



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 décembre 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. Examen Post-AMM - Première demande – VYLOY 100 mg (zolbétuximab) (CT AP-420) – Examen – Inscription VYLOY 100 mg (CT-21135) - ASTELLAS PHARMA

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à VYLOY dans le droit commun et accès précoce post-AMM. Le dossier va être présenté par la chef de projet avec Hugues comme expert et Sylvie Chevret pour la méthodologie.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la demande d'inscription et d'accès précoce post-AMM de la spécialité VYLOY, une nouvelle thérapie ciblée dans le cancer gastrique et la jonction œsogastrique. VYLOY, zolbétuximab, est un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine de jonction CDLN 18.2 qui s'administre par voie intraveineuse jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. C'est un produit qui a obtenu une AMM centralisée très récemment en association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sel de platine en première ligne de traitement chez des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé, non résécable ou métastatique, HER-2 négatif dont les tumeurs sont CDLN 18.2 positives.

Le laboratoire demande l'accès précoce post-AMM dans une indication plus restreinte que l'indication de l'AMM, à savoir uniquement chez les patients PD-L1 négatifs ou non éligibles à un traitement par immunothérapie avec la mention, à la suite du libellé de l'AMM : uniquement chez les patients qui n'expriment pas PD-L1 ou qui l'expriment avec un score CPS ≥ 5 ou qui ne sont pas éligibles à un traitement par inhibiteur de PD-1/PD-L1.

Ils demandent le remboursement dans l'entièreté de l'AMM et ils revendiquent un SMR important, une ASMR III versus chimiothérapie seule et pas d'ISP.

Concernant la stratégie thérapeutique, d'après les recommandations européennes et nationales mises à jour très récemment, pour ces patients avec une tumeur HER-2 négative, la stratégie en première ligne va dépendre du score CPS :

- Pour les patients qui ont un score CPS ≥ 5 , la chimiothérapie seule est recommandée, notamment une bichimiothérapie à base de cisplatine ou de 5-FU ou de capécitabine. Il peut y avoir aussi la recommandation d'une trichimiothérapie pour certains patients éligibles atteints de cancer gastrique.

Pour les patients ayant un score CPS ≥ 5 , c'est l'association d'une immunothérapie à une chimiothérapie recommandée, chimiothérapie toujours à base de sel de platine et de 5-FU. Le KEYTRUDA est recommandé comme immunothérapie quand les patients ont un score CPS ≥ 10 et OPDIVO pour les scores CPS ≥ 5 .

VYLOY est la première thérapie à cibler spécifiquement cette protéine CDLN 18.2.

À l'appui de ce dossier, nous disposons de deux études très proches : SPOTLIGHT et GLOW,

deux études randomisées en double aveugle dans la population des patients correspondant au périmètre du libellé de l'AMM. Elles comparent l'association du zolbétuximab à un protocole de chimiothérapie quasi identique entre les deux études, qui associe du 5-FU et de l'oxaliplatine, à savoir le protocole FOLFOX pour l'étude SPOTLIGHT et le protocole CAPOX pour l'étude GLOW. C'est uniquement le mode d'administration du 5-FU qui diffère entre ces deux protocoles de chimiothérapie. Dans le bras comparateur, on avait le placebo associé à la chimiothérapie. Ces deux études ont inclus un peu plus de 500 patients chacune et ont démarré en 2018.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression en population ITT qui est ressortie significative dans les deux études en faveur du bras zolbétuximab. On avait deux critères de jugement secondaire hiérarchisés, à savoir la survie globale dans la population ITT qui est ressortie également significative en faveur du bras zolbétuximab avec un HR à 0,78 dans l'étude SPOTLIGHT et à 0,76 dans l'étude GLOW et un second critère de jugement secondaire hiérarchisé qui était le temps jusqu'à détérioration confirmée, comprenant plusieurs échelles de qualité de vie rapportées par les patients, certaines spécifiques du cancer gastrique, d'autres plus générales.

