

Décision n°2024.0248/DC/SEM du 19 septembre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité TEVIMBRA (tislélizumab)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 19 septembre 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité TEVIMBRA (tislélizumab) ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire BEIGENE FRANCE pour la spécialité TEVIMBRA (tislélizumab), reçue le 16 mai 2024 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 24 mai 2024 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 9 août 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 9 août 2024 ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 24 mai 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 11 septembre 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament TEVIMBRA (tislélizumab) dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage localement avancé non résécable ou métastatique, après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire BEIGENE FRANCE a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

La commission de la transparence (CT) a considéré que l'indication visée dans la demande constitue une maladie grave et invalidante, dès lors que le carcinome épidermoïde de l'œsophage concernait environ 3000 nouveaux cas en 2018, de mauvais pronostic en raison d'un diagnostic généralement tardif du fait de symptômes peu spécifiques, avec une qualité de vie dégradée notamment liée à la dysphagie progressive et à la dénutrition qu'elle entraîne. C'est une maladie qui engage le pronostic vital des patients à court terme avec une survie médiane à 5 ans de 14%.

La CT a néanmoins estimé que :

- Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où les chimiothérapies à base de taxane (paclitaxel ou docétaxel) ou d'irinotécan (FOLFIRI) sont recommandées à ce niveau de la stratégie thérapeutique ;
- La mise en œuvre du traitement peut être différée au regard de l'existence de traitements appropriés ;

- Ce médicament n'est pas présumé innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents car ce n'est pas une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge des patients, que ce soit en matière d'efficacité, de tolérance, de praticité, de commodité d'emploi ou de parcours de soins, du fait d'un problème de transposabilité des résultats obtenus, à la pratique clinique française actuelle. La stratégie thérapeutique en première ligne a changé depuis le début de l'étude pivot de phase III (RATIONALE-302) et n'est plus actuellement une chimiothérapie seule par sels de platine mais l'association d'une chimiothérapie et d'une immunothérapie (sauf pour les patients non éligibles à savoir ayant un score TPS < 1% ou CPS < 10 ou ayant une contre-indication à l'immunothérapie). Il peut exister un contingent de patients n'ayant pas reçu l'immunothérapie en association à la chimiothérapie en 1ère ligne du fait d'une non-indication à l'immunothérapie (score TPS < 1% ou CPS < 10 ou contre-indication à l'immunothérapie). Cependant, nous ne disposons d'aucune donnée robuste dans ce contexte. L'étude pivot n'ayant pas été conçue pour évaluer le bénéfice de TEVIMBRA (tislélizumab) chez les patients avec un score TPS <1% ou CPS <10. De plus, TEVIMBRA (tislélizumab) étant un anti-PD1, il ne semble pas y avoir de rationnel à utiliser cette molécule dans les situations de contre-indication. Chez les patients exprimant PD-L1, il n'existe aucune donnée disponible permettant d'évaluer un éventuel bénéfice de TEVIMBRA (tislélizumab) en deuxième ligne chez des patients ayant déjà reçu une immunothérapie (correspondant à la stratégie thérapeutique actuelle, et qui était, au moment de l'étude un critère d'exclusion).
Il dispose d'un plan de développement adapté qui pourrait étayer la présomption d'un bénéfice pour les patients dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante mais dans une ligne différente de celle évaluée actuellement (étude RATIONALE-306 en 1ère ligne de traitement dont les résultats sont attendus pour 2024). En conséquence, il n'est pas susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert dans l'indication considérée.

Le collège décide de s'approprier les motifs de la CT sur l'ensemble des points.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères énoncés aux 1°, 2° et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage localement avancé non résécable ou métastatique, après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine ».

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut être que rejetée.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 19 septembre 2024.

Pour le collège :
La présidente de séance
Pr Anne-Claude CREMIEUX
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

tislélizumab

TEVIMBRA 100 mg,

Solution à diluer pour perfusion

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 11 septembre 2024

- Carcinome épidermoïde de l'œsophage
- Adulte

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « TEVIMBRA en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage localement avancé non résécable ou métastatique, après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dès lors que :

- Le carcinome épidermoïde de l'œsophage concerne environ 3000 nouveaux cas par an et est le troisième cancer digestif en France ;
- Le carcinome épidermoïde de l'œsophage est une maladie grave avec un mauvais pronostic en raison d'un diagnostic généralement tardif du fait de symptômes peu spécifiques. C'est une maladie qui engage le pronostic vital des patients à court terme avec une survie médiane à 5 ans de 14%.
- Qu'il s'agit d'une maladie invalidante avec une qualité de vie dégradée notamment liée à la dysphagie progressive et à la dénutrition qu'elle entraîne.

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où les chimiothérapies à base de taxane (paclitaxel ou docétaxel) ou d'irinotécan (FOLFIRI) utilisées en hors AMM sont recommandées à ce niveau de la stratégie thérapeutique.

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés.

TEVIMBRA (tislélizumab) dans l'indication considérée, n'est pas susceptible d'être innovant car :

- Ce n'est pas une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge des patients, que ce soit en termes d'efficacité, de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soins (impact organisationnel) du fait d'un problème de transposabilité des résultats obtenus :

- ➔ à la pratique clinique française actuelle : la stratégie thérapeutique en première ligne a changé depuis le début de l'essai pivot et n'est plus actuellement une chimiothérapie seule par sels de platine mais l'association d'une chimiothérapie et d'une immunothérapie (sauf pour les patients non éligibles à savoir ayant un score TPS < 1% ou CPS < 10 ou ayant une contre-indication à l'immunothérapie) ;
 - Il peut exister un contingent de patients n'ayant pas reçu l'immunothérapie en association à la chimiothérapie en 1^{ère} ligne du fait d'une non-indication à l'immunothérapie (score TPS < 1% ou CPS < 10 ou contre-indication à l'immunothérapie). Cependant, nous ne disposons d'aucune donnée robuste dans ce contexte. L'étude pivot n'ayant pas été conçue pour évaluer le bénéfice de TEVIMBRA (tislélizumab) chez les patients avec un score TPS <1% ou CPS <10. De plus, TEVIMBRA (tislélizumab) étant un anti-PD1, il ne semble pas y avoir de rationnel à utiliser cette molécule dans les situations de contre-indication.
 - Chez les patients exprimant PD-L1, il n'existe aucune donnée disponible permettant d'évaluer un éventuel bénéfice de TEVIMBRA (tislélizumab) en deuxième ligne chez des patients ayant déjà reçu une immunothérapie (correspondant à la stratégie thérapeutique actuelle, et qui était, au moment de l'étude un critère d'exclusion) ;
- à la population française : faible représentativité des patients caucasiens dans la population de l'étude (80% de patients d'origine asiatique ont été inclus dans l'étude) ;
- ➔ Il dispose d'un plan de développement en cours adapté qui pourrait étayer la présomption d'un bénéfice pour les patients dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante mais dans une ligne différente de celle évaluée actuellement (étude RATIONALE-306 en 1^{ère} ligne de traitement dont les résultats sont attendus pour 2024) ;
- ➔ Il n'est enfin pas susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

Contexte	4
1. Environnement médical	5
1.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
1.2 Prise en charge actuelle	6
1.3 Couverture du besoin médical	8
2. Synthèse des données	8
2.1 Données disponibles	8
2.2 Synthèse des données d'efficacité	8
2.2.1 Etude RATIONALE-302	8
2.3 Profil de tolérance	12
2.3.1 Données de tolérance issues de l'étude RATIONALE 302	12
2.3.2 Données issues des PSUR	14
2.3.3 Données issues du RCP	14
2.3.4 Plan de gestion des risques	14
2.4 Données d'utilisation	15
2.5 Modification du parcours de soins	15
2.6 Programme d'études	15
3. Discussion	16
4. Conclusions de la Commission de la Transparence	17
4.1 Maladie grave, rare ou invalidante	17
4.2 Absence de traitement approprié	17
4.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	18
4.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	18
4.5 Recommandations	18

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « TEVIMBRA (tislélizumab) en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage localement avancé non résécable ou métastatique, après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine » Le laboratoire sollicite la demande d'autorisation d'accès précoce dans la même indication que l'AMM.
DCI (code ATC) Présentations concernées	tislélizumab (L01FF09) TEVIMBRA 100 mg, solution à diluer pour perfusion – Boîte de 1 flacon en verre - 10 mL (10mg/mL) (CIP : 34009 551 016 2 8) – Boîte de 2 (2x1) flacons en verre - 10 mL (10mg/mL) (CIP : 34009 551 016 3 5)
Laboratoire	BeiGene France
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 15/09/2023 Spécificités ou engagements dans le cadre de l'AMM : PGR version 1.0 du 11/07/2023, mesure additionnelle de réduction du risque : carte alerte patient Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament réservé à l'usage hospitalier • Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie (PRS) • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	« Le traitement par TEVIMBRA doit être initié et supervisé par des médecins expérimentés dans l'utilisation de traitements anticancéreux. Posologie La dose recommandée de TEVIMBRA est de 200 mg administrés par perfusion intraveineuse une fois toutes les 3 semaines. Les patients doivent être traités par TEVIMBRA jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. Des recommandations détaillées pour la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique sont décrites dans la rubrique 4.4. » Pour plus de précision, se référer au RCP
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal et conjugués anticorps médicament (anti-PD1).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe, il n'existe pas de prise en charge de TEVIMBRA (tislélizumab) à ce jour. Deux demandes de prise en charge sont actuellement en cours au Royaume-Uni et en Allemagne. – Aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a octroyé une AMM, le 14/03/2024, dans l'indication suivante :

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
	<i>"TEVIMBRA as monotherapy for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) after prior systemic chemotherapy that did not include a PD-(L)1 inhibitor"</i>. – En Chine, une AMM a été octroyée le 08/04/2022.
Autres indications de l'AMM	TEVIMBRA (tislélizumab) est également indiqué dans le cancer bronchique non à petites cellules (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM). Cette indication n'a pas encore fait l'objet d'une évaluation par la Commission.
Rappel des évaluations précédentes	Sans objet
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date d'examen et d'adoption : 11 septembre 2024. – Contributions de parties prenantes : non – Expertise externe : Non

1. Environnement médical

1.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer de l'œsophage est une tumeur résultant des cellules épithéliales qui tapissent l'œsophage. On distingue deux sous-types histologiques principaux du cancer de l'œsophage :

- le carcinome épidermoïde (CEO) et
- l'adénocarcinome.

Les carcinomes épidermoïdes sont les plus fréquents. Ils se développent le plus souvent au niveau du tiers moyen et du tiers supérieur de l'œsophage à partir des cellules de la couche de revêtement de la muqueuse, l'épithélium. Les adénocarcinomes se développent à partir des cellules glandulaires de la muqueuse, situées au niveau de la partie inférieure de l'œsophage.

Le plus souvent asymptomatique aux stades précoces, ces tumeurs sont le plus souvent révélées tardivement du fait de symptômes peu spécifiques. Les symptômes les plus fréquemment observés sont : la dysphagie, la perte de poids, l'odynophagie, la dyspepsie, les douleurs thoraciques ou les signes de saignements gastro-intestinaux.

Les principaux facteurs de risque communs aux deux types histologiques sont la consommation de tabac, d'alcool et l'obésité.

La maladie débute généralement entre 50 et 70 ans avec un âge médian au diagnostic de 67 ans¹.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Ce cancer est de mauvais pronostic en raison d'un diagnostic en général tardif. Plus de 50% des personnes diagnostiquées avec un CEO sont à un stade localement avancé ou métastatique ne permettant pas de résection chirurgicale curative².

¹ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019.

² Cariou M, Nousbaum JB, Bouvier V, Bouvier AM, Lecoffre C, Lionel Lafay, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018. Œsophage Cancers épidermoïdes. Santé publique France, 2020.

Le CEO engage le pronostic vital des patients à court terme avec une survie à 5 ans de 14% en France¹.

A un stade de la maladie non résécable, avancée ou métastatique, la médiane de survie globale est de moins d'un an avec les chimiothérapies à base de sels de platine et de fluoropyrimidines^{3,4}.

Il s'agit également d'une maladie invalidante, notamment par la dysphagie progressive (des formes solides puis liquides) et la dénutrition qu'elle entraîne.

