

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

tislélizumab

**TEVIMBRA 100 mg,**

solution à diluer pour perfusion

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 6 novembre 2024

- Carcinome épidermoïde de l'œsophage
- Adulte
- Secteur : Hôpital

**Synthèse de l'avis**

**Avis défavorable au remboursement dans l'indication « TEVIMBRA en monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage localement avancé non résecable ou métastatique, après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine »**

**Place dans la  
stratégie thé-  
rapeutique**

Prenant en compte d'une part :

- la supériorité du tislélizumab démontrée *versus* un protocole de chimiothérapie dont le choix était laissé à l'investigateur (docétaxel ou paclitaxel ou irinotécan) sur la survie globale (critère de jugement principal) dans une étude de phase III, randomisée, ouverte (RATIONALE-302) avec une différence ponctuelle d'estimation des médianes de 2,3 mois en faveur de tislélizumab ;

mais tenant compte d'autre part de :


- la stratégie thérapeutique en première ligne qui 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<sup>ère</sup> 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) ;

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– la faible représentativité des patients caucasiens dans la population de l'étude (80% de patients d'origine asiatique ont été inclus dans l'étude) ;</li> <li>– l'absence de conclusion formelle sur la qualité de vie (critère exploratoire et étude en ouvert) ;</li> </ul> <p>la <b>Commission de la Transparence considère que TEVIMBRA (tislélizumab), en monothérapie, n'a, en l'état actuel des données, pas de place dans la stratégie thérapeutique du carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) chez les patients adultes atteints d'un CEO localement avancé non résécable, ou métastatique, après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.</b></p>
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	Sans objet.
<b>Population cible</b>	Sans objet.
<b>Demande de données</b>	Sans objet.
<b>Recommandations particulières</b>	Sans objet.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>5</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>8</b>
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude RATIONALE-302	9
3.3 Profil de tolérance	13
3.3.1 Données de tolérance issues de l'étude RATIONALE-302	13
3.3.2 Données issues des PSUR	14
3.3.3 Données issues du RCP	14
3.3.4 Plan de gestion des risques	15
3.4 Données d'utilisation	15
3.5 Modification du parcours de soins	15
3.6 Programme d'études	15
<b>4. Discussion</b>	<b>16</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>17</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	17
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	18
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	19
5.5 Population cible	19
5.6 Demande de données	19
5.7 Autres recommandations de la Commission	19

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – Novembre 2024

# 1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	<p><b>Indication de l'AMM :</b> « TEVIMBRA en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage localement avancé non résecable ou métastatique, après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine ».</p> <p><b>Périmètre de l'indication concerné par la demande</b> « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome épidermoïde de l'œsophage localement avancé non résecable ou métastatique, <b>uniquement chez les patients ayant reçu un traitement par chimiothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne à base de sels de platine</b> ».</p> <p>Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'indication de l'AMM.</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>tislélizumab (L01FF09)</p> <p><b>TEVIMBRA 100 mg, solution à diluer pour perfusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 flacon en verre de 10 mL (CIP : 34009 551 016 2 8)</li> <li>– 2 (2 x 1) flacons en verre de 10 mL (CIP : 34009 551 016 3 5)</li> </ul>
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	BeiGene France
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 15/09/2023</p> <p>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</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</p>
Conditions et statuts	<p><b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Liste I</li> <li>– Médicament réservé à l'usage hospitalier</li> <li>– Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie</li> <li>– Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement</li> </ul>
Posologie dans l'indication évaluée	<p>« Le traitement par TEVIMBRA doit être initié et supervisé par des médecins expérimentés dans l'utilisation de traitements anticancéreux.</p> <p>Posologie</p> <p>La dose recommandée de TEVIMBRA est de 200 mg administrés par perfusion intraveineuse une fois toutes les 3 semaines.</p> <p>Les patients doivent être traités par TEVIMBRA jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.</p> <p>Des recommandations détaillées pour la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique sont décrites dans la rubrique 4.4. »</p> <p><b>Pour plus de précision, se référer au RCP.</b></p>
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal et conjugués anticorps médicament (anti-PD1).