Je ne vais pas revenir en détail sur le processus d'analyse puisque le Professeur Chevret le fera par la suite. Ce critère a été testé à l'aide d'une procédure de *gatekeeping* en utilisant un ordre bien précis et en commençant par tester la non-infériorité pour chacune des échelles, en passant à la supériorité si la non-infériorité avait été démontrée auparavant. Pour l'étude SPOTLIGHT, il y a eu une non-démonstration de la non-infériorité dès le test de la première échelle de scores de fonctions physiques. Pour l'étude GLOW, la non-infériorité a été démontrée pour le score de fonctions physiques, mais pas pour le second score qui est l'échelle de douleur OG25. Il y a eu un arrêt ensuite de la séquence hiérarchique.

En termes de tolérance, c'est un produit marqué par une majoration des nausées et des vomissements. Pour l'étude SPOTLIGHT, 67,4 % des patients ont présenté des vomissements dans le groupe zolbétuximab par rapport à 37,1 % dans le groupe placebo. On est sûr des chiffres comparables pour l'étude GLOW. On n'attend pas d'autres nouvelles données supplémentaires dans le cadre du plan de développement.

Au total, on dispose de résultats significatifs en faveur du zolbétuximab en termes de survie sans progression et de survie globale à partir de deux études pivot randomisées, sans démonstration d'une amélioration sur la qualité de vie, avec une tolérance marquée par une majoration des vomissements et des nausées.

Plusieurs points de discussion sont soulevés dans ce dossier :

- La transposabilité des résultats à la population asiatique, avec près d'un tiers de patients issus de la population asiatique dans l'étude SPOTLIGHT et près de deux tiers dans l'étude GLOW. Il faut être très prudent quant à l'interprétation de la transposabilité des résultats de la population asiatique à la population caucasienne dans le cancer gastrique.

- On a également des analyses en sous-groupes exploratoires qui ont suggéré une perte d'efficacité chez les patients caucasiens et une absence d'effets en cas de cancer de la jonction œsogastrique. L'accès précoce a été demandé uniquement dans un périmètre restreint, à savoir celui des patients PD-L1 négatifs ou non éligibles à une immunothérapie. Effectivement, il y a une concomitance du développement du zolbétuximab avec OPDIVO et KEYTRUDA.
- La stratégie thérapeutique de ces patients a changé en première ligne depuis la mise en place des deux essais pivots du zolbétuximab. Maintenant, ils recommandent, en première ligne, l'association d'une immunothérapie à la chimiothérapie chez ces patients.

On n'a pas de données spécifiques dans la sous-population des patients PD-L1 négatifs revendiqués par le laboratoire pour l'accès précoce. La recherche de l'expression de PD-L1 n'était pas prévue initialement au protocole du fait du développement concomitant à OPDIVO et KEYTRUDA. Elle a été recherchée uniquement de façon *post-hoc* et exploratoire et est disponible pour 55 % des patients dans SPOTLIGHT et 57 % des patients pour GLOW. À titre informatif également, parmi les patients qui ont progressé, entre 11 et 15 % ont reçu un traitement anti-PD-1 par la suite.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au Docteur Blondon et au Professeur Chevret sur des points statistiques précis, notamment l'analyse de l'échelle du critère de jugement secondaire hiérarchisé sur les PROM et sur la survie globale.

Par ailleurs, nous n'avons pas eu de contribution d'association de patients.

M. le P^r COCHAT, Président. Merci. Hugues.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT. - Le cancer de l'estomac métastatique ou non-résécable, il faut rappeler que c'est une maladie grave avec, dans la population particulièrement sélectionnée des essais thérapeutiques, une survie à peu près d'un an, donc une pathologie grave. La prise en charge de cette pathologie est guidée par des caractéristiques immunohistochimiques de la tumeur, essentiellement l'expression de HER-2 et l'expression de PD-L1 en sachant que ces expressions ne sont pas mutuellement exclusives puisque chez les patients qui expriment ces deux anomalies en immunohistochimie, les deux sont ciblables simultanément.

