



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 septembre 2024

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. TEVIMBRA — Examen — Post-AMM — Première demande / TEVIMBRA — Examen — Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous reprenons avec TEVIMBRA.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous allez examiner aujourd'hui la demande d'accès précoce post-AMM ainsi que le droit commun pour la spécialité TEVIMBRA, tislélizumab, solution à diluer pour perfusion.

Il s'agit d'un anti-PD1. Cette spécialité a obtenu une AMM en septembre 2023 dans l'indication suivante : le traitement en monothérapie 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.

Dans le cadre du droit commun, le laboratoire revendique un SAH important, une ASMR de niveau III par rapport à la chimiothérapie ainsi qu'un intérêt de santé publique, plus spécifiquement chez les patients ayant reçu un traitement de première ligne à base de sels de platine. Il est à noter également que l'indication post-AMM est identique à l'indication AMM. Nous en parlerons par la suite.

Je fais un petit rappel sur la stratégie thérapeutique. Selon les recommandations françaises du Thésaurus national de cancérologie digestive de 2023, la première ligne de traitement recommandée est la chimiothérapie associée ou non à une immunothérapie en fonction de l'expression de PD-L1, donc une chimiothérapie avec sels de platine et 5-FU ajouté, KEYTRUDA ou OPDIVO. Chez les patients ayant un score TPS inférieur à 1 %, le traitement de première ligne recommandé est la chimiothérapie seule.

En deuxième ligne de traitement, il n'y a pas de traitement de référence. Une chimiothérapie à base de taxane ou érlotinib, avec notamment le protocole FOLFIRI peut-être proposée en deuxième ligne de traitement.

La demande du laboratoire repose sur l'étude RATIONALE-302, une étude de phase 3 randomisée versus protocole de chimiothérapie laissé au choix de l'investigateur chez des patients ayant reçu une ligne de traitement préalable.

Il est à noter dans cette étude comme critère d'exclusion que les patients ne devaient pas être précédemment traités par un anti-PD1. De plus le statut PD-L1 n'était pas recherché systématiquement. C'est une évaluation qui a été rajoutée en cours d'étude. Je laisserai Sylvie Chevret revenir notamment sur ce point.

Nous avons 500 patients au total, un premier patient inclus en 2018. Nous avons environ 30 % des patients qui avaient un statut PD-L1 positif et environ 30 % de données manquantes sur cette analyse principale.

Le critère de jugement principal était la survie globale qui a été analysée dans la population en intention de traiter avec un HR à 0,70, une survie médiane de 8,6 mois pour le groupe expérimental versus 6,3 mois pour le groupe contrôle. On retrouve également une survie globale qui a été analysée dans la population spécifique PD-L1 positifs (cette population a été ajoutée à l'étude en cours d'essai), avec un HR de 0,49.

La qualité de vie était exploratoire et le profil de tolérance était notamment marqué par des effets indésirables immunomédiés, un profil de tolérance que nous connaissons déjà pour les anti-PD1.

Concernant le plan de développement, nous attendons l'étude dans la même pathologie mais pas la même ligne de traitement, l'étude RATIONALE-306, une phase 3 cette fois en première ligne de traitement dont la fin de l'étude est attendue pour 2024, et de nombreux autres études dans d'autres cancers.

Il n'y a pas de contribution patient. Je laisse tout de suite la parole à Hugues Blondon.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Merci. Bonjour à tous. Je vais vous faire un rapport qui va couvrir à la fois le droit commun et l'accès précoce, puisque la problématique est exactement la même.

Les revendications du laboratoire se fondent sur une étude de phase 3 qui est bien faite et dont finalement la principale limite est que la transposabilité est interrogeable puisque la population est à 80 % asiatique et seulement à 20 % occidentale.

En fait, la vraie problématique n'est pas sur l'étude. La vraie problématique est le fait que les standards thérapeutiques de première ligne ont changé depuis l'initiation de cette étude. Comme vous l'a dit le chef de projet, l'indication de l'AMM s'adresse aux patients traités préalablement par une chimiothérapie à base de sels de platine, sous-entendu par une chimiothérapie seule puisque les patients inclus dans l'étude devaient ne pas avoir reçu préalablement d'immunothérapie.