<b>Information au niveau international</b>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 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.</li> <li>– Aux Etats-Unis, <b>la Food and Drug Administration (FDA) a octroyé une AMM, le 14/03/2024</b>, dans l'indication suivante :  <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></li> <li>– En Chine, une AMM a été octroyée le 08/04/2022.</li> </ul>
<b>Autres indications de l'AMM</b>	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.
<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	Sans objet
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 11 septembre 2024.</li> <li>• Date d'adoption : 25 septembre 2024.</li> <li>• Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 6 novembre 2024.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : non</li> <li>– Expertise externe : Non</li> </ul>

## 2. Environnement médical

### 2.1 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 ans<sup>1</sup>.

### **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 curative<sup>2</sup>.

Le CEO engage le pronostic vital des patients à court terme avec une survie à 5 ans de 14% en France<sup>1</sup>.

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<sup>3,4</sup>.

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'homme<sup>1</sup>.

En 2018, 3 224<sup>1</sup> 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.

## **2.2 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 incomplète<sup>5</sup>.

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

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

<sup>4</sup> 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

<sup>5</sup> 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).

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

→ en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement

Les recommandations du Thesaurus National de Cancérologie Digestive, mises à jour en 2023<sup>5</sup>, précisent les points suivants :

Compte tenu de son impact thérapeutique, la détermination du score CPS (*combined positive score*<sup>6</sup>) et du score TPS (*tumor proportion score*<sup>7</sup>) 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 :

- La combinaison **chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine et KEYTRUDA (pembrolizumab)** chez les patients avec un carcinome épidermoïde avec CPS PD-L1  $\geq 10$  (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<sup>8,9</sup> chez les patients avec un carcinome épidermoïde avec un TPS  $< 1\%$ .

→ en 2<sup>e</sup> 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 2023<sup>5</sup> :

**Il n'existe actuellement pas de traitement de 2<sup>e</sup> 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'ESMO<sup>10</sup> et américaines<sup>9</sup> respectivement mises à jour en 2022 et 2023, les traitements en 2<sup>e</sup> ligne et plus dépendent de l'état général du patient et du traitement reçu en première ligne. Le nivolumab en 2<sup>e</sup> ligne de traitement et plus, qui a obtenu un avis défavorable au remboursement par la HAS en 2021<sup>11</sup>, 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  $\geq 10$  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

<sup>6</sup> 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).

<sup>7</sup> 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).

<sup>8</sup> Guide ALD médecin, Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, Cancer de l'oesophage, HAS-INCa, septembre 2011

<sup>9</sup> NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and esophagogastric Junction Cancers. Version 2.2023.

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

avancé non résécable ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (2<sup>e</sup> ligne).

### → Traitements médicamenteux

D'après les recommandations nationales<sup>5</sup>, il n'existe pas de traitement de référence à ce stade de la prise en charge en 2<sup>e</sup> 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'oesophage (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)<sup>11</sup>.
- 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.

## 2.3 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.**

## 3. Synthèse des données

### 3.1 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<sup>e</sup> ligne de traitement chez les patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) localement avancé non résécable ou métastatique.

<sup>11</sup> HAS – Avis de la Commission de la Transparence de OPDIVO du 21 juillet 2021.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 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<sup>er</sup> 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<sup>e</sup> 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 CPS<sup>6</sup> PD-L1  $\geq$  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 randomisé<sup>12</sup> (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/m<sup>2</sup> à J1 de chaque cycle de 21 jours par voie IV ou 80 – 100 mg/m<sup>2</sup> toutes les semaines par voie IV selon la pratique clinique locale (posologie au Japon différente) ;
  - ou docétaxel : 75 mg/m<sup>2</sup> à J1 de chaque cycle de 21 jours par voie IV (posologie au Japon différente) ;

<sup>12</sup> 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...)

- ou irinotécan : 125 mg/m<sup>2</sup> 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* Etats-Unis/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
<b>Age (années)</b>			
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)
<b>Sexe, n (%)</b>			
Homme	217 (84,8)	215 (84,0)	432 (84,4)
<b>Score ECOG à l'inclusion, n (%)</b>			
0	66 (25,8)	60 (23,4)	126 (24,6)
1	190 (74,2)	196 (76,6)	386 (75,4)
<b>Localisation, n (%)</b>			
Asie	201 (78,5)	203 (79,3)	404 (78,9)
Europe / Amérique du Nord	55 (21,5)	53 (20,7)	108 (21,1)
<b>Statut PD-L1, n (%)</b>	<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)
<b>Patients présentant des métastases, n (%)</b>			
Oui	251 (98,0)	236 (92,2)	487 (95,1)
Non	5 (2,0)	20 (7,8)	25 (4,9)
<b>Antécédent de traitement systémique, n (%)</b>			
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)
<b>Antécédents de traitements néo-/adjuvants ou chimioradiothérapie définitive</b>			
Traitement néo-/adjuvant	51 (19,9)	32 (12,5)	83 (16,2)
Chimioradiothérapie définitive*	26 (10,2)	32 (12,5)	58 (11,3)

\*patients ayant reçu de la radio-chimiothérapie et ayant rechuté dans les 6 mois ; chez ces patients une analyse en sous-groupe exploratoire suggère un résultat non significatif avec un HR > 1 (source EPAR page 102)

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  $\geq 10$ . Tous les patients, à l'exception d'un dans chaque groupe, avaient reçu un traitement systémique antérieur (à base de sels 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 $\geq 10$ %

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  $\geq 10$  % (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  $\geq 10$  (évaluation centralisée – test VENTANAPD-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.**

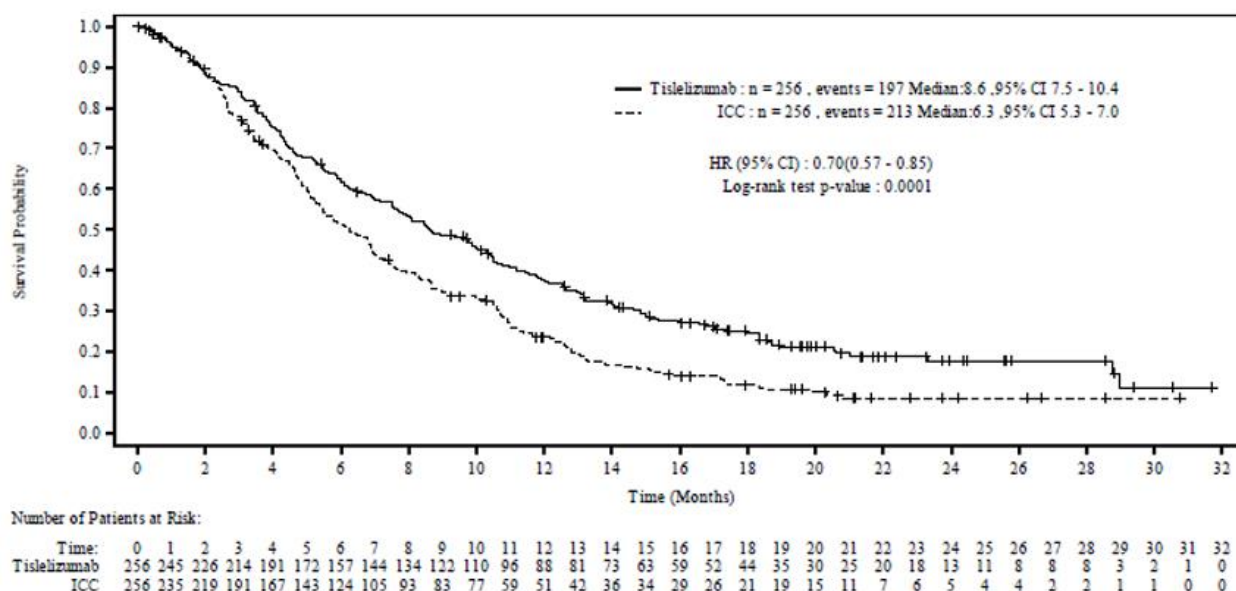


Figure 1 - Courbe de Kaplan-Meier - Analyse de la survie globale - 01/12/2020 (Etude RATIONALE-302)

Avec un suivi médian plus long, 20,21 mois (gel de base en date du 28/12/2022), le bénéfice de tislelizumab en survie globale semble être confirmé (HR=0,71 ; IC<sub>95%</sub> [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 ≥ 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<sub>stratifié</sub>=0,49 ; IC<sub>95%</sub> [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.

### 3.3 Profil de tolérance

#### 3.3.1 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 la 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)

Variabes	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 $\geq 3$ , 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%), l'augmentation des ASAT (14,5% *versus* 4,6%), la pyrexie (16,1% *versus* 14,2%), la pneumonie (14,9% *versus* 11,3%), l'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 tislélizumab (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  $\geq 3$  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 suite à une pneumopathie à médiation immunitaire de (grade 5).

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

### **3.3.2 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 PBRR (PBRR n°4) couvrant la période du 26 décembre 2022 au 25 décembre 2023.

Durant cette période couverte par ce PBRR, 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 PBRR 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.

### **3.3.3 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.

### 3.3.4 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	Evénement indésirable à médiation immunitaire
Risques importants potentiels	Toxicité de la reproduction et développement
Informations manquantes	Aucune

### 3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

### 3.5 Modification du parcours de soins

TEVIMBRA (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.

### 3.6 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
<b>Cancer de l'œsophage ou gastrique</b>		
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 versus le placebo + sels de platine et fluoropyrimidine 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
<b>Cancer du poumon</b>		
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	Date de début : 23/07/2018

	versus sels de platine-pemetrexed seul en première ligne de traitement chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules au stade IIIb ou IV.	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 versus 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 vs 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 résecable.	Date de début : 30/07/2018 Date de fin : 28/04/2023
RATIONALE 312 (NCT04005716)	Une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, associant les sels 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 versus 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
--------------------------------	---	---

## 4. Discussion

Au total, la demande de la demande d'inscription de TEVIMBRA (tislélizumab) **en 2<sup>e</sup> ligne** chez les patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) localement avancé non résecable 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 résecable 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<sub>95%</sub> : 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<sub>95%</sub> : 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 pivotal 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<sup>ère</sup> 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) ;
- L'inclusion d'une majorité de patients d'origine asiatique (environ 80%) ;
- L'exclusion à ce stade de la maladie des patients ayant un score ECOG  $\geq 2$  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.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Prenant en compte d'une part :

- la supériorité du tislélizumab démontrée *versus* un protocole de chimiothérapie dont le choix était laissé à l'investigateur (docétaxel ou paclitaxel ou irinotécan) sur la survie globale (critère de jugement principal) dans une étude de phase III, randomisée, ouverte (RATIONALE-302) avec une estimation ponctuelle de la différence absolue des médianes de 2,3 mois en faveur de tislélizumab;

Mais tenant compte d'autre part de :

- la stratégie thérapeutique en première ligne qui 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<sup>ère</sup> 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'absence de conclusion formelle sur la qualité de vie (critère exploratoire et étude en ouvert) ;

**La Commission de la Transparence considère que TEVIMBRA (tislélizumab), en monothérapie, n'a, en l'état actuel des données, pas de place dans la stratégie thérapeutique du carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) chez les patients adultes atteints d'un CEO localement avancé non résecable, ou métastatique, après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.**

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Sans objet.

## 5.3 Service Médical Rendu

- Le carcinome épidermoïde de l'œsophage est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi étant donné l'absence de données robustes chez les patients qui pourraient bénéficier du traitement à l'heure actuelle : patients ayant déjà reçu une immunothérapie en première ligne, et les patients CPS < 10 ou un TPS < 1%.
- TEVIMBRA (tislélizumab) en monothérapie, n'a pas de place, en l'état actuel des données, dans la stratégie thérapeutique actuelle.

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie qui engage le pronostic vital à court terme et de sa prévalence ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
  - d'un impact démontré sur la mortalité mais dans une population non transposable à celle traitée à l'heure actuelle en France ;
  - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ;
  - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins pour le patient ou son entourage ;

TEVIMBRA (tislélizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TEVIMBRA (tislélizumab) 100 mg, solution à diluer pour perfusion, est insuffisant dans l'indication de l'AMM pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de TEVIMBRA (tislélizumab) 100 mg, solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

## 5.5 Population cible

Sans objet.

## 5.6 Demande de données

Sans objet.

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

TEVIMBRA 100 mg, 6 novembre 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)