Nous avons maintenant une nouvelle cible qui arrive sous la forme de la CDLN 18.2. La CDLN 18.2 est une protéine membranaire d'ancrage qui est dans les jonctions serrées et qui, dans les cellules tumorales de l'estomac, se trouve accessible à la surface des cellules, alors qu'usuellement, dans les cellules gastriques normales, elle n'est pas exposée à la surface cellulaire, elle est dans les jonctions serrées. Cette exposition fait qu'elle est ciblable par des anticorps qui pourraient permettre théoriquement la lyse cellulaire par des phénomènes d'ADCC. C'est le principe de la mécanistique invoquée pour ce nouveau traitement VYLOY, avec cette CDLN qui est recherchée en immunohistochimie, avec un seuil fixé relativement

arbitrairement, comme tous les seuils, à 75 % dans les essais que l'on va voir.

Le plan de développement repose sur deux essais de phase III, multicentriques, internationaux, en double aveugle, contre traitement usuel, c'est-à-dire chimiothérapie puisque le traitement, comme pour les autres traitements, est donné en add-on de la chimiothérapie classique, donc des traitements bien faits, sur des populations importantes, qui prennent en compte des critères durs d'évaluation, c'est-à-dire la survie sans progression évaluée par un comité indépendant, mais également la survie globale, et surtout, ce qui est rare, qui mérite d'être souligné et sur lequel Sylvie Chevreton reviendra, des PRO sont pris en compte dans les critères secondaires et hiérarchisés, ce qui est un élément à souligner.

Ceci dit, quelles sont les problématiques que soulèvent ces essais pour discuter à la fois l'accès précoce et le droit commun ? La première problématique, c'est que les caractéristiques tumorales en immunohistochimie ne sont pas mutuellement exclusives. Les deux essais ont été développés concomitamment aux essais d'immunothérapie anti-PD-L1/anti-PD-1 dans le cancer de l'estomac. On n'a pas d'information dans la population de l'étude sur l'expression de PD-L1 chez les patients traités, donc un certain nombre des patients traités aurait été potentiellement accessible aux anti-PD-L1 ou aux anti-PD-1. Même si le développement initial des deux types de traitements était simultané, les anti-PD-1/anti-PD-L1 ont pris de l'avance et sont maintenant en pratique courante depuis à peu près deux ans, alors que les anti-CDLN ne le sont pas encore. Il faut savoir que, dans la population de cancers de l'estomac métastatique et non résécable, l'expression de PD-L1 se retrouve dans environ la moitié des patients.

Le problème se pose de la place de ce nouveau traitement par rapport aux anti-PD-L1 puisque ceux-ci sont maintenant de pratique courante et qu'une certaine partie de la population probablement exprime à la fois CDLN et le PD-L1. Chez cette population, nous n'avons pas de données de comparaison entre ces deux traitements. C'est un point important sur lequel nous reviendrons.

Quels sont les points importants sur les résultats de l'étude ? Tout d'abord, un bénéfice statistiquement significatif a été démontré dans les deux études, en survie sans progression et en survie globale, avec toutefois une quantité d'effets relativement modeste puisque le bénéfice en survie globale, en différence de média, est environ de deux mois et demi. Le deuxième point, on peut s'interroger sur la transposabilité des résultats à la population occidentale. En effet, comme on l'a déjà vu par le passé lorsqu'on a discuté les différents traitements dans le cancer de l'estomac, l'épidémiologie, les facteurs de risque et l'histoire naturelle du cancer de l'estomac sont très différentes dans les populations d'Asie et les populations occidentales. Le TNCD, les références en France concernant la cancérologie digestive, a bien formulé le fait que les résultats obtenus sur des populations asiatiques ne sont pas directement transposables à la population française. Or, dans ces deux études qui ont des effectifs à peu près similaires, dans l'une d'elles, un tiers des patients était d'origine asiatique et dans l'autre, deux tiers des patients étaient d'origine asiatique, soit à peu près la moitié des patients est d'origine asiatique, donc la transposabilité n'est pas assurée.

Effectivement, quand on s'intéresse aux sous-groupes, en sachant que les deux études ont été stratifiées sur l'origine géographique des patients, lorsqu'on regarde les analyses en sous-groupe, on a des résultats tout à fait concordants dans les deux études à la fois sur la survie

sans progression et la survie globale qui montrent que, manifestement, la quantité d'effets est moins importante dans la population occidentale, que ce soit en survie globale ou en survie sans progression, que dans la population asiatique. Cela a été regardé à la fois sur l'origine géographique des patients, l'endroit où ils vivent, l'endroit où ils ont été randomisés, mais également sur leur origine qu'on pourrait appeler, en France, origine ethnique. Les mêmes résultats sont retrouvés avec la population dite caucasienne et la population asiatique. Il y a probablement, comme cela s'observe pour d'autres médicaments, un différentiel d'effet qui fait qu'on peut attendre *a priori* un effet plus faible dans la population française.