Épidémiologie

Le cancer de l'œsophage est le troisième cancer digestif en France (après le cancer colorectal et le cancer gastrique) avec une incidence estimée à 5 450 nouveaux cas en 2018, dont 78% chez l'homme¹.

En 2018, 3 224¹ cas atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) ont été nouvellement diagnostiqués en France (soit environ 60% de l'ensemble des cancers de l'œsophage).

L'incidence du CEO est en baisse (divisée par trois en France entre 1990 et 2018) alors que l'incidence de l'adénocarcinome, surtout lié au reflux gastro-œsophagien et l'obésité, a augmenté sur la même période.

1.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge thérapeutique du CEO diffère selon le stade du cancer au moment du diagnostic.

A noter que la prise en charge nutritionnelle fait partie intégrante de la prise en charge du patient atteint d'un cancer de l'œsophage et ce, quel que soit le stade de la maladie.

Au stade précoce et localisé du CEO, le traitement à visée curative repose essentiellement sur la chirurgie et consiste en une œsophagectomie (pouvant être précédée d'une radio-chimiothérapie). En cas de tumeur localement avancée ou de terrain défavorable à la chirurgie, le traitement à visée curative peut également consister en une radio-chimiothérapie seule, éventuellement complétée par une chirurgie de rattrapage en cas de réponse incomplète⁵.

Chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage localement avancé non résécable ou métastatique

➔ en 1^{ère} ligne de traitement

– Les recommandations du Thesaurus National de Cancérologie Digestive, mises à jour en 2023⁴, précisent les points suivants :

Compte tenu de son impact thérapeutique, la détermination du score CPS (*combined positive score*⁶) et du score TPS (*tumor proportion score*⁷) doit être effectuée pour l'indication d'une immunothérapie.

Le traitement de référence, chez les patients en bon état général (OMS 0,1,2) est la chimiothérapie +/- immunothérapie (nivolumab ou pembrolizumab) en fonction de l'expression de PD-L1, conformément aux indications d'AMM et avec une prise en charge de la dysphagie le cas échéant :

³ Digkila A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives. World J Gastroenterol. 2016 Feb 28;22(8):2403-14

⁴ Yang D, Hendifar A, Lenz C, Togawa K, Lenz F, Lurje G, Pohl A, Winder T, Ning Y, Groshen S, Lenz H. Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity. J Gastrointest Oncol. 2011;2(2):77-84

⁵ Thesaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). SNFGE. Chapitre Cancer de l'œsophage et de la jonction oeso-gastrique. (Mise à jour du 07/07/2023).

⁶ Le score CPS est l'expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales et des cellules immunitaires intra-tumorales (nombre de cellules tumorales PD-L1+ et des cellules immunes PD-L1+ divisé par le nombre total de cellules tumorales viables).

⁷ Le score TPS est l'expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales (% de cellules tumorales PD-L1+ divisé par le nombre total de cellules tumorales viables).

- La combinaison **chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine et KEYTRUDA (prembrolizumab)** chez les patients avec un carcinome épidermoïde avec CPS PD-L1 ≥ 10 (grade B).
- La combinaison **chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine et OPDIVO (nivolumab)** chez les patients avec une expression des cellules tumorales PD-L1 (TPS) $\geq 1\%$ (grade B).
- La chimiothérapie seule, à base de fluoropyrimidine associée à un dérivé du platine^{8,9} chez les patients avec un carcinome épidermoïde avec un TPS $< 1\%$.

➔ en 2^e ligne de traitement et plus (celle qui fait l'objet de ce présent dossier)

- Selon les recommandations du Thesaurus National de Cancérologie Digestive, mises à jour en 2023⁴,

Il n'existe actuellement pas de traitement de 2^e ligne de référence dans les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage métastatiques ou avancés et l'approche thérapeutique est différente selon les pays et les centres. Une chimiothérapie à base de taxane (paclitaxel ou docétaxel) ou irinotécan (FOLFIRI) peut être proposée (avis d'experts).

A noter que selon les recommandations européennes de l'ESMO¹⁰ et américaines⁷ respectivement mises à jour en 2022 et 2023, les traitements en 2^e ligne et plus dépendent de l'état général du patient et du traitement reçu en première ligne. Le nivolumab en 2^e ligne de traitement et plus, qui a obtenu un avis défavorable au remboursement par la HAS en 2021¹¹, est une option thérapeutique ; le pembrolizumab chez les patients n'ayant pas reçu d'anti-PD-L1 ou d'inhibiteur des checkpoints immunitaires en première ligne de traitement et les tumeurs avec un niveau d'expression de PD-L1 avec un CPS ≥ 10 en est une autre (n'a pas l'AMM européenne dans cette indication).

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Compte tenu du périmètre d'évaluation, les CCP de TEVIMBRA (tislélizumab) sont les traitements utilisés chez les patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage localement avancé non résécable ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (2^e ligne).

➔ Traitements médicamenteux

D'après les recommandations nationales⁴, il n'existe pas de traitement de référence à ce stade de la prise en charge en 2^e ligne de traitement du carcinome épidermoïde de l'œsophage localement avancé non résécable ou métastatique. Une chimiothérapie à base de taxane (paclitaxel ou docétaxel) ou irinotécan (FOLFIRI) peut être proposée (avis d'experts).

Les traitements suivants ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

- La spécialité **OPDIVO (nivolumab)**, car bien que disposant d'une AMM « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) avancé non résécable, récurrent ou métastatique, après une chimiothérapie combinée antérieure à base de fluoropyrimidine et de sels de platine », celle-ci a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 21/07/21)¹¹.

⁸ Guide ALD médecin, Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, Cancer de l'œsophage, HAS-INCa, septembre 2011

⁹ NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and esophagogastric Junction Cancers. Version 2.2023.

¹⁰ Obermannova R, Alsina M, Cervantes A et al. Esophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2022 ; 33 (10) p.993-1004.

¹¹ HAS – Avis de la Commission de la Transparence de OPDIVO du 21 juillet 2021.

- A noter que le laboratoire MSD a retiré en Europe, le 10 décembre 2019, sa demande d'AMM pour **KEYTRUDA (pembrolizumab)** dans l'indication: «*as monotherapy for the treatment of recurrent locally advanced or metastatic oesophageal cancer in adults whose tumours express PD-L1 with CPS ≥ 10 and who have received prior systemic therapy* ».