Or, le standard thérapeutique actuel depuis quelques années, cela vous a été également rappelé, en première ligne, dans un cancer épidermoïde de l'œsophage non résécable ou métastatique, c'est l'association d'une chimiothérapie à base de platine et d'une immunothérapie, soit par pembrolizumab soit par nivolumab, du moins chez les patients éligibles. Le problème de l'éligibilité, c'est le seuil d'expression de PD-L1 dans les tissus tumoraux, qui est un calculé un peu différemment selon les deux molécules, c'est-à-dire soit 10 % avec l'un des scores, soit 1 % avec l'autre score. Le seuil lui-même n'est pas très important.

En fait, il n'existe plus de patient actuellement en deuxième ligne qui n'aurait pas été traité par immunothérapie préalable sauf les patients inéligibles à une immunothérapie, soit du fait de contre-indication soit du fait qu'il s'agisse d'une population a priori chez laquelle l'immunothérapie est inefficace, donc la population qui exprime peu ou pas du tout PD-L1.

Sur le plan théorique en tout cas, l'administration de ce traitement TEVIMBRA en deuxième ligne chez des patients qui n'auraient pas reçu d'immunothérapie en première ligne ne

pourrait s'adresser qu'à des patients chez qui, a priori, l'immunothérapie est présumée inefficace.

TEVIMBRA nous présente-t-il des données pour donner à penser qu'elle pourrait avoir une efficacité supérieure aux autres anti-PD-L1 et anti-PD1, notamment chez ces patients pour lesquels les autres immunothérapies n'ont pas démontré d'efficacité ? L'étude présentée n'est pas désignée pour démontrer cela et ne le montre pas.

Elle n'est pas désignée pour cela puisque les patients étaient inclus sans tenir compte de l'expression de PD-L1, parce qu'il n'y a pas eu de stratification sur cette expression et que les études de sous-groupes — avec toutes les réserves que l'on peut faire sur une étude de sous-groupe —, notamment sur une population non stratifiée, sur la population qui seule pourrait être éligible c'est-à-dire les gens qui n'ont pas déjà reçu une immunothérapie c'est-à-dire les gens qui n'expriment pas ou très peu PD-L1, donc les gens qui ont un CPS inférieur à 10 — montrent que l'intervalle de confiance entourant le HR pour la survie globale comprend largement 1.

Il n'y a pas de signal d'efficacité supplémentaire de ce traitement par rapport aux autres immunothérapies dans cette sous-population. Par ailleurs, on note que la survie sans progression dans cette étude n'est pas améliorée, ce qui est un peu étonnant, mais qui se voit également avec d'autres immunothérapies pour des raisons de progression précoce ou de pseudoprogression.

Pour résumer, ce traitement aurait été intéressant, était intéressant dans le passé lorsque le traitement de première ligne était exclusivement une chimiothérapie sans immunothérapie, mais je ne lui vois aucune place avec la stratégie actuelle en deuxième ligne et je ne vois pas de population chez laquelle il puisse être administré. De ce fait, je pense que son SMR est insuffisant et qu'il n'y a pas lieu d'avoir un accès précoce pour ce traitement. Je suis prêt à répondre à vos questions.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci. Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je voulais revenir un peu sur ce qui vient d'être dit, sur le fait qu'il n'y avait pas de problématique sur l'étude. Ce qui m'a frappée, c'est qu'alors que les patients étaient inclus — puisque vous voyez que les 512 patients ont été inclus en mars 2020 —, il y avait une analyse intermédiaire qui était prévue après 252 décès, qui n'avait pas encore été effectuée.

Vous voyez qu'en mars 2020, il y a eu un amendement qui a d'une part conduit à ajouter cette analyse en fonction du PD-L1 supérieur ou égal à 10 %, et qui a supprimé l'analyse intermédiaire alors qu'au moment de cet amendement, il y avait 326 décès, ce qui est quasiment le nombre total prévu au départ dans le calcul d'effectif puisqu'il en fallait 336. On supprime donc l'analyse intermédiaire, on réajuste le calcul d'effectif en disant qu'on veut plus de patients qui ne soient pas des asiatiques et qu'on en voudrait une centaine de plus, mais pourtant, on modifie un peu les hypothèses, ce qui fait que le HR attendu passe à 0,75 au lieu de 0,73, et puis on calcule qu'il faut 400 décès et à peu près 500 inclus.

On a donc quand même quelques limites. D'une part, comme vient de le dire Hugues, il n'y a pas de stratification du tirage au sort sur le PD-L1 donc on constate que par malchance, il y a un déséquilibre en effectif entre les deux groupes. Il y a 20 sujets qui diffèrent.