Le deuxième point très notable et interpellant, c'est que cette étude concerne, comme très habituellement dans les études de cancer de l'estomac, le cancer de l'estomac stricto sensu, mais également les cancers qu'on appelle de la jonction œsogastriques, des tumeurs un peu particulières qui sont parfois incluses dans des essais concernant les pathologies de l'œsophage et, quelquefois, dans les essais concernant les pathologies de l'estomac. Ces tumeurs de la jonction, dans ces deux essais, représentent entre 15 et 25 % des patients inclus, ce qui reflète bien l'épidémiologie de ces tumeurs par rapport aux tumeurs de l'estomac. C'est ce que l'on retrouve à peu près dans les autres essais thérapeutiques.

Dans ces études, il n'y a pas eu de stratification sur le fait que les tumeurs soient de la jonction ou des tumeurs de l'estomac. Toutefois, de façon tout à fait concordante, à la fois dans les deux essais, sur les données de survie sans progression et les données de survie globale, on observe un effet nul dans les tumeurs de la jonction, ce qui est tout à fait interpellant. En sachant que probablement, ces tumeurs sont un peu différentes sur le plan histologique, elles n'ont pas tout à fait la même histoire naturelle, elles sont probablement plus agressives que les tumeurs de l'estomac et elles sont susceptibles d'entraîner, à cause de la dysphagie précoce, une altération plus précoce de l'état général des patients. Ce sont des tentatives d'explication. Sous réserve que les sous-groupes n'aient pas été stratifiés, il y a probablement beaucoup moins d'efficacité dans ce sous-groupe de tumeurs qui a été inclus dans l'étude. Voilà pour les données d'efficacité dure.

Pour ce qui concerne les données de qualité de vie, Sylvie reviendra dessus, on peut valoriser le fait que le laboratoire ait étudié la qualité de vie dans des critères secondaires hiérarchisés, ce qui est extrêmement rare et louable. Néanmoins, les résultats montrent que, non seulement, il n'y a pas de bénéfices en qualité de vie, mais aussi que la non-infériorité n'a pas été démontrée non plus dans l'un des essais en termes de qualité de vie, ce qui tempère le bénéfice qu'on peut attendre de ce médicament.

La tolérance est très mauvaise dans les deux bras de l'étude. Elle est essentiellement portée par les effets secondaires de la chimiothérapie et grossièrement superposable entre les deux bras des deux études, sauf pour un effet secondaire particulier notable, qui est l'augmentation importante des nausées et des vomissements, un effet secondaire classique de la chimiothérapie. Il est particulièrement marqué puisque ces événements indésirables surviennent chez deux tiers des patients contre un tiers des patients. Il faut savoir que ce sont des patients qui, dans les essais thérapeutiques, reçoivent des chimiothérapies à base de platine, c'est-à-dire qu'ils ont déjà les traitements antiémétiques à nos dispositions à dose maximum, donc on n'a pas tellement de recours au-delà sur le plan thérapeutique pour les nausées et les vomissements induits par ce nouveau traitement.

Sur le plan du droit commun, il me semble que le plan de développement est correct. Il y a eu un bénéfice démontré en survie globale. Même s'il est modeste, il est indubitable dans une maladie qui est tout à fait grave. Je pense que ce médicament doit bénéficier d'un SMR important. Quant à l'ASMR, théoriquement, dans notre doctrine, c'est vrai qu'on favorise une ASMR III lorsqu'il y a un bénéfice démontré sur la survie globale. En l'occurrence, le caractère modeste de la survie, les interrogations sur la transposabilité dans notre population avec probablement un bénéfice encore plus modeste peuvent faire discuter une ASMR IV. Sur le plan de l'ISP, je pense qu'il n'y a pas d'ISP puisqu'il y a plutôt un alourdissement de la charge en soins.