➔ Traitements non-médicamenteux

La prise en charge médicamenteuse peut inclure différentes modalités de traitement notamment les soins de support.

1.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement insuffisamment couvert par les alternatives disponibles. Il existe un besoin de disposer de traitements qui améliorent la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

2. Synthèse des données

2.1 Données disponibles

L'évaluation de TEVIMBRA (tislélizumab) repose sur une étude clinique réalisée chez des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) localement avancé non résécable ou métastatique : **l'étude pivot de phase III (RATIONALE-302 - NCT03430843)**, multicentrique, de supériorité, randomisée, en ouvert, contrôlée, ayant pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de tislélizumab par rapport à la chimiothérapie choisie par l'investigateur (CCI) en 2^e ligne de traitement.

2.2 Synthèse des données d'efficacité

2.2.1 Etude RATIONALE-302

Présentation type pour essai clinique comparatif

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, multicentrique, de supériorité, randomisée, en ouvert, contrôlée, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du tislélizumab par rapport à un protocole de chimiothérapie laissé au choix de l'investigateur, en termes de survie globale, chez des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage, localement avancé non résécable ou métastatique ayant progressé pendant ou après une première ligne de traitement.

Les patients inclus avaient tous au moins 18 ans. Ceux ayant progressé dans les 6 mois après le traitement néoadjuvant ou adjuvant pouvaient être inclus si les autres critères étaient respectés.

Les patients ne pouvaient pas avoir reçu préalablement une immunothérapie antiPD-1.

Une phase de sélection de 28 jours précédait la phase de randomisation ; les patients étaient traités jusqu'à progression de la maladie ou survenue de tout événement entraînant l'arrêt du traitement. Un suivi de la tolérance (visite dans les 30 jours +/- 7 jours après la dernière dose) et de la survie (environ 1 mois après la visite de suivi de tolérance puis tous les mois) était réalisé ensuite.

L'étude a débuté le 26/01/2018 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a été réalisée en date du 01/12/2020. Une analyse intermédiaire de la survie globale était initialement prévue lorsqu'environ 75% du nombre d'événements cible étaient atteints, et n'a pas été réalisée (cf ci-après).

Plusieurs amendements au protocole ont été réalisés, dont le 4^e et dernier (20/03/2020) après le recrutement du premier patient :

- **Ajout en critère secondaire de la survie globale chez les patients ayant un score CPS⁶ PD-L1 ≥ 10 %.** A noter que l'évaluation de l'expression de PD-L1 n'était pas systématiquement réalisée avant cet amendement, et qu'elle ne constituait pas un facteur de stratification de la randomisation ;
- Suppression de l'analyse intermédiaire qui devait être réalisée après 252 décès (justifiée par le laboratoire du fait d'un manque de représentativité géographique des populations ; à la date de l'amendement, seuls 17 patients européens/américains avaient été inclus et 330 asiatiques) ;
- Augmentation de la taille de l'échantillon (passant de 450 à 500 patients) et du nombre requis de décès (passant de 336 à 400).

Traitements reçus

Un total de 512 patients a été randomisé¹² (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- **Groupe tislélizumab [TIS]** (n=256) : tislélizumab 200 mg à J1 de chaque cycle de 21 jours par voie intraveineuse (IV) [posologie de l'AMM]
- **Groupe chimiothérapie au choix de l'investigateur [CCI]** (n=256) :
 - paclitaxel : 135 - 175 mg/m² à J1 de chaque cycle de 21 jours par voie IV ou 80 – 100 mg/m² toutes les semaines par voie IV selon la pratique clinique locale (posologie au Japon différente) ;
 - ou docétaxel : 75 mg/m² à J1 de chaque cycle de 21 jours par voie IV (posologie au Japon différente) ;
 - ou irinotécan : 125 mg/m² à J1 et J8 de chaque cycle de 21 jours par voie IV.

Des réductions de doses n'étaient autorisées que dans le groupe contrôle.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : localisation (Asie [excluant le Japon] *versus* Japon *versus* EU/Europe), le score ECOG (0 *versus* 1), et le traitement CCI (paclitaxel *versus* docétaxel *versus* irinotécan). L'expression PD-L1 n'était pas un facteur de stratification.

A la date de l'analyse principale le 01/12/2020, plus de 90% des patients avaient arrêté le traitement (239/256), du fait de la progression de la maladie dans plus de la moitié des cas (respectivement 177 patients dans le groupe TIS et 133 patients dans le groupe CCI).

Population de l'étude

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion – Etude RATIONALE-302 (analyse principale 01/12/2020)

	Groupe TIS Tislélizumab N=256	Groupe contrôle CCI N=256	Total N=512
Age (années)			
Moyenne (écart-type)	61,4 (8,43)	61,6 (8,01)	61,5 (8,21)
Médiane (Min-Max)	62,0 (40-86)	63,0 (35-81)	62 (35-86)
Sexe, n (%)			
Homme	217 (84,8)	215 (84,0)	432 (84,4)
Score ECOG à l'inclusion, n (%)			

¹² Il est à noter que 684 patients avaient été sélectionnés ; 171 patients ont eu un échec de sélection (critères d'inclusion ou de non-inclusion non respectés, retrait de consentement...).

	Groupe TIS Tislélizumab N=256	Groupe contrôle CCI N=256	Total N=512
0	66 (25,8)	60 (23,4)	126 (24,6)
1	190 (74,2)	196 (76,6)	386 (75,4)
Localisation, n (%)			
Asie	201 (78,5)	203 (79,3)	404 (78,9)
Europe / Amérique du Nord	55 (21,5)	53 (20,7)	108 (21,1)
Statut PD-L1, n (%)	<i>Amendement (20/03/2020)</i>	<i>Amendement (20/03/2020)</i>	
vCPS ≥ 10	80 (31,3)	62 (24,2)	142 (27,7)
vCPS < 10	100 (39,1)	122 (47,7)	222 (43,4)
Donnée manquante	76 (29,7)	72 (28,1)	148 (28,9)
Patients présentant des métastases, n (%)			
Oui	251 (98,0)	236 (92,2)	487 (95,1)
Non	5 (2,0)	20 (7,8)	25 (4,9)
Antécédent de traitement systémique, n (%)			
Chimiothérapie	94 (36,7)	101 (39,5)	195 (38,1)
Chimio-radiothérapie	161 (62,9)	155 (60,5)	316 (61,7)
Autre	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Antécédents de traitements néo-/adjuvants ou chimioradiothérapie définitive			
Traitement néo-/adjuvant	51 (19,9)	32 (12,5)	83 (16,2)
Chimioradiothérapie définitive	26 (10,2)	32 (12,5)	58 (11,3)

Les patients avaient un âge moyen d'environ 61 ans, étaient très majoritairement des hommes (84%) et avaient un score ECOG de 1 (75%). Environ 80% des patients venaient d'Asie. Plus de 90% des patients étaient à un stade métastatique de la maladie au moment de l'inclusion. Concernant le statut PD-L1, sur les patients évaluable (environ 70% de la population ITT), un tiers des patients du groupe TIS et un quart des patients du groupe contrôle CCI avait un CPS ≥ 10. Tous les patients, à l'exception d'un dans chaque groupe, avaient reçu un traitement systémique antérieur (à base de sel de platine (dans plus de 95% des cas). A noter que 83 patients (16,2%) (51 patients [19,9%] dans le groupe TIS et 32 patients [12,5%] dans le groupe CCI) et 58 patients (11,3%) (26 patients [10,2%] dans le groupe TIS et 32 patients [12,5%] dans le groupe CCI) ont connu une progression de la maladie dans les 6 mois respectivement suivant l'arrêt du traitement néoadjuvant/adjuvant ou radio-chimiothérapie définitive.

Sous-population PD-L1 ≥ 10 %

Les deux groupes de traitement dans cette sous-population n'ont pas été constitués par tirage au sort, du fait de l'absence de stratification de la randomisation sur le statut PD-L1 dont l'évaluation a été introduite par un amendement au protocole en date du 20/03/2020.

Il est à noter que sur les 142 patients avec PD-L1 ≥ 10 % (80 dans le groupe expérimental et 62 dans le groupe contrôle) :

- 72,5% des patients du groupe expérimental étaient d'origine asiatique *versus* 87,1% dans le groupe contrôle ;
- Le statut ECOG 0 concernait respectivement 30% et 19,4% des patients ;

- Le délai écoulé depuis le diagnostic de maladie métastatique était en moyenne de 5,8 mois *versus* 7,4 mois.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la **survie globale évaluée dans la population ITT** définie comme le délai entre la date de randomisation jusqu'à la date du décès quelle que soit la cause.

Le critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation) était la survie globale évaluée dans la population dite « PD-L1 positive » correspondant aux patients ayant un score CPS PD-L1 ≥ 10 (évaluation centralisée – test VENTANA PD-L1). A noter que cette évaluation n'était pas prévue lors de l'inclusion des premiers patients, et a été ajoutée le 20/03/2020 (date de l'amendement ayant introduit ce critère).

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal

A la date du 01/12/2020 avec un suivi médian de 8,5 mois, tislélizumab a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie (protocole laissé au choix de l'investigateur entre paclitaxel, ou docétaxel ou irinotécan) dans la population ITT sur la survie globale avec un $HR_{\text{stratifié}} = 0,70$; $IC_{95\%} [0,57 ; 0,85]$; $p=0,0001$: les médianes de survie globale ont été de 8,6 mois dans le groupe TIS *versus* 6,3 mois dans le groupe CCI soit une différence ponctuelle de 2,3 mois.

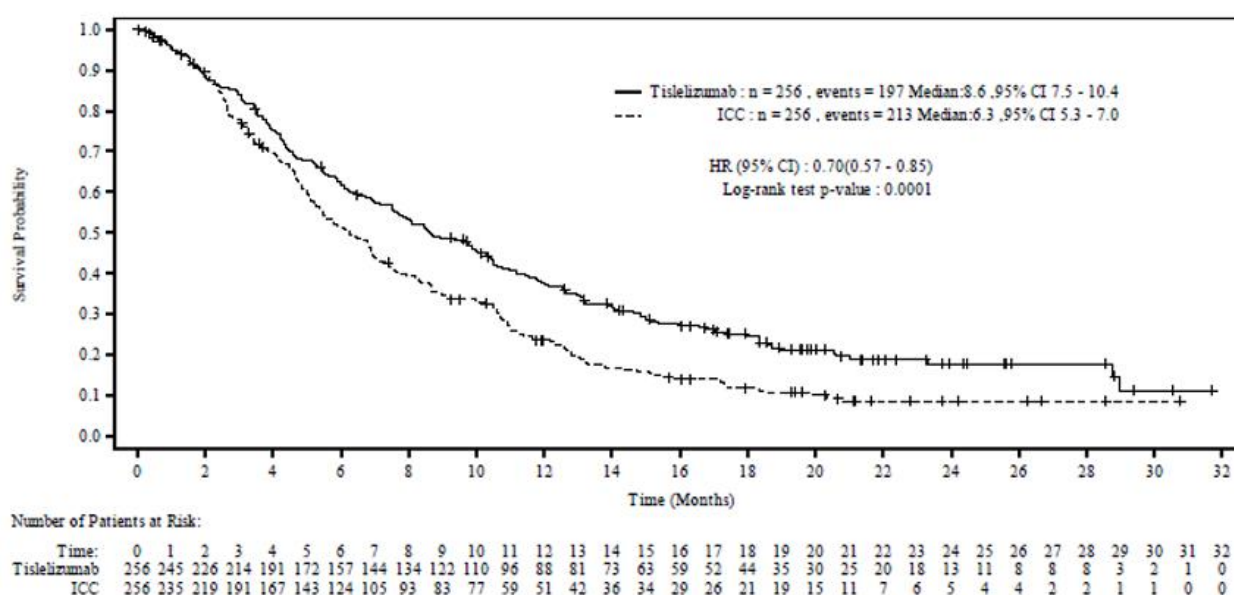


Figure 1 - Courbe de Kaplan-Meier - Analyse de la survie globale - 01/12/2020 (Etude RATIONALE-302)

Avec un suivi médian plus long, 20,21 mois (gel de base en date du 28/12/2022), le bénéfice de tislélizumab en survie globale semble être confirmé ($HR=0,71$; $IC_{95\%} [0,59 ; 0,86]$).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Une différence significative a été mise en évidence sur le critère de survie globale dans la population ITT, ce qui a permis l'analyse du critère de jugement secondaire hiérarchisé qu'est la survie globale dans la **population « PD-L1 positive » ($vCPS \geq 10$)**. Cette population était constituée de 80 patients dans le groupe TIS et 62 patients dans le groupe CCI.

A la date du gel de base de l'analyse principale au 01/12/2020, la survie globale dans cette population était également statistiquement supérieure dans le groupe TIS comparée au groupe

CCI avec un $HR_{\text{stratifié}}=0,49$; $IC_{95\%}$ [0,33 ; 0,74] ; $p = 0,0003$). Les médianes de survie globale ont été de 10,0 mois dans le groupe TIS versus 5,1 mois dans le groupe CCI, soit une différence ponctuelle de 4,9 mois.

Un test d'interaction a été réalisé sur le critère de survie globale, selon le statut PD-L1 des patients. Il est à noter une absence d'hétérogénéité d'effet selon le statut PD-L1 statistiquement significative ($p=0,23$).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée dans l'étude RATIONALE-302 dans des analyses exploratoires à l'aide de 3 questionnaires : EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research on Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*), QLQ-OES18 (*EORTC Quality of Life Questionnaire-Oesophageal Cancer*) et EQ-5D-5L (*European Quality of Life 5-Dimension*). Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

2.3 Profil de tolérance

2.3.1 Données de tolérance issues de l'étude RATIONALE 302

La population de tolérance comprenait tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement, soit au total 495 patients, dont 255 traités par tislélizumab (groupe TIS) et 240 traités par chimiothérapie au choix de l'investigateur (groupe CCI).

Au gel de base du 22 mars 2023, la durée médiane d'exposition était de 84,0 jours dans le groupe TIS et de 45,5 jours dans le groupe CCI.

Le tableau ci-dessous décrit tolérance générale chez les patients de l'étude RATIONALE-302.

Tableau 2 : Tolérance générale (population de tolérance) – Etude RATIONALE-302 (gel de base du 22 mars 2023)

Variables	Groupe TIS tislélizumab (n=255)	Groupe CCI chimiothérapie (n=240)
au moins 1 EI, n (%)	245 (96,1)	236 (98,3)
au moins 1 EI de grades ≥ 3, n (%)	123 (48,2)	163 (67,9)
au moins 1 EIG, n (%)	109 (42,7)	106 (44,2)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	49 (19,2)	64 (26,7)
EI ayant entraîné le décès, n (%)	35 (13,7)	28 (11,7)

Abréviation : EI = Evénement indésirable, EIG = Evénement indésirable grave

L'EI le plus fréquemment rapporté (> 30%) dans les deux groupes a été l'anémie avec 45,4 % dans le groupe TIS versus 31,4% dans le groupe CCI.

Les EI les plus fréquemment rapportés (> 10%) dans le groupe TIS par rapport au groupe CCI étaient : la perte de poids (24,3% versus 18,8%), la toux (17,3% versus 11,7%), augmentation des ASAT (14,5% versus 4,6%), la pyrexie (16,1% versus 14,2%), la pneumonie (14,9% versus 11,3%), augmentation des ALAT (12,9% versus 7,9%), l'hypothyroïdie (12,2% versus 0,4%), et la douleur dorsale (11% versus 7,5%).

Les EI les plus fréquemment rapportés (> 20%) dans le groupe CCI (versus groupe TIS) étaient en lien avec la toxicité hématologique, gastro-intestinale et la neurotoxicité connues des agents de chimiothérapie.

Événements indésirables ayant entraîné le décès

Au total, il a été observé 232 décès (91%) dans le groupe TIS et 224 décès (93,3%) dans le groupe CCI.

La proportion de patients avec un EI ayant conduit au décès a été de 13,7% (n=35) dans le groupe TIS (dont 7 (2,7%) jugés comme liés au traitement) et de 11,7% (n=28) dans le groupe CCI (dont 8 (3,3%) jugés comme liés au traitement).

Événements indésirables immuno-médiés

Au total, dans le groupe TIS, 60 patients (23,5%) ont rapporté au moins un EI à médiation immunitaire dont 13 patients (5,1%) avec un EI de grade ≥ 3 et 17 patients (6,7%) avec un EIG. A noter que 36 patients (14,1%) ont été traités par des corticoïdes systémiques, pour le traitement de ces événements indésirables à médiation immunitaire et aucun patient par immunosuppresseur.

Les événements indésirables à médiation immunitaire les plus fréquemment rapportés ont été : une hypothyroïdie (9,8%), une pneumonie (7,5%), une réaction cutanée (2,4%), une colite (1,2%), une hépatite (1,2%), une rhabdomyolyse/myosite (1,2%) et un diabète de type I (1,2%).

La plupart de ces EI était d'intensité de grade 1 ou 2, 1 patient a eu une hypothyroïdie à médiation immunitaire de grade 4 et un patient est décédé à la suite d'une pneumopathie à médiation immunitaire (grade 5).

Ces EI ont conduit à l'arrêt du traitement chez 9 patients (3,5%).

2.3.2 Données issues des PSUR

TEVIMBRA (tislélizumab) est commercialisé depuis 2019 en Chine dans différentes indications (dont celle faisant l'objet du présent dossier depuis le 08 avril 2022) et dispose d'une AMM en Europe, au Royaume-Uni, à Macao et en Corée du Sud.

On estime qu'au 25 décembre 2023, 8534 patients ont été exposés au tislélizumab dans le cadre d'essais cliniques conduits par le laboratoire et 2 656 dans le cadre d'essais cliniques institutionnels ou conduits par des partenaires. Faisant suite à la mise sur le marché, l'exposition cumulée au 25 décembre 2023 étaient de 2 462 397 patients-mois.

Le laboratoire a fourni le dernier PBRER (PBRER n°4) couvrant la période du 26 décembre 2022 au 25 décembre 2023.

Durant cette période couverte par ce PBRER, 5 nouveaux signaux ont été évalués, à savoir une thrombocytopénie immune, un syndrome de Stevens Johnson/nécrolyse épidermique toxique, un choc anaphylactique, une maladie coeliaque et une insuffisance pancréatique. Ils ont tous été clos au moment de l'évaluation du PBRER et ont soit fait l'objet de mentions dans le RCP, soit doivent faire l'objet d'une surveillance dans le cadre de l'activité de pharmacovigilance de routine.

2.3.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité :

Les données de sécurité de tislélizumab en monothérapie sont issues des données groupées de 1 534 patients atteints de divers types de tumeurs ayant reçu 200 mg de tislélizumab toutes les 3 semaines. L'effet indésirable le plus fréquent était l'anémie (29,2 %). Les effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquents étaient l'anémie (5,0 %) et la pneumonie (4,2 %). Chez 1,17 % des patients, la survenue d'effets indésirables a entraîné le décès. Les effets indésirables ayant entraîné le décès étaient la pneumonie (0,78 %), l'hépatite (0,13 %), la pneumopathie inflammatoire (0,07 %), la dyspnée (0,07 %), la diminution de l'appétit (0,07 %) et la thrombocytopénie (0,07 %). Parmi les 1 534 patients, 40,1 % ont été exposés à tislélizumab pendant plus de 6 mois, et 22,2 % pendant plus de 12 mois ».

Pour plus de précisions se référer au RCP.

2.3.4 Plan de gestion des risques

Le résumé des risques du PGR de TEVIMBRA (tislélizumab) (version 2.0, 05/03/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Événement indésirable à médiation immunitaire
Risques importants potentiels	– Toxicité de la reproduction et développement
Informations manquantes	– Aucune

2.4 Données d'utilisation

Sans objet.

2.5 Modification du parcours de soins

TEVIMMBRA (tislélizumab) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin en l'absence de données permettant d'étayer une telle amélioration.

2.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Sans objet

→ Dans d'autres indications

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cancer de l'œsophage ou gastrique		
RATIONALE 306 (NCT03783442)	Une étude de phase 3 randomisée, contrôlée par placebo et en double aveugle visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du tislélizumab en association avec la chimiothérapie comme traitement de première intention chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage non résécable, localement avancé, récurrent ou métastatique.	Date de début : 11/12/2018 Date de fin : 30/06/2024
RATIONALE 305 (NCT03777657)	Une étude de phase 3 randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle visant à comparer l'efficacité et la sécurité du tislélizumab en association avec les sels de platine et la fluoropyrimidine <i>versus</i> le placebo + sels de platine et fluorouracile en première ligne de traitement chez les patients avec un cancer gastrique avancé non résécable ou métastatique ou un adénocarcinome de la jonction oesogastrique.	Date de début : 13/12/2018 Date de fin : 31/12/2024
Cancer du poumon		
RATIONALE 303 (NCT03358875)	Une étude de phase 3, en ouvert, multicentrique, randomisée visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de tislélizumab en comparaison au docétaxel chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules qui ont progressé après un traitement antérieur à base de sels de platine.	Date de début : 30/11/2017 Date de fin : 18/01/2024
RATIONALE 304 (NCT03663205)	Une étude de phase 3, en ouvert, multicentrique, randomisée visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de tislélizumab associé aux sels de platine-pemetrexed <i>versus</i> sels de platine-pemetrexed seul en première ligne de traitement chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules au stade IIb ou IV.	Date de début : 23/07/2018 Date de fin : 26/04/2023
RATIONALE 307 (NCT03594747)	Une étude de phase 3, en ouvert, multicentrique, randomisée visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de tislélizumab en association avec le paclitaxel + carboplatine ou le nab paclitaxel + carboplatine <i>versus</i> paclitaxel + carboplatine seuls en traitement de première ligne du cancer du poumon non à petites cellules avancé non traité.	Date de début : 30/07/2018 Date de fin : 28/04/2023
RATIONALE 315 (NCT04379635)	Une étude de phase 3, randomisée, contrôlée, multicentrique, en ouvert visant à évaluer et comparer le tislélizumab en association au paclitaxel plus carboplatine ou Nab paclitaxel avec carboplatine <i>versus</i> paclitaxel plus carboplatine seul comme traitement néoadjuvant et adjuvant après une intervention chirurgicale chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable.	Date de début : 30/07/2018 Date de fin : 28/04/2023

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
RATIONALE 312 (NCT04005716)	Une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée <i>versus</i> placebo, associant les seuls de platines + etoposide avec ou sans tislélizumab chez les patients atteints de cancer du poumon à petites cellules étendu non traité.	Date de début : 30/07/2018 Date de fin : 28/04/2023
Cancer ORL		
RATIONALE 309 (NCT03924986)	Une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, visant à comparer l'efficacité et la sécurité du tislélizumab en association avec la chimiothérapie <i>versus</i> la chimiothérapie en première ligne de traitement chez des patients atteints du cancer du nasopharynx récidivant ou métastatique.	Date de début : 18/04/2019 Date de fin : 06/2024

3. Discussion

Au total, la demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de TEVIMBRA (tislélizumab) **en 2^e ligne** chez les patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) localement avancé non résécable ou métastatique repose sur les résultats issus de **l'étude clinique de phase III RATIONALE-302** multicentrique, de supériorité, randomisée, en ouvert, contrôlée *versus* chimiothérapie (paclitaxel, docétaxel ou irinotécan) choisie par l'investigateur :

- Un total de 512 patients adultes a été randomisé, tous étaient atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) localement avancé non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement une première ligne de traitement systémique (sel de platine pour la quasi-totalité) et non préalablement exposés à une thérapie anti-PD1 ;
- TEVIMBRA (tislélizumab) a démontré, dans l'analyse principale (gel de base 01/12/2020), une supériorité statistiquement significative par rapport au groupe contrôle sur le critère de jugement principal (survie globale) dans la population ITT : HR = 0,70 [IC_{95%} : 0,57 ; 0,85] ; p=0,0001 (différentiel de médiane de survie de 2,3 mois [8,6 mois dans le groupe tislélizumab et 6,3 dans le groupe contrôle), et sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé (survie globale dans la population « PD-L1 positive ») avec un HR à 0,49 [IC_{95%} : 0,33 ; 0,74] ; p=0,0003 ;
- Un profil de tolérance notamment marqué par des événements immuno-médiés.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- La stratégie thérapeutique en première ligne a changé depuis le début de l'essai pivot et n'est actuellement plus une chimiothérapie seule par sels de platine, mais l'association d'une chimiothérapie et d'une immunothérapie chez les patients exprimant PD-L1 (un traitement antérieur par anti-PD1 était un critère d'exclusion de l'étude et le statut PD-L1 des patients n'était pas un facteur de stratification de la randomisation) ; par conséquent, la transposabilité des résultats de cette étude en pratique clinique française actuelle n'est pas assurée :
 - Il peut exister un contingent de patients n'ayant pas reçu l'immunothérapie en association à la chimiothérapie en 1^{ère} ligne du fait d'une non-indication à l'immunothérapie (score TPS < 1% ou CPS < 10 ou contre-indication à l'immunothérapie). Cependant, nous ne disposons d'aucune donnée robuste dans ce contexte ; l'étude pivot n'ayant pas été conçue pour évaluer le bénéfice de TEVIMBRA (tislélizumab) chez les patients avec un score TPS <1% ou CPS <10. De plus, TEVIMBRA (tislélizumab) étant un anti-PD1, il ne semble pas y avoir de rationnel à utiliser cette molécule dans les situations de contre-indication ;
 - Chez les patients exprimant PD-L1, il n'existe aucune donnée disponible permettant d'évaluer un éventuel bénéfice de TEVIMBRA (tislélizumab) en deuxième ligne chez des patients ayant déjà reçu une immunothérapie (correspondant à la stratégie thérapeutique actuelle, et qui était, au moment de l'étude un critère d'exclusion) ;

- la faible représentativité des patients caucasiens dans la population de l'étude (80% de patients d'origine asiatique ont été inclus dans l'étude) ;
- L'exclusion à ce stade de la maladie des patients ayant un score ECOG ≥ 2 et ceux avec métastases cérébrales symptomatiques ou nécessitant un traitement ;
- Les amendements tardifs ayant eu lieu en cours d'inclusion, et à l'origine de :
 - la distinction de la sous-population « PD-L1 positive » en cours d'étude ; celle-ci n'étant pas un facteur de stratification du tirage au sort, l'échangeabilité des groupes (patients exprimant PD-L1 par rapport aux autres) ne peut être assurée de façon certaine, et la présence d'un biais de confusion dans l'estimation de l'effet du traitement ne peut être écartée ;
 - l'ajout d'un critère secondaire hiérarchisé (survie globale dans la sous-population « PD-L1 positive ») ;
- Le caractère ouvert de l'étude (en particulier pour les critères de qualité de vie).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire de TEVIMBRA (tislélizumab) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré dans le contexte de la stratégie thérapeutique actuelle.

4. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de TEVIMBRA (tislélizumab) dans l'indication concernée.

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

4.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dès lors que :

- Le carcinome épidermoïde de l'œsophage concerne environ 3000 nouveaux cas par an en France et est le troisième cancer digestif en France ;
- Le carcinome épidermoïde de l'œsophage est une maladie grave avec un mauvais pronostic en raison d'un diagnostic généralement tardif du fait de symptômes peu spécifiques. C'est une maladie qui engage le pronostic vital des patients à court terme avec une survie médiane à 5 ans de 14%.
- Qu'il s'agit d'une maladie invalidante avec une qualité de vie dégradée notamment liée à la dysphagie progressive et à la dénutrition qu'elle entraîne.

4.2 Absence de traitement approprié

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où les chimiothérapies à base de taxane (paclitaxel ou docétaxel) ou d'irinotécan (FOLFIRI) utilisées en hors AMM sont recommandées^{5,9,10} à ce niveau de la stratégie thérapeutique.

4.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés.

4.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

TEVIMBRA (tislélizumab) dans l'indication considérée, n'est pas susceptible d'être innovant car :

- Ce n'est pas une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge des patients, que ce soit en termes d'efficacité, de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soins (impact organisationnel) du fait d'un problème de transposabilité des résultats obtenus :
 - ➔ à la pratique clinique française actuelle : la stratégie thérapeutique en première ligne a changé depuis le début de l'essai pivotale et n'est plus actuellement une chimiothérapie seule par sels de platine mais l'association d'une chimiothérapie et d'une immunothérapie (sauf pour les patients non éligibles à savoir ayant un score TPS < 1% ou CPS < 10 ou ayant une contre-indication à l'immunothérapie) ;
 - Il peut exister un contingent de patients n'ayant pas reçu l'immunothérapie en association à la chimiothérapie en 1^{ère} ligne du fait d'une non-indication à l'immunothérapie (score TPS < 1% ou CPS < 10 ou contre-indication à l'immunothérapie). Cependant, nous ne disposons d'aucune donnée robuste dans ce contexte. L'étude pivot n'ayant pas été conçue pour évaluer le bénéfice de TEVIMBRA (tislélizumab) chez les patients avec un score TPS <1% ou CPS <10. De plus, TEVIMBRA (tislélizumab) étant un anti-PD1, il ne semble pas y avoir de rationnel à utiliser cette molécule dans les situations de contre-indication.
 - Chez les patients exprimant PD-L1, il n'existe aucune donnée disponible permettant d'évaluer un éventuel bénéfice de TEVIMBRA (tislélizumab) en deuxième ligne chez des patients ayant déjà reçu une immunothérapie (correspondant à la stratégie thérapeutique actuelle, et qui était, au moment de l'étude un critère d'exclusion) ;
 - ➔ à la population française : faible représentativité des patients caucasiens dans la population de l'étude (80% de patients d'origine asiatique ont été inclus dans l'étude) ;
- Il dispose d'un plan de développement en cours adapté qui pourrait étayer la présomption d'un bénéfice pour les patients dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante mais dans une ligne différente de celle évaluée actuellement (étude RATIONALE-306 en 1^{ère} ligne de traitement dont les résultats sont attendus pour 2024) ;
- Il n'est enfin pas susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

4.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de TEVIMBRA (tislélizumab) 100 mg solution à diluer pour perfusion dans l'indication « en monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage localement avancé non résécable ou métastatique, après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

TEVIMBRA 100 mg,, 11 septembre 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr