

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

tislélibumab

TEVIMBRA 100 mg,

solution à diluer pour perfusion

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 22 octobre 2025

- ➔ Cancer gastrique et cancer de l'œsophage
- ➔ Adulte
- ➔ Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans les indications de l'AMM à savoir :

« TEVIMBRA, en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (G/JOG) localement avancé, non résécable ou métastatique, HER-2-négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score TAP (*tumor area positivity* [positivité de la zone tumorale]) $\geq 5\%$ (voir rubrique 5.1 du RCP) »

« TEVIMBRA en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) non résécable, localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score TAP $\geq 5\%$ (voir rubrique 5.1 du RCP) ».

Place dans la stratégie thérapeutique	TEVIMBRA (tislélibumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est une option supplémentaire de traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique HER-2 négatif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score TAP ≥ 5 , et du carcinome épidermoïde de l'œsophage localement avancé non résécable ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score TAP ≥ 5 . L'absence de comparaison directe à KEYTRUDA (pembrolizumab) ou à OPDIVO (nivolumab) compte tenu de leur développement concomitant, et l'absence de données de comparaison indirecte robustes ne permettent pas de hiérarchiser ces médicaments dans la stratégie thérapeutique de l'indication d'intérêt.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Un progrès thérapeutique par rapport à la chimiothérapie.

➔ Adénocarcinome de l'estomac et de la JOG

Compte tenu :

- d'une supériorité démontrée, dans une étude comparative randomisée (RATIONALE 305), de TEVIMBRA plus chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule dans la population PD-L1 $\geq 5\%$ (population de l'AMM) en termes de survie globale ; un HR stratifié de 0,74 IC_{95%} : [0,59, 0,94], a été mis en évidence, avec une médiane de SG de 17,2 mois versus 12,6 mois dans le groupe chimiothérapie,
- d'une supériorité par rapport à la chimiothérapie seule dans la population ITT en termes de survie globale avec un HR stratifié de 0,80 IC_{95%} : [0,70, 0,92],
- d'une supériorité sur la survie sans progression (critère hiérarchisé) avec un HR stratifié de 0,67 [0,55, 0,83] dans la population ITT,
- des données exploratoires de la qualité de vie,
- du profil de tolérance marqué notamment par des effets indésirables à médiation immunitaire (principalement une dysthyroïdie),

la Commission considère TEVIMBRA (tislélizumab), en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, apporte une amélioration du service médical rendu (ASMR III) par rapport à la chimiothérapie seule, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (G/JOG) localement avancé, non résécable ou métastatique, HER-2-négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score TAP $\geq 5\%$.

➔ Carcinome épidermoïde de l'œsophage

Prenant en compte :

- une supériorité démontrée dans une étude de phase 3 comparative randomisée (RATIONALE 306), de TEVIMBRA plus chimiothérapie en termes de survie globale dans la population ITT avec un HR stratifié = 0,66 ; IC_{95%} : [0,54 ; 0,80] et une différence ponctuelle des médianes de 6,6 mois. Dans la sous population retenue par l'AMM (PD-L1 $\geq 5\%$; 55% de l'effectif de l'étude) et non pré-spécifiée au protocole, le HR stratifié a été de 0,62 IC_{95%} [0,49 ; 0,79] avec une médiane de survie globale de 19,1 mois dans le groupe tislélizumab versus 10,0 dans le groupe comparateur,
- une supériorité démontrée également en termes de survie sans progression (critère de jugement secondaire hiérarchisé) en ITT : HR=0,62 [0,52, 0,75]
- une absence de supériorité démontrée sur la qualité de vie,
- un profil de tolérance marqué notamment par des effets indésirables à médiation immunitaire (principalement une dysthyroïdie),

la Commission considère que TEVIMBRA (tislélizumab), en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la chimiothérapie seule, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) non résécable, localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score TAP $\geq 5\%$.

Population cible

La population cible totale (les deux indications) est estimée à environ 3 200 patients par an.

Demande de données

Sans objet.

**Recommanda-
tions particu-
lières**

Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.1.1 Description de la maladie, retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie	6
2.1.2 Épidémiologie	8
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.2.1 Adénocarcinome G/JOG : étude RATIONALE-305	12
3.2.2 CEO : étude RATIONALE-306	17
3.3 Profil de tolérance	23
3.3.1 Données issues des PSUR	24
3.3.2 Plan de gestion des risques	25
3.4 Données d'utilisation	25
3.5 Modification du parcours de soins	25
3.6 Programme d'études	25
4. Discussion	26
4.1 Adénocarcinome de l'estomac et de la JOG	26
4.2 Carcinome épidermoïde de l'œsophage	27
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	28
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	28
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	28
5.3 Service Médical Rendu	28
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	29
5.5 Population cible	30
5.6 Demande de données	31
5.7 Autres recommandations de la Commission	31

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Octobre 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extensions d'indications	
Indications concernées par l'évaluation	<p>Adénocarcinome G/JOG</p> <p>Indication de l'AMM : « TEVIMBRA, en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (G/JOG) localement avancé, non résécable ou métastatique, HER-2-négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score TAP (<i>tumor area positivity</i> [positivité de la zone tumorale]) $\geq 5\%$ (voir rubrique 5.1 du RCP) »</p>	<p>CEO</p> <p>Indication de l'AMM : « TEVIMBRA en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) non résécable, localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score TAP $\geq 5\%$ (voir rubrique 5.1 du RCP) ».</p> <p>Périmètre de l'indication concerné par la demande « en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine, dans le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un CEO non résécable, localement avancé ou métastatique unique-ment chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq 10\%$. »</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)	tislélizumab (L01FF09)	
Présentations concernées	<p>TEVIMBRA 100 mg, solution à diluer pour perfusion</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon en verre de 10 mL (CIP : 34009 551 016 2 8) – 2 (2 x 1) flacons en verre de 10 mL (CIP : 34009 551 016 3 5) 	
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)	
Laboratoire	BeOne Medicines France	
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 15/09/2023</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>en monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'un CEO, localement avancé non résécable ou métastatique, après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine. (SMR insuffisant, avis de la commission en date du 06/11/2024)</i> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 25/11/2024 : Adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (G/JOG) – 25/11/2024 : Carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) <p>Spécificités ou engagements dans le cadre de l'AMM : PGR version 3.0 du 29/10/2024, mesure additionnelle de réduction du risque : carte patient</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</p>	
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> – Liste I 	

	<ul style="list-style-type: none"> — Médicament réservé à l'usage hospitalier — Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie — Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Posologie dans l'indication évaluée	<p>« La dose recommandée de TEVIMBRA est de 200 mg administrés par perfusion intraveineuse une fois toutes les 3 semaines. Les patients doivent être traités par TEVIMBRA jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ».</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal et conjugués anticorps médicament (anti-PD1).
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> — En Europe : prise en charge en Allemagne et en Autriche. Evaluation en cours dans les autres pays. — Aux Etats-Unis, la FDA a octroyé une AMM le 27/12/2024, seulement dans l'adénocarcinome G/JOG avec une expression PD-L1 $\geq 1\%$ (<i>« in combination with platinum and fluoropyrimidine-based chemotherapy, for the first-line treatment of unresectable or metastatic HER2-negative gastric or gasto-esophageal junction adenocarcinoma (G/GEJ) in adults whose tumors express PD-L1 (≥ 1) »</i>) et une AMM le 04/03/2025 dans le cancer de l'œsophage en 1ère ligne de traitement.
Autres indications de l'AMM	TEVIMBRA (tislélizumab) est également indiqué dans le cancer bronchique non à petites cellules (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM). Cette indication n'a pas encore fait l'objet d'une évaluation par la Commission.
Rappel des évaluations précédentes	La Commission a rendu un avis défavorable au remboursement le 06/11/2024 dans l'indication « en monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage localement avancé non résécable ou métastatique, après une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine » ¹ .
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> — Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 8 octobre 2025. • Date d'adoption : 22 octobre 2025. — Contributions de parties prenantes : non — Expertise externe : non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

2.1.1 Description de la maladie, retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

➔ Cancer gastrique

Le cancer gastrique, et plus précisément le sous-type d'adénocarcinome – forme histologique majoritairement retrouvée - localement avancé et/ou métastatique (c'est-à-dire au stade IV) reste parmi les

¹ HAS. Avis de la commission relatif à la spécialité TEVIMBRA (tislélizumab). 06/11/2024.

tumeurs solides les plus mortelles. La survie à 5 ans pour un cancer gastrique diagnostiqué au stade avancé ou métastatique est de l'ordre de 6%, la survie globale (SG) médiane étant inférieure à un an².

→ Cancer de l'œsophage

Le cancer de l'œsophage est une tumeur résultant des cellules épithéliales qui tapissent l'œsophage. Il représente le 3^e cancer digestif en France (après le cancer colorectal et le cancer gastrique) avec une incidence de 5 499 nouveaux cas en 2023⁸.

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.

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 curative³. Le CEO engage le pronostic vital des patients à court terme avec une survie à 5 ans de 14% en France¹. A un stade de la maladie non résécable, avancée ou métastatique, la médiane de survie globale est de moins d'un an avec les chimiothérapies à base de sels de platine et de fluoropyrimidines^{4,5}. Il s'agit également d'une maladie invalidante, notamment par la dysphagie progressive (des formes solides puis liquides) et la dénutrition qu'elle entraîne.

Les **adénocarcinomes** se développent à partir des cellules glandulaires de la muqueuse, situées au niveau de la partie inférieure de l'œsophage. **Les tumeurs de la JOG** sont considérées selon leur localisation, soit comme des cancers de l'œsophage soit comme des cancers gastriques. Il existe trois types d'adénocarcinomes de la JOG selon la classification de Siewert⁶ :

- Type I : adénocarcinome de l'œsophage distal dont le centre de la tumeur est situé entre 1 et 5 cm au-dessus de la JOG ;
- Type II : vrai adénocarcinome du cardia dont le centre de la tumeur se situe entre 1 cm au-dessus et 2 cm en dessous de la JOG ;
- Type III : adénocarcinome de la région sous-cardiale dont le centre de la tumeur se situe 2 à 5 cm en dessous de la JOG.

Le plus souvent asymptomatiques aux stades précoces, ces tumeurs sont le plus souvent révélées tardivement. Lors des stades plus avancés, les symptômes restent peu spécifiques tels qu'une dysphagie, une perte de poids, une odynophagie, une dyspepsie, des douleurs thoraciques ou des signes de saignements gastro-intestinaux.

Il s'agit d'un cancer avec un pronostic vital engagé à court terme : la SG à 5 ans est de l'ordre de 19 %, tous stades confondus, en France⁷.

² EMA. EPAR – Assessment report – KEYTRUDA (pembrolizumab). Version du 20 juillet 2023.

³ 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. Oesophage Cancers épidermoïdes. Santé publique France, 2020.

⁴ Digkia A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives. World J Gastroenterol. 2016 Feb 28;22(8):2403-14

⁵ 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

⁶ Chevallay M. et al. Diagnostic et prise en charge du cancer de la jonction oesogastrique. Revue médicale suisse. Chirurgie N°567. 14 juin 2017

⁷ Cariou M. et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 – Oesophage. Publié en septembre 2020.

2.1.2 Épidémiologie

Le cancer gastrique est le 2^e cancer digestif en France après le cancer colorectal avec une incidence d'environ 6 515 nouveaux cas en 2023⁸.

La surexpression de la protéine HER2 concerne entre 10 à 23% des adénocarcinomes gastriques^{9,10}, donc environ 80% des cancers gastriques seraient HER2 négatif.

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'homme¹¹.

- En 2018, 3 224¹¹ 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) ;
- Les tumeurs de la JOG représentent un tiers de tous les nouveaux cas de cancer de l'œsophage et de l'estomac⁶. En 2018, le nombre de cas d'adénocarcinomes a été estimé à 2 074.

Selon les sources, la surexpression de la protéine HER2 (HER2 +) concerne entre 4 et 45 % des tumeurs de la JOG, mais est plus fréquemment retrouvée dans les adénocarcinomes (15-30 %) que dans les carcinomes épidermoïdes (5-13 %)¹². Les tumeurs HER2 négatif seraient donc de l'ordre de 55 à 95 %.

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.

Il est difficile de connaître la proportion de cancer de l'estomac, de l'œsophage et de la JOG surexprimant PD-L1, d'autant plus que cette surexpression peut être quantifiée selon des méthodes différentes (score CPS, score TAP par exemple).

2.2 Prise en charge actuelle

D'après le **Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) de 2023¹³ concernant la prise en charge du cancer de l'œsophage et de la JOG au stade métastatique** :

- En cas de statut HER2 négatif et score CPS < 5 : chimiothérapie seule (sels de platine + fluoropyrimidine)
- En cas de statut HER2 négatif et score CPS ≥ 5 : association d'une chimiothérapie à nivolumab (CPS ≥ 5) ou pembrolizumab (CPS ≥ 10) ;**
- En cas de statut HER2 positif : chimiothérapie + trastuzumab.

⁸ Lapôtre-Ledoux, et al. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire, 2023. 12-13: p. 188-204.

⁹ NCCN guidelines. Gastric Cancer. Version 4.2024. 12/08/2024.

¹⁰ Lordick, et al. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: Gastric cancer. Ann Oncol, 2022. 33(10): p. 1005-1020.

¹¹ 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.

¹² NCCN guidelines. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer. Version 4.2024. 30/07/2024.

¹³ Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Chapitre : 1 « Cancer de l'œsophage et de la jonction oeso-gastrique Version du 07/07/2023.

Plus récemment, la Commission a rendu un avis favorable à l'association pembrolizumab + trastuzumab + bichimiothérapie en 1^{ère} ligne des cancers de la JOG (et de l'estomac) HER2 positif et CPS ≥ 1 .

D'après le TNCD de 2025 concernant la prise en charge en 1^{ère} ligne des cancers de l'estomac¹⁴ :

- en cas de cancer localement avancé ou métastatique HER2 négatif, CPS < 1 :
 - une tri-chimiothérapie TFOX (oxaliplatine, 5-FU et docetaxel) est recommandée si le patient est éligible ;
 - si le patient n'est pas éligible à la tri-chimiothérapie : bi-chimiothérapie à base de cisplatine (ou oxaliplatine) et de 5-Fluorouracile (5-FU) ou de capécitabine ;
- **en cas de cancer localement avancé ou métastatique HER2 négatif, CPS ≥ 1 ou CPS ≥ 5 :** bichimiothérapie (sel de platine + fluoropyrimidine) associée au pembrolizumab (CPS ≥ 1) ou au nivolumab (CPS ≥ 5) ; avis favorables rendus par la Commission respectivement en 2024 (uniquement en cas de score CPS ≥ 10)¹⁵ et 2022¹⁶ ;
- en cas de cancer localement avancé ou métastatique HER2 positif : bichimiothérapie + trastuzumab + pembrolizumab (si CPS ≥ 1) [Avis de la Commission en 2024] ou bichimiothérapie + trastuzumab si CPS < 1.

Les recommandations européennes de l'ESMO ont été mises à jour (2025)¹⁷ et intègrent notamment les résultats de l'étude pivotale du tislélizumab en 1^{ère} ligne du traitement du CEO. Il est à noter que l'association nivolumab-ipilimumab est recommandé en 1^{ère} ligne de traitement des CEO, mais que l'association n'est pas prise en charge en France (indication non sollicitée pour le remboursement par le laboratoire¹⁸).

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation (c'est-à-dire dans l'AMM), à savoir le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JOG HER2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq 5\%$, ou d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage, localement avancé non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq 5\%$.

¹⁴ Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Chapitre 2 « Cancer de l'estomac ». Version du 12/05/2025

¹⁵ KEYRUDA (pembrolizumab) - Avis de la Commission de la Transparence du 14 février 2024 disponible sur [Haute Autorité de Santé - KEYTRUDA \(pembrolizumab\) - Adénocarcinome gastrique et de la jonction œsogastrique](#)

¹⁶ OPDIVO (nivolumab) – Avis de la commission de la Transparence du 23 mars 2022 disponible sur [Haute Autorité de Santé - KEYTRUDA \(pembrolizumab\) - Adénocarcinome gastrique et de la jonction œsogastrique](#)

¹⁷ ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the treatment of locally advanced oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinoma and metastatic squamous-cell carcinoma. ESMO Open . 2025 Feb 12.

¹⁸ HAS. Extension d'indication non sollicitée pour l'association OPDIVO-YERVOY. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - OPDIVO - YERVOY \(ipilimumab/nivolumab\) - Cancer de l'œsophage](#)

➔ Traitements médicamenteux

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Chimiothérapies				
FLUOROURACILE ARROW (fluorouracile)	Adénocarcinomes digestifs évolués. Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et œsophagiennes.	19/02/2003 Inscription	Important	ASMR V par rapport aux autres médicaments de comparaison.
ARROW GENERIQUES et autres génériques				
XELODA (capécitabine) ROCHE et génériques	XELODA est indiqué en première ligne, dans le traitement du cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine.	06/02/2008 Extension d'indication	Important	ASMR V par rapport au 5-FU.
CISPLATINE ACCORD (cisplatin) ACCORD HEALTHCARE et autres génériques	Tumeurs de l'œsophage.	17/12/2014 Inscription	Important	ASMR V par rapport au principe.
TAXOTERE (docétaxel) SANOFI-AVENTIS et génériques	TAXOTERE, en association avec le cisplatin et le 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.	29/11/2006 Extension d'indication	Important	ASMR IV par rapport à 5-FU + cisplatin.
Immunothérapie – Adénocarcinome gastrique et JOG				
KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD	En association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique , localement avancé non résécable ou métastatique, HER2 négatif , dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 .	14/02/2024 Extension d'indication	Important uniquement en cas de tumeur HER2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10	ASMR III par rapport à la chimiothérapie seule.
OPDIVO (nivolumab) BRISTOL-MYERS SQUIBB	En association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne de traitement, dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œsogastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 5 .	23/03/2022 Inscription	Important	ASMR III par rapport à la chimiothérapie seule.
Immunothérapie - CEO				
KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD	En association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage [...] HER-2 négatif , localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 .	15/12/2021 Extension d'indication	Important	ASMR III par rapport à la chimiothérapie seule.
OPDIVO (nivolumab) BRISTOL-MYERS SQUIBB	En association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou	12/10/2022 Extension d'indication	Important	ASMR III par rapport à la chimiothérapie seule

métastatique dont les **cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil ≥1%**.

Il est à noter que l'oxaliplatin n'a pas l'AMM spécifiquement dans le traitement des adénocarcinomes gastriques et de la JOG, mais est recommandé et utilisé en association en première ligne de traitement (protocoles TFOX et FOLFOX).

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement 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 (tislélibumab) repose sur deux études cliniques :

- **l'étude de phase III RATIONALE-305** (BGB-A317-305), multicentrique, de supériorité, randomisée, en double aveugle, contrôlée, ayant pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de tislélibumab associé à une chimiothérapie choisie par l'investigateur (CCI) par rapport à un placebo + CCI en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique ;
- **l'étude de phase III RATIONALE-306** (BGB-A317-306), multicentrique, de supériorité, randomisée, en double aveugle, contrôlée, ayant pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de tislélibumab associé à une chimiothérapie choisie par l'investigateur (CCI) par rapport à un placebo + CCI en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) localement avancé non résécable ou métastatique.

Le laboratoire a également déposé deux méta-analyses en réseau, réalisées à partir des deux études pivotales RATIONALE-305 et RATIONALE-306 visant à comparer l'efficacité du tislélibumab aux deux autres anticorps anti-PD1 déjà disponibles : nivolumab et pembrolizumab.

Elle contiennent les limites suivantes d'un réseau en étoile dans lequel les trois anti-PD1 sont comparés indirectement entre eux via un comparateur commun (chimiothérapie), il n'y a donc aucune comparaison directe entre anti-PD1 et l'ensemble de l'information apportée par le réseau sur les comparaisons entre les anti-PD1 ne provient que de comparaisons indirectes ; de plus, les comparaisons par paires issues de la méta-analyse en réseau sont non significatives, ce qui ne permet pas de garantir l'absence de différence entre l'efficacité de ces trois anti-PD1. Les résultats ne seront pas décrits.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Adénocarcinome G/JOG : étude RATIONALE-305

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, multicentrique, de supériorité, randomisée, en double-aveugle, contrôlée, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du tislélizumab associé à un protocole de chimiothérapie laissé au choix de l'investigateur (CCI) par rapport à un protocole de chimiothérapie seul, en termes de survie globale, chez les patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique en 1^{ère} ligne de traitement.

Les patients inclus devaient avoir une tumeur HER-2 négative, et le niveau d'expression PD-L1 devait être évaluable.

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) était ensuite réalisé.

L'étude a débuté le 13/12/2018 (1^{er} patient inclus) et le dernier patient a été inclus le 09/02/2021. L'analyse intermédiaire (correspondant à l'analyse principale pour le premier co-critère de jugement) a été réalisée en date du 08/10/2021, et l'analyse finale (correspondant à l'analyse principale du 2^{ème} co-critère de jugement principal) le 28/02/2023.

Plusieurs amendements au protocole ont été réalisés :

- ➔ Avant l'inclusion du premier patient (amendement réalisée le 20/08/2018) : augmentation du nombre de sujets nécessaires (passant de 640 à 720), modification des hypothèses statistiques
- ➔ En cours d'inclusion (amendement réalisé le 03/04/2020) :
 - la survie sans progression n'est plus un critère de jugement principal, mais un critère de jugement secondaire¹⁹,
 - la population analysée n'est plus seulement la population ITT, mais également celle des patients considérés comme PD-L1 positifs.
 - Augmentation de la taille de l'échantillon passant de 720 à 980 ;
 - Changements dans les hypothèses de HR pour la survie globale (0,70 à 0,75 dans la population PD-L1 +, et 0,75 à 0,80 dans la population ITT).

Traitements reçus

Un total de 997 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- **Groupe chimiothérapie au choix de l'investigateur [CCI] (n=496) :**
 - **Placebo** : administré à J1 de chaque cycle de 21 jours, par voie IV ;
ET
 - **Oxaliplatin** : 130 mg/m² à J1 de chaque cycle de 21 jours par voie IV pour les cycles 1 à 6. A partir du cycle 7 ce traitement est arrêté.
 - + **Capecitabine** : 1 000 mg/m² par voie orale, 2 fois par jour J1-J15 de chaque cycle de 21 jours
OU
 - **Cisplatin** : 80 mg/m² à J1 de chaque cycle de 21 jours par voie IV pour les cycles 1 à 6, puis arrêt

¹⁹ Suite à un avis donné par le CHMP en juin 2018. Cf. Assessment report du tislélizumab en date du 17/10/2024 dans l'indication de première ligne de l'adénocarcinome gastrique et de la jonction œsogastrique.

- **+ 5-FU** : 800 mg/m²/jour par voie IV du J1 au J5 de chaque cycle de 21 jours, pour les cycles 1 à 6, puis arrêt
- **Groupe tislélibumab [TIS] (n=501)** : tislélibumab 200 mg à J1 de chaque cycle de 21 jours par voie intraveineuse (IV) [posologie de l'AMM], associé à un des 2 protocoles de chimiothérapie cité ci-dessus, selon le choix de l'investigateur.

Il est à noter que 1 657 patients ont été initialement sélectionnés ; les raisons d'échec à la sélection étaient les suivantes majoritairement le non-respect des critères d'inclusion/d'exclusion (72,4%).

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : localisation (Chine vs Japon-Corée vs EU-Europe-autres), l'expression PD-L1 (positive vs négative), présence de métastases péritonéales (oui vs non), choix de la chimiothérapie par l'investigateur.

L'évaluation de l'expression PD-L1 a été réalisée selon le **score TAP** (*Tumor Area Positivity*) correspondant à la proportion de la surface tumorale totale (cellules tumorales et cellules immunitaires infiltrantes dans la zone tumorale) exprimant PD-L1. Ce score était initialement nommé TIC (*tumor and immune cell*).

A la date de l'analyse principale réalisée sur un gel de base au 08/10/2021, plus de 90% des patients avaient arrêté le traitement (459/498 dans le groupe expérimental et 470/494 dans le groupe placebo), du fait de la progression de la maladie dans respectivement 70 et 80% des cas (soit 316 et 378 patients).

Population de l'étude

Les principales caractéristiques des patients issus de la **population PD-L1 ≥ 5% (population de l'AMM et également pré-spécifiée pour l'analyse des critères de jugement, représentant environ 55% de la population ITT) et dans la population ITT** sont présentées dans le tableau ci-dessous.

A noter que plus de 90% des patients de cette population recevaient l'association oxaliplatin + capécitabine comme protocole de chimiothérapie, dans les deux groupes de traitement.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (population PD-L1 ≥ 5%) – Etude RATIONALE-305

	Population PD-L1≥ 5%		Population ITT	
	Groupe TIS tislélibumab N=274	Groupe contrôle CCI N=272	Groupe TIS tislélibumab N=501	Groupe contrôle CCI N=496
Age (années)				
Moyenne (écart-type)	59,8 (10,8)	61,1 (9,9)	58,8 (11,1)	59,7 (11,20)
Médiane (Min-Max)	61,0 (23-83)	62,0 (30-84)	60,0 (23-86)	61,0 (25-86)
Sexe, n (%)				
Homme	193 (70,4)	201 (73,9)	346 (69,1)	346 (69,8)
Localisation, n (%)				
Asie	202 (73,7)	201 (73,9)	376 (75,0)	372 (75,0)
Europe / Amérique du Nord	72 (26,3)	71 (26,1)	125 (25,0)	124 (25,0)
Temps depuis le diagnostic initial (mois)				
Médiane (Min-Max)	1,3 (0,3-442)	1,4 (0,3-190)	1,5 (0,3-442)	1,6 (0,2-190)
Stade de la maladie lors de la sélection, n (%)				
Maladie localement avancée	4 (1,5)	3 (1,1)	7 (1,4)	4 (0,8)
Maladie métastatique	270 (98,5)	268 (98,5)	494 (98,6)	490 (98,8)

	Population PD-L1 \geq 5%		Population ITT	
	Groupe TIS tislézumab N=274	Groupe contrôle CCI N=272	Groupe TIS tislézumab N=501	Groupe contrôle CCI N=496
Localisation de la tumeur primitive, n (%)				
Jonction œsogastrique	51 (18,6)	58 (21,3)	96 (19,2)	100 (20,2)
Estomac	223 (81,4)	214 (78,7)	405 (80,8)	395 (79,6)
Antécédents de traitements néo-/adjuvants ou radiothérapie ou chirurgie				
Traitements néo-/adjuvant	37 (13,5)	38 (14)		
Radiothérapie	5 (1,8)	2 (0,7)		
Chirurgie	68 (24,8)	70 (25,7)		

Critères de jugement

L'analyse des critères de jugement devait initialement être uniquement réalisée dans la population ITT. Un amendement au protocole en cours d'inclusion a introduit une **nouvelle population d'analyse**, dite « **PD-L1 positive** » définie comme les patients ayant une tumeur exprimant PD-L1 selon le score TAP (tumor and immune cell score) \geq 5 % selon le test VENTANA PD-L1.

Les co-critères de jugement principaux étaient la survie globale (SG) évaluée dans la population PD-L1 \geq 5% et dans la population ITT, définie comme le délai entre la date de randomisation jusqu'à la date du décès quelle que soit la cause.

Une analyse intermédiaire de la SG était planifiée après la survenue d'environ 70% du nombre total de décès prévus dans les populations PD-L1 \geq 5% et ITT, soit respectivement 269 et 538 événements, en utilisant la limite O'Brien-Fleming.

L'analyse finale de la SG devait avoir lieu après qu'environ 384 et 768 décès aient été observés dans les deux ensembles d'analyse, respectivement (estimé à 48 mois après la randomisation du premier patient).

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation) étaient les suivants :

1. la **survie sans progression (SSP) dans la population PD-L1 \geq 5%**, définie comme le temps entre la date de randomisation jusqu'à la 1ère date documentée de progression de la maladie évaluée par les investigateurs selon RECIST v1.1 ou jusqu'au décès, selon l'événement qui survenait en 1^{er} ;
2. le **taux de réponse objective (TRO) dans la population PD-L1 \geq 5%** défini comme la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète ou partielle évaluée par les investigateurs selon RECIST v1.1 ;
3. la survie sans progression (SSP) dans la population ITT ;
4. le taux de réponse objective (TRO) dans la population ITT.

Il était prévu au protocole que ces critères soient testés lors de l'analyse intermédiaire de la SG.

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

Résultats sur les co-critères de jugement principaux

A la date du 08/10/2021 (analyse intermédiaire), avec un suivi médian de 15,9 mois dans le groupe expérimental et de 16,8 mois dans le groupe contrôle, 291 décès ont été observés (130 dans le groupe TIS et 161 dans le groupe CCI). **L'ajout de tislélibumab à un protocole de chimiothérapie laissé au choix de l'investigateur entre oxaliplatin + capécitabine ou cisplatine + 5-FU a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie seule dans la population PD-L1 $\geq 5\%$ en termes de survie globale ; un HR stratifié de 0,74 IC_{95%} : [0,59, 0,94], p = 0,0056 (< 0,0092) a été mis en évidence, avec une médiane de SG de 17,2 mois dans le groupe TIS et de 12,6 mois dans le groupe CCI, soit une différence ponctuelle de 4,8 mois.**

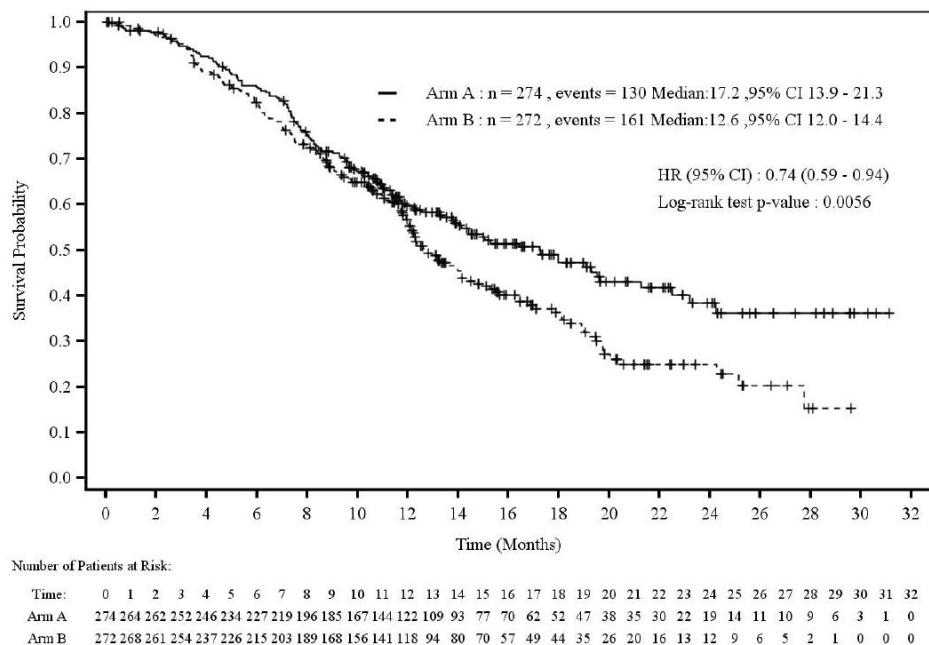


Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier - Analyse de la survie globale dans la sous-population PD-L1 $\geq 5\%$ – 08/10/2021 (Etude RATIONALE-305)

A cette même date, aucune supériorité n'a été démontré sur ce critère dans la population ITT.

A la date du 28/02/2023 (analyse finale), avec un suivi médian de 32,9 mois dans le groupe expérimental et de 32,5 mois dans le groupe contrôle, 776 décès ont été observés (370 dans le groupe TIS et 406 dans le groupe CCI). **L'ajout de tislélibumab à un protocole de chimiothérapie laissé au choix de l'investigateur entre oxaliplatin + capécitabine ou cisplatine + 5-FU a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie seule dans la population ITT en termes de survie globale ; un HR stratifié de 0,80 IC_{95%} : [0,70, 0,92], p = 0,0011 (< 0,0226) a été mis en évidence, avec une médiane de SG de 15,0 mois dans le groupe TIS et de 12,9 mois dans le groupe CCI, soit une différence ponctuelle de 3,1 mois.**

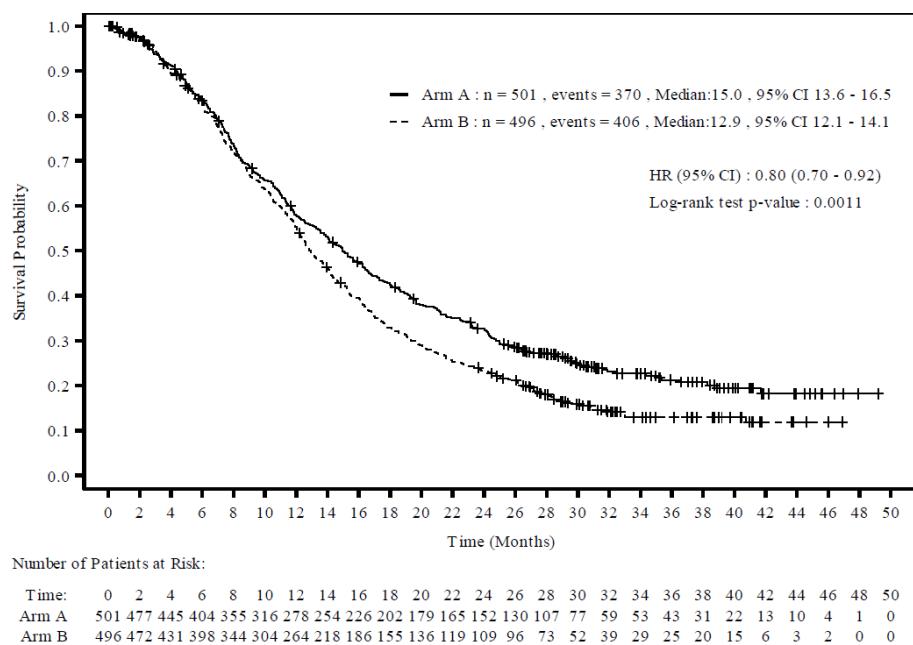


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier - Analyse de la survie globale dans la population ITT – 28/02/2023 (Etude RATIONALE-305)

A titre informatif, durant cette même analyse, les résultats de SG dans la sous-population PD-L1 $\geq 5\%$ semblent cohérents avec les résultats de l'analyse intermédiaire à savoir un HR stratifié de 0,71 [IC_{95%} : 0,58 ; 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 PD-L1 $\geq 5\%$ et la population ITT, ce qui a permis l'analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés :

	Analyse au 08/10/2021	
	Groupe TIS (n=274)	Groupe contrôle CCI (n=272)
1) SSP dans la population PD-L1 $\geq 5\%$		
N	274	272
Événements, n (%)	169 (61,7)	206 (75,7)
HR stratifié [IC95%]	0,67 [0,55, 0,83]	
p	< 0,0001 - Résultat significatif	
SSP médiane (mois)	7,2	5,9
2) TRO dans la population PD-L1 $\geq 5\%$		
n (%)	138 (50,4)	117 (43,0)
OR [IC95%]	1,36 [0,97; 1,92]	
p	0,0764 – Résultat non significatif, fin de la hiérarchie	

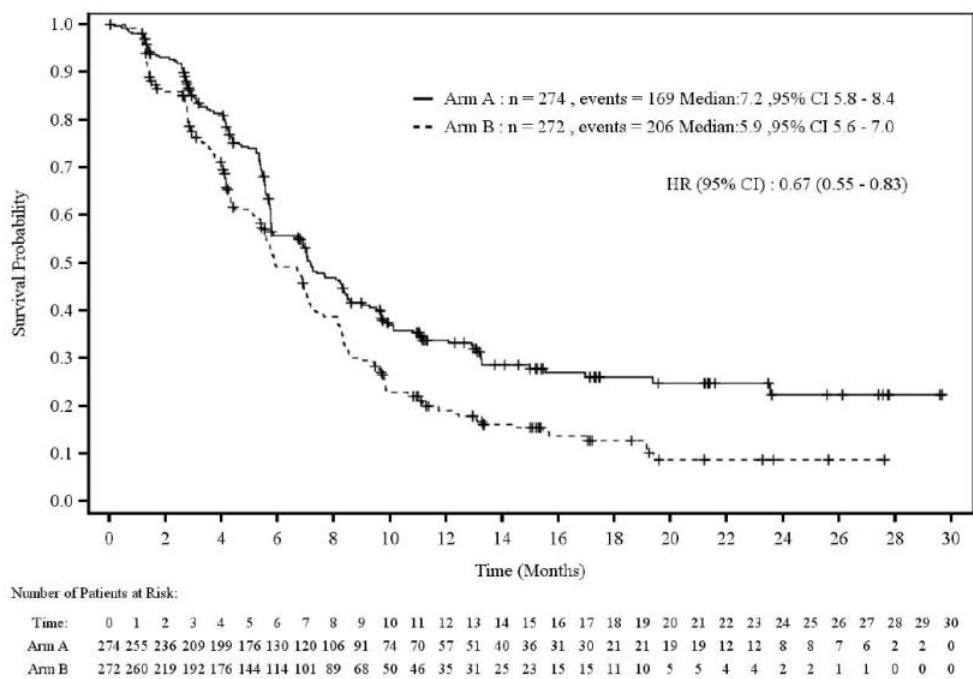


Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier - Analyse de la SSP dans la sous-population PD-L1 $\geq 5\%$ – 08/10/2021 (Etude RATIONALE-305)

Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le 2^{ème} critère de jugement secondaire hiérarchisé. De ce fait, la séquence hiérarchique s'arrête, et les résultats des critères suivants ne seront pas décrits.

Le laboratoire a également fourni des **tests d'interaction réalisés de façon post-hoc** afin de comparer l'effet du traitement selon l'origine ethnique des patients (population asiatique versus population caucasienne). Cette analyse a été réalisée sur les données de survie globale en date du 08/10/2021, dans la sous-population des PD-L1 $\geq 5\%$.

Le test suggère que l'effet du traitement ne semble pas être influencé par l'origine ethnique (caucasien ou asiatique) des patients : $p = 0,8168$.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée dans l'étude RATIONALE-305 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-STO22 (*EORTC Quality of Life Questionnaire-Gastric Cancer Module*) 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.

3.2.2 CEO : étude RATIONALE-306

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, multicentrique, de supériorité, randomisée, en double-aveugle, contrôlée, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du tislélibumab associé à un protocole de chimiothérapie laissé au choix de l'investigateur par rapport à un protocole de chimiothérapie seul, en termes

de survie globale, chez les patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO), localement avancé non résécable ou métastatique en 1^{ère} ligne de traitement.

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) était ensuite réalisé.

L'étude a débuté le 11/12/2018 (1er patient inclus) et le dernier patient a été inclus le 24/11/2020. L'analyse principale pour a été réalisée en date du 28/02/2022 et une analyse de suivi était prévue en date du 24/11/2023.

Plusieurs amendements au protocole ont été réalisés :

- Amendement réalisé le 25/05/2020 (en cours d'inclusion) : augmentation de la taille de l'échantillon de 480 à 622 patients
- Amendement réalisé le 30/04/2021 (5 mois après l'inclusion du dernier patient) :
 - la SSP, évaluée à l'aveugle par un comité indépendant, n'est plus un co-critère de jugement principal, mais un critère de jugement secondaire et sera évalué par l'investigateur ; la SG devient le seul critère de jugement principal ;
 - ajout de l'évaluation de la SSP dans la sous-population PD-L1 $\geq 10\%$ comme critère de jugement secondaire hiérarchisé ;
 - ajout de l'évaluation de la qualité de vie dans la séquence hiérarchique des critères secondaires.

Traitements reçus

Un total de 649 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- **Groupe chimiothérapie au choix de l'investigateur [CCI] (n=323) :**
 - Placebo : administré à J1 de chaque cycle de 21 jours, par voie IV ;
ET
 - **Cisplatine ou Oxaliplatine** : 60-80 mg/m² (cisplatine) ou 130mg/m² (oxaliplatine) à J1 de chaque cycle de 21 jours par voie IV
 - + **Capecitabine** : 1 000 mg/m² par voie orale, 2 fois par jour J1-J15 de chaque cycle de 21 jours
 - OU
 - **Cisplatine ou Oxaliplatine** : 60-80 mg/m² (cisplatine) ou 130mg/m² (oxaliplatine) à J1 de chaque cycle de 21 jours par voie IV
 - + **5-FU** : 750-800 mg/m²/jour par voie IV du J1 au J5 de chaque cycle de 21 jours
 - OU
 - **Cisplatine ou Oxaliplatine** : 60-80 mg/m² (cisplatine) ou 130mg/m² (oxaliplatine) à J1 ou J2 de chaque cycle de 21 jours par voie IV [la cisplatine peut être administré sur 3 jours]
 - + **Paclitaxel** : 175 mg/m² à J1 de chaque cycle de 21 jours par voie IV.
- **Groupe tislélibumab [TIS] (n=326) :** tislélibumab 200 mg à J1 de chaque cycle de 21 jours par voie intraveineuse (IV) [posologie de l'AMM], associé à un des 3 protocoles de chimiothérapie cité ci-dessus, selon le choix de l'investigateur.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : zone géographique (Asie [excluant le Japon] versus Japon vs EU-Europe-Australie), antécédent de thérapie définitive (oui/non), choix de la chimiothérapie par l'investigateur.

L'évaluation de l'expression PD-L1 a été réalisée selon le score TAP (*Tumor Area Positivity*) correspondant à la proportion de la surface tumorale totale (cellules tumorales et cellules immunitaires infiltrantes dans la zone tumorale) exprimant PD-L1. **La randomisation n'a pas été stratifiée selon le niveau d'expression de PD-L1.**

A la date de l'analyse principale réalisée sur un gel de base au 28/02/2022, plus de 90% des patients avaient arrêté le traitement (286/326 dans le groupe expérimental et 306/323 dans le groupe contrôle), du fait de la progression de la maladie dans respectivement 62 et 73% des cas (soit 177 et 223 patients).

Population de l'étude

Les principales caractéristiques des patients issus de la population ITT sont présentées dans le tableau ci-dessous.

A noter qu'une **deuxième population d'analyse, dite « PD-L1 ≥ 10% »**, a été ajoutée dans les analyses prévues au protocole (amendements). Cette population était constituée de 116 patients du groupe TIS (35,6%) et 107 patients du groupe contrôle (33,1%). **La reclassification de 35 patients considérés initialement comme ayant un statut « inconnu » concernant leur expression PD-L1 a été réalisée de façon post-hoc.**

Pour rappel, **l'AMM a été octroyée dans la sous-population exploratoire des patients exprimant PD-L1 ≥ 5%.**

	Patients du groupe TIS	Patients du groupe contrôle	Total
Statut PD-L1 ≥ 10% [population ajoutée dans la séquence d'analyses par amendement au protocole]	116 (35,6) 123 (37,7)*	107 (33,1) 113 (35)*	223 (34,4) 236 (36,4)*
Statut PD-L1 ≥ 5% [AMM] [#]	172 (52,8)	186 (57,6)	358 (55,1)
Statut inconnu	59 (18,1) 38 (11,7)*	48 (14,9) 34 (10,5)*	107 (16,5) 72 (11,1)*

* Nombre de patients actualisé, après la reclassification des 35 patients pour lesquels un statut inconnu était initialement renseigné.

Chiffres issus de l'EPAR

A noter qu'environ 45% des patients de chaque groupe recevaient une chimiothérapie à base de sel de platine + fluoropyrimidine (5-FU ou capécitabine) et qu'environ 55% des patients recevaient un protocole à base de sel de platine + paclitaxel.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (populations ITT) – Etude RATIONALE-306

	Population ITT		
	Groupe TIS Tislélibumab N=326	Groupe contrôle CCI N=323	Total N=649
Age (années)			
Moyenne (écart-type)	63,0 (7,79)	64,0 (8,27)	63,5 (8,04)
Médiane (Min-Max)	64,0 (26-84)	65,0 (40-84)	64,0 (26-84)
Sexe, n (%)			
Homme	282 (86,5)	281 (87,0)	563 (86,7)
Localisation, n (%)			
Asie	243 (74,5)	243 (75,2)	486 (74,9)
Reste du monde	83 (25,5)	80 (24,8)	163 (25,1)

	Population ITT		
	Groupe TIS Tislézumab N=326	Groupe contrôle CCI N=323	Total N=649
Temps depuis le diagnostic initial (mois)			
Médiane (Min-Max)	2,04 (0,1-156)	2,33 (0,2-124)	2,30 (0,1-156)
Stade de la maladie lors de la sélection, n (%)			
Maladie localement avancée	47 (14,4)	41 (12,7)	88 (13,6)
Maladie métastatique	279 (85,6)	282 (87,3)	561 (86,4)
Antécédents de traitements néo-/adjuvants ou radiothérapie ou chirurgie			
Traitements néoadjuvant	36 (11)	44 (13,6)	80 (12,3)
Traitements adjuvant	32 (9,8)	47 (14,6)	79 (12,2)
Radiothérapie définitive (avec ou sans chimiothérapie)	40 (12,3)	40 (12,4)	80 (12,3)
Chirurgie (avec ou sans traitement (néo)-adjuvant	107 (32,8)	107 (33,1)	214 (33,0)

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie globale (SG) 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.

Une analyse intermédiaire de la SG était planifiée après la survenue d'environ 81% du nombre total de décès prévus dans la population ITT, soit 423 décès. 269 et 538 événements, en utilisant la limite O'Brien-Fleming.

L'analyse finale de la SG devait avoir lieu après l'observation de 488 événements.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation) étaient les suivants :

- 1. la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur dans la population ITT**, dans définie comme le temps entre la date de randomisation jusqu'à la 1ère date documentée de progression de la maladie selon RECIST v1.1 ou jusqu'au décès, selon l'évènement qui survenait en 1er ;
- 2. le taux de réponse objective (TRO) dans la population ITT**, évalué par l'investigateur, défini comme la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète ou partielle évaluée par les investigateurs selon RECIST v1.1 ;
- 3. la SG évaluée dans la population PD-L1 $\geq 10\%$;**
- 4. la qualité de vie évaluée dans la population ITT**, au moyen des 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 du score EQ-5D-5L (*European Quality of Life 5-Dimension 5-Level Questionnaire*) ;
- 5. la durée de la réponse** définie comme le temps entre la 1ère détermination d'une réponse objective jusqu'à la 1ère date documentée de progression de la maladie évaluée par les investigateurs selon RECIST v1.1 ou jusqu'au décès, selon l'évènement qui survenait en premier.

Ces critères secondaires étaient analysés lors de l'analyse principale de la SG, que l'hypothèse nulle de cette dernière ait été rejetée lors de cette analyse ou de l'analyse finale.

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 28 février 2022 (analyse intermédiaire), avec un suivi médian de 23,9 mois dans le groupe expérimental et de 23,5 mois dans le groupe contrôle, 422 décès ont été observés dans la population ITT (196 [60,1%] dans le groupe TIS et 226 [70%] dans le groupe CCI).

L'ajout de tislézumab à un protocole de chimiothérapie laissé au choix de l'investigateur a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie seule dans la population ITT en termes de survie globale ; un HR stratifié de 0,66 ; IC_{95%} : [0,54 ; 0,80], p < 0,0001 (< 0,0144) a été mis en évidence, avec une médiane de SG de 17,2 mois dans le groupe TIS et de 10,6 mois dans le groupe CCI, soit une différence ponctuelle de 6,6 mois.

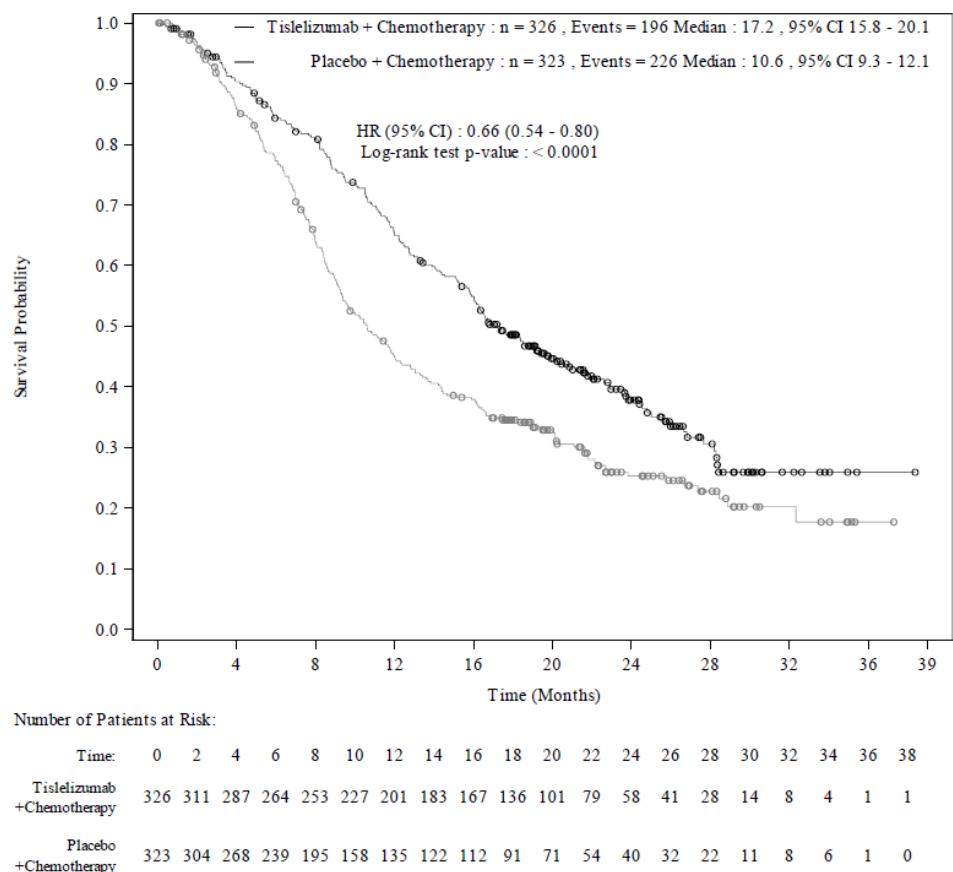


Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier - Analyse de la survie globale dans la population ITT – 28/02/2022 (Etude RATIONALE-306)

A titre informatif, dans la population retenue par l'AMM (PD-L1 \geq 5%), sur le critère principal de survie globale, il est mis en évidence un HR de 0,58 (IC_{95%} 0,44 ; 0,76).

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, au moment de l'analyse intermédiaire, ce qui a permis l'analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés :

Tableau 3 : Résultats concernant les critères de jugement de secondaires - Etude RATIONALE-306 - Analyse en date du 28/02/2022

Analyse au 28/02/2022		
1) SSP dans la population ITT	Groupe TIS (n=326)	Groupe contrôle CCI (n=326)
Événements, n (%)	220 (67,5)	254 (78,6)
HR stratifié [IC95%]	0,62 [0,52, 0,75]	
p	<0,0001 - Résultat significatif	
SSP médiane (mois)	7,3	5,6
2) TRO dans la population ITT	Groupe TIS (n=326)	Groupe contrôle CCI (n=326)
n (%)	207 (63,5)	137 (42,4)
OR stratifié [IC95%]	2,38 [1,73; 3,27]	
p	<0,0001 – Résultat significatif	
Meilleure réponse obtenue n (%)		
Réponse complète	15 (4,6)	8 (2,5)
Réponse partielle	192 (58,9)	129 (39,9)
Maladie stable	83 (25,5)	122 (37,8)
Maladie progressive	13 (4,0)	42 (13,0)
Non déterminé	23 (7,1)	22 (6,8)
3) SG évaluée dans la population PD-L1 ≥ 10% (avant reclassification post-hoc des 35 patients avec un statut « inconnu » concernant l'expression PD-L1)	Groupe TIS (n=116)	Groupe contrôle CCI (n=107)
Événements, n (%)	69 (59,5)	74 (69,2)
HR stratifié [IC95%]	0,62 [0,44, 0,87]	
p	0,0029 – Résultat significatif	
SG médiane (mois)	16,6	10,0

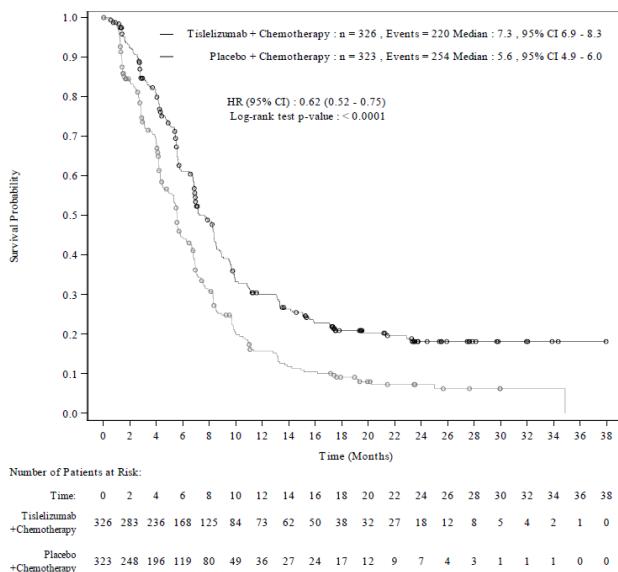


Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier - Analyse de la SSP dans la population ITT – 28/02/2022 (Etude RATIONALE-306)

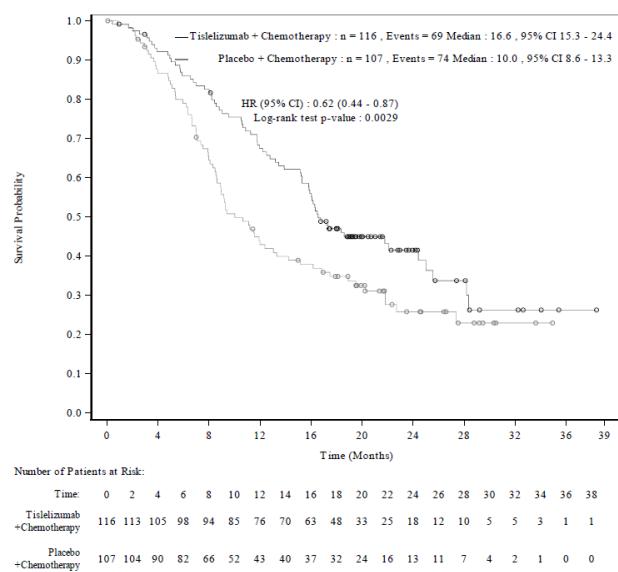


Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier - Analyse de la survie globale dans la population PD-L1 ≥ 10% – 28/02/2022 (Etude RATIONALE-306)

Le laboratoire a également fourni des tests d’interaction réalisés de façon post-hoc afin de comparer l’effet du traitement selon l’origine ethnique des patients (population asiatique versus population caucasienne). Cette analyse a été réalisée sur les données de survie globale en date du 28/02/2022, dans la sous-population des PD-L1 $\geq 10\%$.

Le test suggère que l’effet du traitement ne semble pas être influencé par l’origine ethnique (caucasien ou asiatique) des patients : $p = 0,4517$.

Une analyse de suivi a été réalisée en date du 24/11/2023, mais aucun CSR n’a été produit, seulement une publication d’article. Les résultats ne seront pas présentés, même à titre informatif.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée dans l’étude RATIONALE-306 à l’aide de 3 questionnaires : au moyen des 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 du score EQ-5D-5L (*European Quality of Life 5-Dimension 5-Level Questionnaire*). Il est à noter un bon niveau de complétude des données ($> 90\%$) et les résultats ne concluent pas à une supériorité entre les deux groupes comparés.

3.3 Profil de tolérance

D’après le RCP du produit, les données de sécurité du tislélizumab administré en association à une chimiothérapie sont issues des données chez 1 950 patients atteints de plusieurs types de tumeurs. Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) étaient la neutropénie (71,6 %), l’anémie (67,2 %), la thrombocytopénie (48,7 %), les nausées (43,3 %), la fatigue (40,8 %), la diminution de l’appétit (40,1 %), l’augmentation du taux d’alanine aminotransférase (30,6 %), l’augmentation du taux d’aspartate aminotransférase (30,3 %), les éruptions cutanées (21,4 %) et la diarrhée (20,3 %).

Événements indésirables (EI) dans les études RATIONALE-305 et RATIONALE-306

Le tableau ci-après synthétise les fréquences d'EI selon leur type, notifiés dans les deux études pivotales.

	Etude RATIONALE-305		Etude RATIONALE-306	
	Groupe TIS (N=498)	Groupe CCI (N=494)	Groupe TIS (N = 324)	Groupe CCI (N = 321)
Durée d'exposition (mois)				
Moyenne (écart-type)	9,7 (9,7)	8,3 (8,4)	8,8 (7,8)	6,6 (6,1)
Médiane (Min - Max)	5,9 (0,1 - 47,0)	5,7 (0,3 - 46,9)	6,4 (0,1- 38,3)	4,9 (0,6 - 34,9)
EI de grades ≥ 3 , n (%)	345 (69,3)	324 (65,6)	254 (78,4)	249 (77,6)
EI graves, n (%)	210 (42,2)	178 (36,0)	156 (48,1)	127 (39,6)
EI conduisant au décès, n (%)	47 (9,4)	42 (8,5)	17 (5,2)	17 (5,3)
EI jugé comme lié au traitement	11 (2,2)*	4 (0,8)*	6 (1,9)**	4 (1,2)**
EI jugés liés au traitement ayant conduit à l'arrêt d'au moins un traitement	114 (22,9)	67 (13,6)	103 (31,8)	72 (22,4)

* Dans le groupe TIS : 4 causes non précisées, 2 cas de sepsis, une colite, une perforation gastrique, une hémorragie gastro-intestinale, une détérioration de l'état général, une insuffisance rénale, un hématome sous-dural. Dans le groupe contrôle : 2 cas de pneumonie, une jaunisse et une « failure to thrive ».

** Dans le groupe TIS : un cas de déséquilibre électrolytique, deux cas d'hémorragie gastro-intestinale, une myocardite, une insuffisance respiratoire, une cause non précisée. Dans le groupe contrôle : causes non précisées.

EI immuno-médiés

Dans l'étude RATIONALE-305, 154 patients (30,9%) du groupe TIS ont rapporté au moins un EI à médiation immunitaire dont 38 patients (7,6%) un EI \geq grade 3 et 37 patients (7,4%) rapportant un EI grave. Les hypothyroïdies étaient les plus fréquentes (12 %).

Dans l'étude RATIONALE-306, 114 patients (35,2%) du groupe TIS ont rapporté au moins un EI à médiation immunitaire dont 29 patients (9,0%) un EI \geq grade 3 et 27 patients (8,3%) rapportant un EI grave. Les réactions cutanées et les hypothyroïdies étaient les plus fréquentes (de l'ordre de 12 % chacune).

3.3.1 Données issues des PSUR

Au cours de la période de référence du 26 décembre 2023 au 25 juin 2024, 5 signaux ont été clôturés pour le tislélizumab, dont 2 ont été confirmés (cystite à médiation immunitaire et hypophysite à médiation immunitaire) et 3 rejetés en tant que risques (*lymphohistiocytose hémophagocytaire, complications fatales de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, rejet d'une greffe d'organe autre que solide y compris greffe de cornée*).

Deux EI ont été intégrés dans le RCP en juillet 2024 : « syndrome de Stevens-Johnson (SJS) » et « nécrolyse épidermique toxique ».

3.3.2 Plan de gestion des risques

Le résumé des risques du PGR de TEVIMBRA (tislélibumab) (version 3.0 du 29/10/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

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

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

TEVIMMBRA (tislélibumab) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soins 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
Cancer du poumon		
RATIONALE 303 (NCT03358875)	Une étude de phase 3, en ouvert, multicentrique, randomisée visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de tislélibumab 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 tislélibumab associé aux sels de platine-pemetrexed 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 début : 23/07/2018 Date de fin : 26/04/2023
RATIONALE 307 (NCT03594747)	Une étude de phase 3, en ouvert, multicentrique, randomisée visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de tislélibumab 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 tislélibumab 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 résécable.	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 contre placebo, associant les seuls de platines + etoposide avec ou sans tislélibumab 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 tislélibumab 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

4.1 Adénocarcinome de l'estomac et de la JOG

Au total, la demande d'inscription de TEVIMBRA (tislélibumab) dans l'indication « en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (G/JOG) localement avancé, non résécable ou métastatique, HER-2-négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score TAP (*tumor area positivity* [positivité de la zone tumorale]) $\geq 5\%$ » repose sur une étude de phase III (RATIONALE-305), comparative en double-aveugle versus un protocole de chimiothérapie laissé au choix de l'investigateur qui a mis en évidence :

- **Une supériorité démontrée en termes de survie globale dans la population ITT**, et la population pré-spécifiée au protocole, représentant 55% environ de l'effectif et retenue pour l'AMM, à savoir les tumeurs exprimant PD-L1 $\geq 5\%$: $HR_{\text{stratifié}} = 0,74$ IC95% : [0,59, 0,94], $p = 0,0056$ ($< 0,0092$) dans la population AMM, et $HR_{\text{stratifié}} = 0,80$ IC95% : [0,70, 0,92], $p = 0,0011$ ($< 0,0226$), avec des différences de médianes respectivement de 4,8 mois et de 3,1 mois ;
- Une supériorité démontrée également en termes de survie sans progression (critère de jugement secondaire hiérarchisé) uniquement dans la population de l'AMM ; la séquence hiérarchique s'étant arrêtée avant l'analyse de ce même critère dans la population ITT ;
- Un test d'interaction réalisé de façon *post-hoc*, ne suggérant pas de différence d'efficacité du traitement entre la population caucasienne, et la population asiatique (75% de l'effectif de l'étude a été recruté en Asie).

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

- un amendement réalisé en cours d'inclusion des patients, mais notamment demandé après avis CHMP (changement des critères de jugement),
- la qualité de vie était un critère de jugement exploratoire et aucune conclusion ne peut être retenue sur ce critère,
- un profil de tolérance marqué notamment par des effets indésirables à médiation immunitaire (principalement une dysthyroïdie),
- l'impossibilité de positionner cet anticorps par rapport au nivolumab et au pembrolizumab du fait des faiblesses méthodologiques des comparaisons indirectes ne permettant pas de retenir les résultats.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de TEVIMBRA (tislélibumab) sur la morbi-mortalité. Aucun impact supplémentaire n'a été démontré sur la qualité de vie.

4.2 Carcinome épidermoïde de l'œsophage

Au total, la demande d'inscription de TEVIMBRA (tislélibumab) dans l'indication « en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) non résécable, localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score TAP $\geq 5\%$ » repose sur une étude de phase III (RATIONALE-306), comparative en double-aveugle versus protocole de chimiothérapie laissé au choix de l'investigateur qui a mis en évidence :

- **Une supériorité démontrée en terme de survie globale (seul critère de jugement principal après amendement au protocole en cours d'inclusion, à la demande de l'EMA) dans la population ITT : $HR_{stratifié} = 0,66$; IC95% : [0,54 ; 0,80], $p < 0,0001$ ($< 0,0144$) avec une différence ponctuelle des médianes de 6,6 mois.**
- A titre informatif, dans la sous-population retenue pour l'AMM ($PD-L1 \geq 5\%$; 55% de l'effectif de l'étude), un HR stratifié de 0,62 IC95% [0,49 ; 0,79] a été mis en évidence, avec une médiane de survie globale de 19,1 mois dans le groupe tislélibumab versus 10,0 dans le groupe contrôle soit une différence ponctuelle de 9,1 mois en faveur de l'ajout du tislélibumab à un protocole de chimiothérapie. Par ailleurs, dans le sous-groupe avec $PD-L1 \geq 10\%$ le HR sur ce critère a été de 0,62 (0,44 ; 0,87).
- Une supériorité démontrée également en termes de survie sans progression (critère de jugement secondaire hiérarchisé) en ITT : 0,62 [0,52, 0,75].
- Un test d'interaction réalisé de façon post-hoc, ne suggérant pas de différence d'efficacité du traitement entre la population caucasienne, et la population asiatique (75% de l'effectif de l'étude a été recruté en Asie).

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

- de nombreux amendements réalisés en cours d'étude ;
- la stratification selon l'expression PD-L1 n'était pas prévue et des reclassifications de patients dans les sous-groupes d'expression $\geq 5\%$ ou $\geq 10\%$ ont été réalisées de façon *post-hoc* ; l'interchangeabilité des patients n'est donc pas assurée ;
- la population retenue pour l'AMM (expression PD-L1 $\geq 5\%$ selon le score TAP) correspond à un sous-groupe exploratoire, non pré-spécifié au protocole ;
- la qualité de vie faisait partie des critères de jugement secondaires hiérarchisés ; les résultats ne montrent pas de supériorité entre les deux groupes ;
- un profil de tolérance marqué notamment par des effets indésirables à médiation immunitaire (principalement dysthyroïdies).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de TEVIMBRA (tislélibumab) sur la morbi-mortalité. Aucun impact supplémentaire n'a été démontré sur la qualité de vie.

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

TEVIMBRA (tislélibumab) en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est une option supplémentaire de traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique HER-2 négatif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score TAP ≥ 5 , et du carcinome épidermoïde de l'œsophage localement avancé non résécable ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score TAP ≥ 5 .

L'absence de comparaison directe à KEYTRUDA (pembrolizumab) ou à OPDIVO (nivolumab) compte tenu de leur développement concomitant, et l'absence de données de comparaison indirecte robustes ne permettent pas de hiérarchiser ces médicaments dans la stratégie thérapeutique de l'indication d'intérêt.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ L'adénocarcinome de l'estomac et de la jonction œsogastrique, ainsi que le carcinome épidermoïde de l'œsophage sont des maladies rares qui engagent le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans les deux indications.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de première intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1), au même titre qu'OPDIVO (nivolumab) et KEYTRUDA (pembrolizumab).

➔ 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 la réponse partielle au besoin identifié compte tenu de :
 - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité,
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

TEVIMBRA (tislélibumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans les deux indications évaluées.

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 important dans les deux extensions d'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable 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 les deux extensions d'indication AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

→ Adénocarcinome de l'estomac et de la JOG

Compte tenu :

- d'une supériorité démontrée dans une étude comparative randomisée (RATIONALE 305) de TEVIMBRA plus chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule dans la population PD-L1 \geq 5% (population de l'AMM) en termes de survie globale ; un HR stratifié de 0,74 IC_{95%} : [0,59, 0,94], a été mis en évidence, avec une médiane de SG de 17,2 mois versus 12,6 mois dans le groupe chimiothérapie,
- d'une supériorité par rapport à la chimiothérapie seule dans la population ITT en termes de survie globale avec un HR stratifié de 0,80 IC_{95%} : [0,70, 0,92],
- d'une supériorité sur la survie sans progression (critère hiérarchisé) avec un HR stratifié de 0,67 [0,55, 0,83] dans la population ITT,
- des données exploratoires de la qualité de vie,
- du profil de tolérance marqué par des effets indésirables à médiation immunitaire (principalement une dysthyroïdie),

La Commission de la transparence considère que TEVIMBRA (tislélizumab), en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la chimiothérapie seule, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique (G/JOG) localement avancé, non résécable ou métastatique, HER-2-négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score TAP \geq 5 %.

→ Carcinome épidermoïde de l'œsophage

Prenant en compte :

- une supériorité démontrée, dans une étude de phase 3 comparative randomisée (RATIONALE 306), de TEVIMBRA plus chimiothérapie en termes de survie globale dans la population ITT avec un de HR stratifié = 0,66 ; IC_{95%} : [0,54 ; 0,80] et une différence ponctuelle des médianes de 6,6 mois. Dans la sous population retenue par l'AMM (PD-L1 \geq 5 % ; 55% de l'effectif de l'étude) et non pré-spécifiée au protocole, le HR stratifié a été de 0,62 IC_{95%} [0,49 ; 0,79] avec une médiane de survie globale de 19,1 mois dans le groupe tislélizumab versus 10 (0,0 dans le groupe comparateur),
- une supériorité démontrée également en termes de survie sans progression (critère de jugement secondaire hiérarchisé) en ITT : HR=0,62 [0,52, 0,75],
- une absence de supériorité démontrée sur la qualité de vie (critère secondaire hiérarchisé),
- un profil de tolérance marqué notamment par des effets indésirables à médiation immunitaire (principalement une dysthyroïdie),

la Commission de la transparence considère que TEVIMBRA (tislélizumab), en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la chimiothérapie seule, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) non résécable, localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score TAP $\geq 5\%$.

5.5 Population cible

→ Adénocarcinome gastrique, et de la jonction œsogastrique

La population cible de TEVIMBRA (tislélizumab) correspond aux adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé non résécable ou métastatique, HER-2 négatif et dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq 5\%$ selon le score TAP.

Le cancer gastrique est le 2^e cancer digestif en France après le cancer colorectal avec une incidence d'environ 6 515 nouveaux cas en 2023⁸. La surexpression de la protéine HER2 concerne entre 10 à 23% des adénocarcinomes gastriques^{9,10} donc environ 80% des cancers gastriques seraient HER2 négatif. En l'absence de données publiées et sur la base de l'étude RATIONALE-305, il est estimé que 55% des patients ayant des tumeurs exprimant PD-L1 avec un score PD-L1 $\geq 5\%$.

Au moment du diagnostic, environ 30 % des patients sont d'emblée au stade métastatique. Parmi les 70 % restants, diagnostiqués à un stade localisé, 35 à 80 % vont présenter des récidives dont 90 % à distance (métastases)²⁰.

Parmi ces patients, selon l'analyse de la cohorte FREGAT²¹, 72 % reçoivent une première ligne de chimiothérapie.

La population cible dans cette indication est estimée à environ 2070 patients par an.

→ Carcinome épidermoïde de l'œsophage

La population cible de TEVIMBRA (tislélizumab) correspond aux adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage, localement avancé non résécable ou métastatique, et dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq 5\%$ selon le score TAP.

En 2018, 3 224¹¹ 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).

En l'absence de données épidémiologiques récentes en France, une estimation du nombre de patients atteints d'un cancer épidermoïde de l'œsophage localement avancés non résécables ou métastatiques a été faite à partir de plusieurs sources bibliographiques reprises dans l'avis de la Commission relatif à OPDIVO²² ; ainsi, ce nombre est estimé à 2 152 patients par an.

Il a été estimé que 95% des patients souffrant d'un cancer de l'œsophage épidermoïde métastatique reçoivent une chimiothérapie en 1^{ère} ligne de traitement, soit 2 044 patients²².

En l'absence de données publiées et sur la base de l'étude RATIONALE-306, il est estimé que 55% des patients ayant des tumeurs exprimant PD-L1 avec un score PD-L1 $\geq 5\%$.

²⁰ Faycal, et al. Epidemiology and long term survival of gastric carcinoma in the French district of Finistère between 1984 and 1995. Gastroentérologie Clin Biol, 2005. 29(1): p. 23-32.

²¹ Base de Données Nationale des Cancers Oeso-gastriques FREGAT : Characteristics, management and survival of patients with unresectable/locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma included in the FREGAT database. CHU de Lille, 2023.

²² HAS. Avis relatif à la spécialité OPDIVO (nivolumab). 12/10/2022.

La population cible dans cette indication est estimée à environ 1 125 patients par an.

La population cible totale, pour les deux indications évaluées, peut donc être estimée à environ 3 200 patients par an.

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.