Concernant l'accès précoce, compte tenu de ce j'ai expliqué sur le développement concomitant avec les anti-PD-L1 et le fait que les anti-PD-L1/anti-PD-1 soient maintenant le traitement de référence lorsqu'il y a une expression de PD-L1 sur les scores CPS, soit le traitement de référence indubitable depuis largement plus d'un an, la DME a fait une demande d'accès précoce dans la population restreinte qui n'a pas d'expression de PD-L1, ce qui est logique au regard du fait que ce médicament est un traitement approprié dans cette sous-population.

On n'a pas d'études spécifiques pour la sous-population pour laquelle est revendiqué l'accès précoce, c'est-à-dire la population avec un score CPS ≤ 5 , la population qui n'exprime pas ou très peu le PD-L1 et qui, *a priori*, n'est pas accessible aux immunothérapies. On n'a pas de données dans cette population. Toutefois, sur le plan mécanistique, les anticorps dirigés contre la CDLN 18.2 représentent un mécanisme d'action qui n'a pas de raison d'interférer avec l'immunothérapie. Je pense que la restriction logique dans cette sous-population est acceptable.

Pour reprendre les critères de l'accès précoce, la maladie grave, vous avez bien compris qu'il n'y a aucune ambiguïté là-dessus. L'absence de traitement approprié, si on retient le fait qu'on exclut les patients accessibles aux immunothérapies, je pense qu'on peut considérer qu'il n'y a pas de traitement approprié du fait du bénéfice démontré en survie globale par rapport à la chimiothérapie standard. Sur le caractère innovant, là encore, il y a un plan de développement correct. Il y a un besoin très clairement insuffisamment couvert. Il y a une démonstration d'un bénéfice modeste mais qui existe en survie globale. Pour les patients, cela peut représenter un bénéfice substantiel. Je pense que l'on peut considérer qu'il y a une présomption d'innovation pour ce médicament. S'il y a une présomption d'innovation compte tenu du caractère extrêmement grave et rapidement progressif de ces pathologies, je pense que le traitement ne peut pas être différé.

Vous avez compris que je suis favorable à un accès précoce pour cette nouvelle possibilité thérapeutique. Je vous remercie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Hugues. Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais faire une remarque sur le dossier que l'on a reçu. Pour ceux qui ne l'ont pas ouvert, il y a 9 000 ou 8 000 pages sur les deux CSR de SPOTLIGHT. Sur GLOW, cela varie entre 14 253 et 16 972 pages. Les délais de réponse aux questions qu'on a posées au laboratoire ont été longs, ce qui explique pourquoi on n'a eu les

dernières réponses qu'hier soir. C'était un petit préambule, je ne sais pas comment faire sur ces dossiers qui ont autant de pages. On passe des heures à chercher les informations pertinentes.

Cela dit, comme l'a dit Hugues, il y a deux essais de phase III versus placebo en add-on de la chimiothérapie. Le critère de jugement principal, on l'a vu. On m'a sollicité pour le deuxième critère secondaire hiérarchisé qui est le temps de détérioration de la qualité de vie. Effectivement, on peut féliciter le laboratoire d'avoir inclus, dans ses critères secondaires clés, une mesure de qualité de vie surtout sur cette pathologie qu'on a comprise comme étant de pronostic assez effroyable. C'est analysé comme un critère de survie, ce qui fait que c'est analysé comme un délai d'un événement tout ou rien, ce qui a obligé le laboratoire à définir ce qu'on appelait une détérioration de qualité de vie sur les trois domaines qu'ils ont retenus : fonctionnel, la douleur et global.

La première remarque que je fais, c'est que la définition de ce seuil cliniquement pertinent de détérioration est vraiment très confuse. Selon les pages des CSR et du plan stat, on a des informations qui ont été définies soit par la littérature en nous donnant des références que je suis allée chercher et qui ne rapportent pas les seuils qui sont listés, soit à partir des données de l'étude. On a récupéré, en fin de semaine dernière, l'étude qui a été faite à partir des données de l'essai. Ils ont fait une sous-étude nichée. Ils devaient inclure 80 sujets au moment de leur sortie d'études ou dans les 30 jours, ils n'en ont inclus qu'une quarantaine, de mémoire, donc ils ont fait des mesures de recherche de seuil soit sur la distribution, soit sur ce qu'on appelle des méthodes avec les points d'ancrage. On n'a pas la justification claire et nette des seuils retenus, c'est la première chose. Elles sont assez élevées quand même. La détérioration, c'était une diminution des scores de qualité de vie, mais sur des valeurs assez élevées. Mon premier point, j'ai trouvé qu'ils avaient possiblement sous-estimé la détérioration.

La deuxième chose, comme c'est analysé comme un délai de survie, ceux qui n'ont pas de détérioration sont censurés. J'ai trouvé que les censures étaient possiblement informatives d'une part parce qu'on a censuré beaucoup de malades à la randomisation, ceux qui n'ont pas de score initial ou qui n'ont pas de score dans le suivi, ce sont des effectifs qui ne sont pas négligeables. Cela revient à les exclure purement et simplement de l'analyse. C'est à l'origine possiblement d'un biais d'attrition. Enfin, les malades qui ont progressé ou décédés, sans détérioration marquée définie par le protocole, ont été censurés. On peut s'interroger sur l'introduction d'une censure informative. Ils ont fait en analyse de sensibilité l'inclusion des décès comme un événement, c'est le temps de survie sans détérioration. Les résultats ne sont pas forcément modifiés.

La deuxième chose que je voulais dire sur cette analyse de la qualité de vie, sur les trois domaines, six critères ou six analyses hiérarchisées successives ont conduit à des objectifs initiaux de non-infériorité puis de supériorité sur chacun des trois domaines. Encore une fois, je dois avouer que la définition de la marge de non-infériorité m'a semblé énorme puisqu'on était prêt à consentir à une détérioration de la qualité de vie de 33 % chez ces malades. On était prêts à accepter une augmentation de la détérioration de qualité de vie d'un tiers. Le choix de cette marge n'était pas détaillé dans le dossier. Suite à notre interrogation, on nous a expliqué qu'on ne pouvait pas le définir cliniquement parce qu'il n'y avait pas de données

dans la littérature, je trouve ça un peu contradictoire. On nous dit qu'on a utilisé une augmentation d'un tiers parce que c'est habituel en cancérologie sur les critères de délais de survie ou de PFS. Honnêtement, j'ai été un peu surprise aussi. Ça m'a semblé élevé, peut-être que Hugues voudra revenir sur ces choix.

Enfin, l'analyse de la non-infériorité a été réalisée sur la population en intention de traiter. Cela conduit à favoriser la démonstration de la non-infériorité. On préfère habituellement réaliser ces analyses sur les deux populations, en ITT et en per-protocole, en étant rassuré par une conclusion cohérente. Les résultats sont non significatifs. L'intervalle de confiance à la borne supérieure sur SPOTLIGHT, dès le premier domaine, est à 1,7 quasiment, supérieur à 1,33, donc on s'arrête. Sur GLOW, on n'est pas très loin de 1,33, un peu en dessous, on a pu tester la non-infériorité sur la douleur. La borne supérieure est supérieure au seuil de non-infériorité, ce qui explique l'absence de démonstration de cette non-infériorité avec les limites qu'on a vues précédemment.

Je voulais enfin revenir sur la survie. Hugues s'est basé sur les médianes pour dire que l'effet était modéré. Ce que je constate, c'est que ce n'est pas un traitement qui va guérir les malades. Les courbes de survie sont assez parlantes. En plus, dans l'analyse, il y a beaucoup de censures. De façon étonnante, ce sont des censures survenues avant la date de point, c'est-à-dire qu'elles sont possiblement informatives puisqu'on n'avait pas l'état des malades au moment de l'analyse. On a demandé au laboratoire et on a eu la réponse hier. La plupart de ces censures, plus de la moitié, correspondent à des décisions de patients de sortie d'études. Cela me permet d'insister sur les problèmes de tolérance qui sûrement ont contribué à la non-démonstration de la non-infériorité sur les critères de qualité de vie et ont conduit à ces censures possiblement informatives de malades qui, de toute façon, sont sortis d'études parce qu'ils ne voulaient pas poursuivre ce traitement.

Je voulais insister sur le fait que dans une pathologie aussi grave, on ait un bénéfice en survie sans amélioration de la qualité de vie me pose problème pour ce qui vient d'être proposé comme cotation. Je trouve qu'on devrait demander au laboratoire de quantifier d'abord le gain moyen de survie, l'espérance de vie gagnée par ce traitement, c'est mon bâton de maréchal. La deuxième chose, c'est de développer des critères qui pondèrent la quantité par la qualité dans ces pathologies où cela me semble primordial par respect pour le malade qu'il termine dans des conditions acceptables.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, je suis tout à fait d'accord avec tes derniers commentaires, Sylvie. Je vous signale qu'on a beaucoup de retard, je ne donnerai pas la parole à tout le monde. Albert.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je voudrais revenir sur la transposabilité qui a été une des limites. Madame la cheffe de projet, est-ce qu'on peut voir les analyses en sous-groupe, puisque cela a été stratifié sur l'origine ethnique ? Hugues nous a dit petit, mais ça veut dire quoi, petit ? L'effet est minoré chez les Caucasiens, mais est-ce que c'est significatif ou pas ? Puisque cela a été stratifié, j'imagine qu'ils ont fait un test d'interaction.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, on n'a pas retrouvé de test d'interaction. Je vais partager les analyses en sous-groupe si j'y arrive.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Je pose la question à Sylvie, on aurait pu pooler les résultats si cela manquait de puissance puisque les deux protocoles sont les mêmes.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- En tout cas, on a déjà vu des analyses poolées aussi.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Donc ce n'est pas significatif, on est d'accord ?

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Là, il n'y a pas de test d'interaction. C'est encore mon deuxième bâton de maréchal. On ne peut pas interpréter ces résultats sans test d'interaction.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Même s'il y a une stratification ?

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- La stratification permet de s'assurer qu'il n'y a pas de biais de confusion. Pour savoir si l'hétérogénéité d'effets marqués visuellement par ces *forest plot* et ces intervalles de confiance entre sous-groupes est compatible avec le fait que cela vienne d'une même population, compatible avec des fluctuations d'échantillonnage ou s'il y a un signal qui nous dit qu'il y a une hétérogénéité d'effet, cela nécessite un test statistique qui n'a pas été fourni. On ne peut donc pas conclure.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Comme je l'ai souligné, il y a quand même un argument pour penser que cet effet est réel. Il y a une validation externe qui s'observe dans d'autres pathologies. D'autre part, il y a la cohérence puisqu'on retrouve les mêmes résultats entre ces deux études indépendantes et qu'on les retrouve sur les deux critères d'évaluation principaux que sont la survie globale et la survie sans progression dans les deux études. Ce sont des éléments qui peuvent renforcer cette...

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Je dis juste que ce n'est pas démontré statistiquement, c'est tout.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Certes.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Il y en a un qui passe 1, l'autre qui ne le passe pas dans le sous-groupe.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Autant je pense que pour ce qui est de cette différence en termes d'origine, l'effet est très probable, donc la transposabilité montre que le bénéfice est probablement moindre dans notre population, autant je pense qu'on ne peut pas tirer de conclusion formelle concernant les tumeurs de la jonction dont je vous ai parlé. À mon sens, même s'il y a de grosses interrogations et que sans doute les cliniciens et prescripteurs y seront attentifs, on ne peut pas en tenir compte dans notre évaluation. Je ne l'ai pas dit, mais je le dis maintenant.

M. le P^r COCHAT, Président.- Très bien. Catherine.

M^{me} le D^r SIMONIN, membre de la CT.- Merci. Je voudrais dire qu'on est dans un état métastatique non résécable, qu'il y a une survie globale, ce qui est rarement le cas. Certes, une tolérance difficile, je rejoins Sylvie là-dessus. Nous venons de faire une étude à la Ligue qui montre que 25 % des personnes atteintes de cancer savent qu'elles ont le droit d'arrêter

un traitement. C'est l'oncologue qui doit choisir et proposer ou pas ce médicament, mais en survie globale, deux mois et demi pour une espérance de vie de douze mois, en expliquant au patient ce qu'il va subir comme effets secondaires indésirables, c'est au patient de dire si oui ou non il veut ce traitement. Il ne faut pas sabrer ce traitement puisque le développement a été randomisé, il y a un PRO sur la qualité de vie, ce qui est rarement le cas. Ensuite, dans ces stades vraiment avancés de cancer, l'oncologue devrait proposer un traitement en expliquant le tout. Quand vous avez de jeunes enfants dans cette situation, deux mois et demi sur douze mois d'espérance de vie, c'est énorme. Voilà ce que je voulais dire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Dernière intervention d'Étienne. Patricia, je suis désolé, mais je ne pourrais pas te donner la parole.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Merci. Je voulais une précision sur le fait que le traitement s'administrait en continu jusqu'à progression, toutes les trois semaines. Ce n'est pas à une durée limitée, ce qui a une influence sur la façon d'interpréter les événements indésirables, notamment de nausées.

Une deuxième question sur le test. Est-ce que c'est fait de façon systématique ? Est-ce que c'est standardisé, c'est le même anticorps qui est utilisé pour vérifier s'il y a bien une présence de CDLN 18.2 sur la tumeur ? Est-ce que c'est fait partout ? Dans le cas d'une tumeur qui exprimerait à la fois PD-L1 et CDLN 18, comment vous faites pour choisir entre un inhibiteur de checkpoint et ce traitement ? Merci.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- C'est une question très importante. Effectivement, ce n'est pas encore fait en routine, mais il y a un test commercial disponible en France, donc c'est tout à fait faisable. C'est une technique d'immunohistochimie, donc ça va sans doute, avec le développement de ce produit, se répandre. C'est techniquement faisable actuellement. Après, il y a les questions des seuils, mais je pense que les seuils qui vont être retenus sont ceux de l'étude, 75 %, en sachant toujours l'imprécision en immunohistochimie qu'il peut y avoir. C'est faisable et ça va pouvoir se développer en routine prochainement.

Pour la question de choix quand les deux traitements immunothérapie ou ce médicament sont possibles sur les données de l'immunohistochimie, c'est-à-dire quand il y a une expression de PD-L1 et de la CDLN, c'est la grande interrogation. Il n'y a pas de comparaison. Je pense que les choix des cliniciens se font peut-être en fonction du profil d'effets secondaires, mais il n'y a pas d'arguments probants pour faire le choix. On peut se poser la question, comme on l'a vu récemment sur l'association des anti-HER-2 et des anti-PD-1/PD-L1, sur la possibilité d'associer les deux traitements. Là encore, il faudrait que des études démontrent un bénéfice supplémentaire, ce que l'on n'a pas.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le temps passe, je propose qu'on passe au vote sur les deux aspects droit commun et accès précoce. Le Bureau a bénéficié clairement de l'analyse fine des deux experts, ce qui fait qu'on était parti initialement sur un avis favorable pour l'accès précoce puis un SMR important et une ASMR IV. Je pense qu'on a peut-être été un peu optimiste. Personnellement, j'abaisserai volontiers l'ASMR, mais je resterai favorable à l'accès précoce, un SMR important et une ASMR V. On marche sur des œufs. Les interventions sont extrêmement importantes. Je vous laisse voter et on vote les deux en même temps, droit

commun, ISP, SMR et ASMR, puis accès précoce.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Pour rappel, dans le cadre du droit commun, on est dans l'ensemble du libellé de l'AMM, je vous remets la diapositive de vote. Et l'accès précoce, on est dans le périmètre restreint revendiqué par le laboratoire.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Il faut bien le prendre en compte dans le positionnement du laboratoire. On fait droit commun et accès précoce en même temps.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Excusez-moi, on vote versus chimiothérapie. Je rappelle qu'il y a un développement concomitant par rapport aux immunothérapies dans la stratégie.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Pour l'ASMR, c'est versus la chimiothérapie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Pour le droit commun, vous avez voté un SMR important à 14 voix, modéré à 5 voix. Pour l'ASMR, vous avez voté à 7 voix pour une ASMR V, 11 voix pour l'ASMR IV, 1 voix pour l'ASMR III, 19 voix contre l'ISP. Donc sans ISP, un SMR important et une ASMR IV.

Pour l'accès précoce, vous étiez 19 votants, 17 voix pour et 2 contre. C'est un avis favorable pour l'accès précoce.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci.

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