Il y a également surtout eu une différence de facteur pronostic. J'ai demandé la comparaison des deux groupes de traitement chez les PD-L1 supérieurs à 10 % et il y a une différence notamment en termes d'ECOG à 0 qui m'a semblé non négligeable puisqu'il y a 30 % d'ECOG 0 chez les traités contre moins de 20 % dans le groupe contrôle. Ce n'est jamais qu'une illustration de ce que vient de dire Hugues sur le fait qu'il y a un possible biais de confusion qui n'est pas pris en compte du fait de l'absence de stratification du tirage au sort.

La deuxième chose qui m'a gênée par rapport à la qualité de l'étude, c'est l'indépendance de cette décision d'amendement aux données, du fait justement de la quantité de décès attendus et observés à ce moment-là.

Si on regarde maintenant les résultats, on retrouve effectivement des courbes de survie qui montrent un bénéfice du traitement globalement en haut et plus accentué chez les PD-L1 supérieurs à 10 %, de façon un peu attendue. Ce qui m'a gênée aussi, c'est qu'il y a encore deux dates de point qui ont été faites pour l'analyse, d'abord en décembre 2020 puis en mars 2022 sans trop de justifications.

Si on regarde la diapositive suivante, même si effectivement sur les PD-L1 inférieurs à 10 % les courbes sont très proches, le test d'interaction qui teste de façon formelle l'existence d'une hétérogénéité d'effet en survie selon le PD-L1 n'est pas significatif selon les données du laboratoire. Cela sous-entend que cette hétérogénéité d'effet que l'on observe sur la survie n'est pas statistiquement significative.

Pour conclure, je voulais aussi dire, même si peut-être que Hugues ne sera pas d'accord, que je suis gênée par le fait que des courbes de survie, en moins de 3 ans, se rejoignent complètement sur des taux qui sont quand même inférieurs à 10 %, ce qui me laisse penser qu'on aurait besoin, pour prendre une décision éclairée pour ces malades, d'avoir des informations claires sur les risques auxquels ils s'exposent en prenant un médicament supplémentaire, en termes d'événements indésirables, et notamment l'effet sur leur qualité de vie, mais cela dépasse les points statistiques. Merci.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT. - Je réponds juste un petit mot à Sylvie. Ces points sont tout à fait pertinents. Ceci dit, globalement, ce que l'on peut retenir de cette étude, c'est que probablement que tout de même, cet anti-PD-L1 a la même efficacité que les autres dans la population CPS supérieur à 10, c'est-à-dire les patients dont les tumeurs expriment clairement le PD-L1, mais vraiment, le point important est que même si ce médicament a une efficacité, il n'a plus de place en deuxième ligne. Il n'y a plus de patients qui pourraient en bénéficier.

Il y a un développement en cours en première ligne. C'est probablement la place de ce médicament qui va sans doute démontrer une efficacité similaire et équivalente aux autres qui ont déjà l'AMM en première ligne. En deuxième ligne, le problème n'est même pas méthodologique. C'est qu'il n'y a plus de patients qui peuvent bénéficier de ce traitement, à mon sens.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Alors les deux conclusions vont coïncider.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'avais un micro-commentaire et une question. Mon micro-commentaire concernait ce qu'a dit Sylvie à la fin. Tu parlais de la jonction des courbes à distance, mais les effectifs deviennent complètement ridicules, donc est-ce que cela a vraiment de la valeur ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Si tu regardes sur la dernière diapositive, quand on regarde les courbes de février 2022 par rapport à décembre 2020, sur les PD-L1 supérieures à 10 %, il n'y a plus beaucoup de censures. Les taux de survie sont de l'ordre de 10 % dans le groupe traité.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, les censures s'arrêtent à peu près à 24 mois.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est un peu mon Arlésienne, mais j'en profite pour ajouter qu'il y a des mesures absolues qui existent pour quantifier la différence entre les courbes. Moi, je voudrais qu'on arrête de faire des différences de médianes, parce qu'en plus il n'y a même pas d'imprécision sur la différence de médiane qu'on donne alors que la moyenne est un outil beaucoup plus facile à traiter mathématiquement. On pourrait tronquer les données à 3 ans et calculer l'espérance de vie gagnée par les individus qui ont été traités. C'est facile à faire. N'importe quel logiciel sait le faire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis entièrement d'accord. J'ai un commentaire vraiment général, mais qui se pose beaucoup en gastroentérologie donc c'est une question pour Hugues. Cela concerne la transposabilité des populations non caucasiennes.

Je ne sais pas quel poids cela peut avoir mais cette différence peut être épidémiologique, elle peut être stratégique, elle peut aussi être génétique aussi. Est-ce que l'expression de PD-L1 dans la population asiatique est la même ? Il y a tout un tas de questions comme cela. Je ne sais pas si tu as des éléments de réponse, là, pour l'œsophage.

Je me demande même, et là je me tourne vers Charlotte, si ce n'est pas quelque chose qu'il faudrait qu'on approfondisse vraiment pour aller jusqu'à en parler dans la doctrine, parce qu'il y a des études pour lesquelles l'ethnie n'a vraiment aucune importance, on le sait, et d'autres où cela peut avoir une importance. Est-ce que ce n'est pas quelque chose qu'il faudrait préciser de manière rationnelle ? Il y a de l'evidence-based sur les données raciales.

Mme MARI, pour la HAS.- Oui, bien sûr, je pense que c'est une bonne idée.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- En deux mots, pour la gastroentérologie qui est le domaine que je connais, clairement, il y a des différences épidémiologiques, des différences d'histoire naturelle et des différences de pronostics pour certains cancers, qui ne sont pas seulement sur des bases ethniques, mais probablement sur des bases épidémiologiques différentes.

Nous en avons déjà parlé souvent, notamment les cancers des voies biliaires et les cancers de l'estomac. Là, c'est parfaitement clair, à tel point que le Thésaurus national de cancérologie digestive stipule clairement la non-transposabilité des études concernant l'adénocarcinome gastrique de populations asiatiques en populations dites caucasiennes. C'est très clair.

Pour le carcinome épidermoïde de l'œsophage, les données épidémiologiques sont beaucoup moins divergentes entre les populations asiatiques et les populations occidentales. Le problème est effectivement qu'il y a peut-être une réponse différente à l'immunothérapie entre ces populations. Je vous ai mis une référence dans mon rapport qui semble montrer que les populations asiatiques répondent mieux à l'immunothérapie que les populations occidentales. C'est sans doute un sujet de débat chez les oncologues et que Julien a son opinion là-dessus.

Ceci dit, sur cette étude-là, cela ne sort pas dans l'analyse en sous-groupe, mais il y a très peu de patients occidentaux de toute façon donc je ne sais pas ce que vaut l'analyse statistique, mais sur le principe, oui, je pense qu'il faut être vigilant à la transposabilité des données.

M. le Pr COCHAT, Président.- Clémence ?

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- Merci pour la présentation. J'ai une question pour toi, Hugues, puis un commentaire. En cas de carcinome épidermoïde avancé ou métastatique, c'est une première ligne chimiothérapie-immunothérapie, si et seulement si le score est supérieur à 10 % et donc, pour les faibles ou négatifs, il n'y a pas d'immunothérapie.

Après, en deuxième ligne, comme tu l'as dit, ceux qui n'auraient pas eu l'immunothérapie en première ligne, ce sont donc ceux qui auraient eu un score inférieur ou égal à 10 %, mais cela peut arriver dans la pratique clinique parfois qu'on rebiopsie les patients après une première ligne, pas toujours, c'est vrai. Je ne me rends pas compte. Ma question est la suivante. Que se passe-t-il en pratique en digestif ? Si on rebiopsie les patients, le score peut varier. Parfois, il peut être négatif puis augmenter et si tu as un patient pour lequel le score semble plus élevé que 10 % pour une deuxième ligne, est-ce qu'en pratique, on aurait envie ou pas de faire une immunothérapie ?

De toute façon, il me semble que dans les traitements de deuxième ligne, il y a déjà d'autres immunothérapies. Sont-elles utilisées ou pas comme le nivolumab en pratique ? A-t-on déjà accès à d'autres immunothérapies en deuxième ligne si on souhaite en mettre à un patient qui n'en a pas eu en première ligne ? C'était un peu ma première question.

Mon deuxième point est plus un commentaire. À mon avis, avec les arguments et les data présentés ici, il n'y a pas les quatre critères pour avoir un accès précoce et une urgence à mettre en place ce traitement sur ces patients.

C'était plus sur la place dans la stratégie. Qu'en penses-tu ? Est-ce qu'il n'y a vraiment aucune place en deuxième ligne quand on rebiopsie ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai l'impression qu'en pratique clinique, la question se pose peu. Tu sais que malheureusement, l'espérance de vie des patients qui ont un carcinome épidermoïde de l'œsophage au stade métastatique est faible. Je réfléchis. J'essaie de voir les situations cliniques dans lesquelles cela peut se poser.

Je pense qu'en pratique clinique, on ne rebiopsie pas ces patients. Je dirais que l'évolution naturelle fait qu'on n'a pas le temps de se poser des questions très complexes quant à savoir si le score pourrait avoir changé. Je ne crois pas. En tout cas, je pense que si cela survient, c'est

de façon tellement exceptionnelle que je ne pense pas que le fait de ne pas disposer de ce médicament serait une perte de chance pour quiconque. C'est mon impression, en tout cas.

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Michel ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je souhaiterais revenir sur le problème de la transposabilité. L'hétérogénéité des histoires naturelles des cancers digestifs, entre les populations caucasiennes et non caucasiennes, peut être de nature biologique, environnementale et probablement essentiellement les deux.

Je ne sais pas si les données qui existent à l'heure actuelle permettent d'authentifier l'une et l'autre, mais quand je me situe en termes d'évaluation de cette transposabilité dans nos populations, il ne faut pas oublier non plus que nous ne sommes pas que des caucasiens dans nos populations et que par conséquent, n'ayant pas la possibilité de faire la différence entre le facteur génétique et le facteur environnemental, je peux comprendre que l'autorisation de mise sur le marché soit donnée au niveau européen à cause de cela. Je pense qu'il faut qu'on y fasse attention.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Pour répondre, pour les cancers digestifs en tout cas pour l'estomac et pour les voies biliaires, les facteurs sont quand même fort bien connus et sont essentiellement d'ordre épidémiologique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Julien ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Je suis vraiment d'accord avec tout ce qui a été dit, notamment sur le fait qu'on ne voit pas bien le besoin de disposer de cette molécule dans la pratique thérapeutique. Néanmoins, le questionnement que j'ai est plutôt sur la forme de l'évaluation parce que si je ne me trompe pas, le changement de pratique, et notamment l'introduction de l'immunothérapie en première ligne, est arrivé après la conduite de cette étude, ou disons en cours, mais vers la fin de la conduite de cette étude.

Formellement, peut-on réellement retenir cet argument qui amène à la non-utilité pratique de ce produit — ce qui est vrai — pour donner un SMR insuffisant ? Cela règle évidemment le problème de l'accès précoce, mais n'est-on pas obligé d'imaginer la situation où il n'y a pas d'immunothérapie en première ligne pour quantifier le SMR ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Moi, j'ai une crainte. Si on fait cela, ce qui pourrait être une question d'équité pour l'industriel, c'est que ce médicament soit donné en deuxième ligne dans une population qui n'a pas reçu d'immunothérapie en première ligne, avec potentiellement un effet délétère chez cette population.

Mme MASIA, pour la HAS.- Pour l'accès précoce, ce que vous dites en général, quasiment toujours, c'est que l'évaluation doit se faire au bénéfice du patient, donc au moment de l'évaluation, quelle est la stratégie thérapeutique et est-ce que le traitement pour lequel on demande l'accès précoce présente ou non des données qui permettent d'assurer l'absence de

perte de chance pour les patients si on octroie cet accès ? Je crois que, d'après ce que vous disiez, la réponse est assez claire.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Ma question n'était pas pour l'accès précoce, où cela me paraît parfaitement réglé, mais pour le SMR.

Mme MASIA, pour la HAS.- Pour le SMR, de la même manière, un des critères est la place dans la stratégie thérapeutique. J'entendais tout à l'heure Monsieur Blondon qui indiquait qu'il n'y avait plus de place pour ce produit, donc cela répond au critère d'un SMR insuffisant.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce que dit Julien, c'est la question de l'équité dans la mesure où il y a eu un développement concomitant. Je crois qu'il faut que nous soyons clairs là-dessus, à un moment donné. Raisonne-t-on sur le plan actuel, dans la stratégie actuelle, ou raisonne-t-on dans la stratégie au moment où l'essai thérapeutique a été fait ? Nous avons déjà eu ces discussions. Je crois qu'il faudrait que nous décidions une fois pour toutes de quelle est la situation.

M. le Pr COCHAT, Président.- Pour l'accès précoce, c'est clair, c'est vraiment au jour de l'évaluation de l'accès précoce. Là, il n'y a pas de discussion.

Par rapport au droit commun, je crois que par le passé nous n'avons pas été totalement homogènes dans nos façons de faire. Néanmoins, j'essaie toujours de répondre avec un point de vue patient. Le patient traité aujourd'hui est évalué dans la stratégie thérapeutique d'aujourd'hui. Cela me paraît logique.

C'est assez injuste pour l'industriel, je suis d'accord. Cela m'ennuie et j'y suis sensible, mais par contre, le point de vue patient, qui est le mien, est assez peu équivoque. Étienne ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Je suis d'accord qu'il y a probablement la nécessité de clarifier ce point, parce qu'il me semble que c'est arrivé par le passé que nous prenions au remboursement des produits en disant que l'indication allait s'épuiser avec le temps en l'absence de place dans la stratégie thérapeutique, notamment si on pense à des patients qui rechutent tardivement alors que lorsqu'ils avaient été traités en première ligne, il n'y avait pas encore l'indication de la combinaison chimiothérapie + immunothérapie.

C'est vrai qu'on discute souvent, dans les stratégies, de ne pas discuter quand les comparateurs ont changé en cours de route, mais on mériterait d'être plus homogène sur notre évaluation du critère de la place dans la stratégie thérapeutique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi, c'est un élément auquel je n'ai pas pensé, les patients traités il y a longtemps. C'est vrai que KEYTRUDA est là depuis un moment, depuis 2021, mais je pense que vous pouvez traduire ce questionnement dans votre vote. Nous allons voter les deux. Nous allons voter le droit commun d'abord.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Si je peux ajouter juste un mot, Pierre, les rechutes tardives sont une vraie problématique. Ce n'est malheureusement pas une problématique dans le cancer épidermoïde de l'œsophage où, comme je l'ai dit, l'histoire naturelle fait que malheureusement, les rechutes sont précoces et l'évolution de la maladie est, en règle générale, très rapide.

M. le Pr COCHAT, Président.- De combien environ sont les survies les plus longues, Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Au stade métastatique, de tête, je pense que 2 ans est un grand maximum.

M. le Pr COCHAT, Président.- Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voudrais juste faire un commentaire sur la concomitance. Si j'ai bien compris, la CT a évalué le pembrolizumab en 2021. Si on l'a évalué en 2021, cela veut dire que l'AMM a été donnée quelques mois ou un an avant, en 2020, donc là il n'y a pas vraiment de concomitance parce que quand on voit la frise chronologique qu'avait montrée Sylvie, l'essai clinique n'était pas du tout terminé. En l'occurrence, sur ce cas précis, je ne pense pas qu'on puisse parler de concomitance.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, ça, plus le pronostic des cancers. Je propose que nous votions sur le droit commun. En tout cas, le bureau était de l'avis de Hugues sur les deux points, droit commun et accès précoce. Nous voterons l'accès précoce après. N'oubliez pas l'ISP aussi et il faut un miroir.

Un chef de projet, pour la HAS.- En effet, il faudra que vous vous prononciez dans l'entièreté de l'AMM à savoir après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine. Le laboratoire revendiquait un SMR et une ASMR dans un périmètre un peu plus restreint puisqu'il est précisé « uniquement chez les patients ayant reçu une chimiothérapie en première ligne à base de sels de platine ».

M. le Pr COCHAT, Président.- Il y a donc un miroir.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant le premier SMR, nous avons 21 voix pour un SMR insuffisant et 1 abstention. Pour le SMR en miroir, nous avons 21 voix pour un SMR insuffisant et 1 abstention.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est donc un SMR insuffisant. Nous votons l'accès précoce. Nous votons l'accès précoce dans sa globalité et nous reviendrons dessus, ou alors compte tenu du droit commun, on peut pressentir que l'accès précoce sera négatif, donc on peut voter d'emblée sur les quatre critères de l'accès précoce.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Pour le premier critère, il y avait 21 voix favorables, 1 abstention. Pour le deuxième critère, il y avait 21 voix défavorables et 1 abstention. Pour le troisième critère, il y avait 20 voix défavorables, 1 voix favorable, 1 abstention. Pour le quatrième critère, il y a 21 voix défavorables et 1 abstention. C'est un refus de l'accès précoce.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci.