crois que pour KEYTRUDA, c'était la survie globale qui était le critère de jugement principal.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- De mémoire, oui.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Le critère de jugement principal, c'était sept cocritères. C'était un protocole très inhabituel dans plein de sous-populations, mais où tout sortait significativement. Je voulais juste ajouter une chose que j'ai oublié de dire et que Clara a appelée. Le fait d'évaluer les critères de jugement principaux dans une sous-population correspondant à une surexpression de PD-L1 a une logique claire à la fois sur le plan physiopathologique et sur le plan des données préalables que nous avons concernant ce traitement et ces pathologies. C'est une démarche tout à fait cohérente.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Merci.

Clara Locher, membre de la CT.- Oui, mais c'est juste qu'après ils testent sur la population en intention de traiter, et on peut se dire que finalement, l'efficacité observée chez ceux qui

expriment PD-L1 va permettre d'avoir un hazard ratio significatif qui laisserait penser que l'efficacité est chez toute la population, alors qu'on pourrait avoir une efficacité moindre, voire inexistante, chez les patients qui n'expriment pas PD-L1.

C'est là que la stratégie d'analyse pose un peu problème. Soit il n'y a pas de rationnel à tester une efficacité d'un inhibiteur de PD-L1 chez des populations qui ne l'expriment pas, soit je ne suis pas sûre que la stratégie qui consiste à aller regarder d'abord chez ceux qui l'expriment puis chez tout le monde soit la meilleure. En tout cas, c'est une stratégie qui n'est pas trop perdante pour l'industriel. C'est dans ce sens que cela me pose problème. C'est le fait que la deuxième analyse soit une analyse en intention de traiter et non pas une analyse uniquement chez ceux qui n'expriment pas PD-L1.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, d'accord, effectivement, qui serait beaucoup plus informative pour nous.

Clara Locher, membre de la CT.- Oui. Du fait de l'étudier en ITT, potentiellement ils sont gagnants en considérant qu'il y a une efficacité chez l'ensemble alors que l'efficacité est avant tout chez ceux qui expriment PD-L1.

Hugues Blondon, membre de la CT.- D'accord.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- J'avais une question pour Hugues. Sommes-nous d'accord que maintenant, les anatomopathologistes rendent le score TPS et CPS systématiquement sur les biopsies ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, cela ne pose pas de difficulté. Ce sont des choses simples. Ce sont des comptes de cellule.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'est disponible ? Un test n'est-il pas plus fait que l'autre, ce qui favoriserait du coup l'un des deux traitements ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est disponible. Il faut qu'on le demande. C'est fait par les anatomopathologistes. C'est du comptage sur lame.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- L'overlap des patients avec TPS supérieur à 1 % et CPS supérieur à 10 % correspond-il à la majorité des patients ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Dans l'étude, c'est environ la moitié, 50 % des patients. Dans la vie courante, je ne saurais pas te le dire exactement. Je n'ai pas de recul suffisant.

qu'on peut dire, c'est que le fait que le seuil de score CPS soit plus élevé que le seuil du score TPS a une certaine logique puisque le score CPS prend en compte un nombre plus important de cellules. Cela prend en compte à la fois les cellules tumorales et un certain nombre de cellules immunitaires avec le même dénominateur, donc c'est un score qui en théorie peut être supérieur à 100 %, ce qui n'est pas le cas du score TPS. On ne peut pas dire qu'il y ait équivalence de score, personne ne l'a testé et on n'en sait rien, mais le fait que le seuil soit plus élevé quand on fait le choix du score CPS est parfaitement logique.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- D'accord. Il y a une question d'Albert.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- J'ai deux questions. Ce matin, Serge nous a parlé du médicament qui avait aussi une action sur le PD-L1 et l'unité était supérieure à 50 %. Cela veut dire que le calcul ne se fait pas sur le même score pour le cancer du poumon ?

Ma deuxième question est la suivante. Finalement, par rapport à la remarque de Hugues tout à l'heure, pourquoi, compte tenu du mécanisme physiopathologique que je comprends tout à fait, au départ on ne sélectionne pas que des patients qui expriment PD-L1 supérieur à 1 % ou 10 % en fonction du test qui a été utilisé ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je pense que les tests sont adaptés à la fois au pronostic mais également à la pathologie. Ce ne sont pas les mêmes dans le poumon et dans le digestif, et manifestement, dans le digestif, l'efficacité est observée avec des seuils de positivité beaucoup plus faibles. D'autre part, je pense que ces études ont encore un caractère exploratoire de ces seuils, justement. Les choses ne sont pas totalement fixées par les études préliminaires. Ce sont aussi des preuves de concept sur la valeur de ces seuils.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Ce matin, nous avons bien vu aussi qu'en fonction de l'expression, les résultats n'étaient pas les mêmes non plus. Pourquoi continue-t-on à faire des essais en mettant la population coupée alors que le mécanisme d'action du médicament est centré sur checkpoint ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, mais nous avons vu dans d'autres pathologies, encore récemment, que l'efficacité n'était pas directement corrélée à l'expression de PD-L1. Je pense que c'est vraiment différent par organe, par histologie et peut-être aussi par médicament. Le fait que l'on soit encore en définition de ces seuils et que l'on puisse inclure des populations globales ne me choque pas du tout. Là encore, les standards sont en train de s'écrire. Ils sont différents par organe et par histologie.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Nous avons une question de Sylvie.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'ai juste un commentaire. J'ai l'impression que cela se rapproche un peu de ce que sera l'avenir pour vous demain, avec des essais un peu plateforme où l'industriel essaie un peu plein de sous-groupes parce que c'est dans son intérêt de chercher où cela marche le mieux. Il me semble que l'essai excluait les malades qui étaient en ECOG supérieur ou égal à 2. Vous n'en avez pas reparlé. L'AMM est-elle donnée quel que soit l'ECOG ou ça-t-il une limitation ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui. J'ai insisté là-dessus et je me demande dans quelle mesure il ne faut pas que nous le limitations, soit dans la population cible soit au moins dans la stratégie thérapeutique, aux patients en bon état général.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Et ont-ils souvent des métastases cérébrales ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je n'ai pas souvenir d'avoir vu un carcinome épidermoïde de l'œsophage avec une métastase cérébrale. Cette exclusion me paraît standard, mais elle n'a aucun intérêt pour l'interprétation des résultats.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Alors que l'ECOG doit être plus préoccupant. Non ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est beaucoup plus préoccupant, et j'ai essayé d'insister fortement dans mon propos, notamment pour cette pathologie. C'est vrai en général pour les cancers et il faut se poser la question, chez les gens qui ont un performance status de 2, de savoir si cela vaut le coup ou non, mais ces patients sont altérés, ils sont comorbides, ils sont dénutris. On privilégie quand même la qualité de vie chez eux et le traitement n'est pas seulement médicamenteux pour la qualité de vie, donc la question du bénéfice chez les patients qui ne sont pas en excellent performance status se pose réellement, surtout si elle n'a pas été testée dans un essai thérapeutique.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Est-il possible d'ajouter une restriction, Étienne ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Cela a déjà été proposé. Soit nous restreignons dans notre vote, et cela veut dire que nous allons faire un vote en miroir pour les patients avec un ECOG supérieur à 1, soit nous le mettons dans la stratégie thérapeutique en mettant un warning. Après, c'est vrai que le mettre dans notre proposition de remboursement n'est pas forcément...

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Cela n'a pas été fait pour KEYTRUDA.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Il faut peut-être le mettre dans la stratégie plutôt que de restreindre en sachant que l'ECOG se fait avec de grandes variabilités interobservateurs. Il y a des patients qui ont un ECOG à 1,5. Je pense qu'il faut mettre un gros warning sur le fait qu'il y a un problème de transposabilité dans la population globale des patients atteints d'un cancer de l'œsophage, parce que c'est quand même une minorité de patients qui sont en bon état général dans ce contexte. Est-ce que tu confirmes, Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui. Je pense qu'il faut aussi laisser le bon sens du clinicien.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Nous le mettons dans la stratégie et nous votons dans l'indication AMM, qui a déjà une restriction. Je vous propose de passer au vote. Je crois que nous avons été bien éclairés. La firme revendique une ASMR III, un SMR important et ne demande pas d'ISP. Nous votons donc le SMR et l'ASMR.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Peut-on préciser le comparateur ? Ce serait par rapport à la chimiothérapie ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'est par rapport au bras comparateur de l'étude, c'est-à-dire la chimiothérapie, donc sans inclure KEYTRUDA.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Étienne, où va apparaître l'ECOG si on le met dans la stratégie ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Dans la partie « place dans la stratégie » de l'avis. C'est-à-dire qu'on ne fait pas un vote insuffisant en miroir pour les patients avec un ECOG supérieur à 1.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Nous avons 19 votants. Nous avons 19 voix pour un SMR important et 19 voix pour une ASMR III.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est une ASMR III par rapport à la chimiothérapie et nous indiquerons dans la place dans la stratégie le point sur le score ECOG.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pouvons-nous adopter sur table, Étienne ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Si vous êtes d'accord, c'est bon.

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