



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 octobre 2019

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. KEYTRUDA – Audition

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Madame Simonin ne peut pas participer à l'audition.

(Les représentants de MSD France entrent en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour et merci de nous avoir rejoints pour que l'on puisse parler à nouveau de KEYTRUDA. Il va y avoir une présentation brève de [REDACTED] et nous vous cedons la parole.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous recevez le laboratoire MSD pour une audition dans le cadre de la demande d'inscription des spécialités KEYTRUDA, dans une extension d'indication : « KEYTRUDA en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique épidermoïde. »

Vous aviez examiné ce dossier le 26 juin et octroyé un AMR important dans l'indication de l'AMM. De même, vous aviez considéré que KEYTRUDA en association aux chimiothérapies concernées apportait une ASMR IV par rapport à cette même association (carboplatine/paclitaxel ou carboplatine/nab-paclitaxel) compte tenu des points suivants : de la démonstration de la supériorité de l'association par rapport à cette même chimiothérapie administrée seule en termes de survie sans progression et de survie globale (co-critères de jugement principaux) lors d'une analyse intermédiaire prévue au protocole ; du gain en survie globale important (+ 4,6 mois) observé lors d'une analyse intermédiaire à l'issue d'un suivi médian de 8,3 mois dans le groupe pembrolizumab et 7,4 mois dans le groupe placebo ; de la transposabilité limitée des données de l'étude KEYNOTE 047 à la population française compte tenu du fait que 40 % de patients de l'étude avaient reçu l'association nab-paclitaxel + carboplatine non citée par les recommandations nationales ; et de l'absence de donnée robuste de qualité de vie.

La Commission a considéré que KEYTRUDA n'était pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Concernant la place dans la stratégie thérapeutique, vous aviez considéré que KEYTRUDA en association à la chimiothérapie concernée était un traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique épidermoïde.

Vous avez regretté l'absence de données robustes permettant de comparer le pembrolizumab en monothérapie et l'association pembrolizumab + chimiothérapie concernée chez les patients dont les tumeurs expriment PDL1 avec un score de proportion tumorale supérieure à 50 %. Vous avez considéré que le choix entre ces deux traitements pour ces patients devait être guidé par le profil de tolérance plus favorable de la monothérapie par rapport à celle de l'association pembrolizumab + chimiothérapie, l'évolutivité de la maladie ainsi que l'âge du patient. En effet,

nous est précisé que chez les patients âgés de plus de 75 ans, conformément au RCP de KEYTRUDA et aux données exploratoires suggérant une toxicité aggravée, le traitement par pembrolizumab + chimiothérapie devait être utilisé avec prudence, en considérant attentivement et au cas par cas le rapport bénéfice/risque potentiel.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Vous avez la parole.

M^{me} BOYAVAL (MSD France).- Bonjour M. le Président, Madame la vice-Présidente, Messieurs et mesdames les membres de la commission de transparence. Je suis Gwendoline Boyaval, je m'occupe de l'accès au marché de MSD France. Merci du temps accordé pour cette audition.

L'objectif aujourd'hui de parler de l'extension d'indication de KEYTRUDA dans le cancer bronchique de type épidermoïde. Aujourd'hui, nous avons eu un ASMR IV. Si nous venons aujourd'hui, c'est que si cet ASMR IV est maintenu, comme cela été discuté dans la commission du mois de juin 2019, les patients n'auraient pas accès à cette indication en France puisque cela ne permettrait pas l'inscription sur la liste en sus.

C'est pourquoi nous venons pour apporter tout l'éclairage à la Commission, toutes les informations dont nous disposons pour revenir sur les critères qui constituent l'ASMR, à savoir la qualité de démonstration, la quantité d'effet et la pertinence clinique de l'effet qui a été observé.

Je suis accompagnée par le Professeur Denis Moro-Sibilot, qui va revenir sur le besoin médical dans cette pathologie particulière (ce statut épidermoïde du cancer bronchique), sur la méthodologie de l'essai et sur la pertinence clinique de l'effet observé.

M. LE PRÉSIDENT.- Je me permets de vous interrompre. La liste en sus ne nous revient pas. C'est une préoccupation. Mais nous n'évaluons pas les médicaments en fonction de leur inscription possible ou pas sur la liste en sus. C'est une évaluation médico-scientifique.

M^{me} BOYAVAL (MSD France).- Le point était discuté en commission. Nous allons revenir sur la doctrine de la transparence sur les critères pour situer l'évaluation de l'ASMR.

M. LE PRÉSIDENT.- Le problème de la liste en sus n'est pas dans la doctrine.

M^{me} BOYAVAL (MSD France).- Nous nous sommes accrochés à la doctrine qui a été publiée pour justifier que, selon nous, cela mérite un autre niveau d'ASMR.

M. LE PRÉSIDENT.- Là, vous avez raison.

M^{me} BOYAVAL (MSD France).- Je connais votre position et nous allons axer sur la doctrine.

M. le P^r MORO-SIBILOT, pour MSD France.- Bonjour.

Je vais passer sur les liens d'intérêt. Vous ne me connaissez pas. Je suis le Professeur Denis Moro-Sibilot, PU-PH de pneumologie au CHU de Grenoble. J'ai une expérience du cancer

bronchique très longue. Je travaille exclusivement sur les cancers bronchiques depuis environ 25 ans. J'ai une très forte activité de recherche clinique. C'est une grande partie de mon activité au quotidien. J'ai présidé l'intergroupe francophone de cancérologie thoracique jusqu'en 2017 et, dans ce cadre, j'ai contracté de nombreux liens d'intérêt qui sont affichés sur la diapositive.

Revenons à l'essentiel du sujet : le cancer bronchique de type épidermoïde. C'est actuellement le deuxième cancer du poumon en termes de fréquence (selon les séries, 15 à 25 % des cancers bronchiques). Ce cancer n'a pas de cible moléculaire. Il y a des anomalies moléculaires nombreuses, mais aucune n'est ciblable. Cela fait qu'aujourd'hui, c'est un cancer qui n'a pas bénéficié de la révolution des thérapeutiques ciblées. En pratique courante, les recommandations sont de ne pas rechercher de marqueur moléculaire dans ce type histologique. Nous traitons sur la base de l'histologie seule. C'est déjà un peu le parent pauvre dans les cancers bronchiques.

La médiane de survie est inférieure à un an, de l'ordre de 10 mois, et nous reposons l'essentiel de nos traitements sur des standards thérapeutiques qui n'ont pas évolué depuis deux décennies.

Il y a eu une amélioration du fait de l'introduction de l'immunothérapie. Cette immunothérapie concerne un minimum de patients en première ligne, c'est-à-dire les forts expresseurs du PDL1 en bon état général. On considère que cela fait environ 10 à 15 % de l'ensemble des traitements de première ligne. Donc, la majorité reste traitée par de la chimiothérapie.

L'immunothérapie est disponible en deuxième ligne : le pembrolizumab depuis 2017, le nivolumab depuis 2015. Cette immunothérapie est proposée aux patients en bon état général, mais il faut remarquer qu'il y a une forte attrition entre la première et la deuxième ligne et que l'on perd environ un patient sur deux. Entre 40 et 50 % des patients sont accessibles à l'immunothérapie. Manifestement, elle ne peut pas bénéficier à tous.

Alors, quelle est la force et la robustesse de l'étude KEYNOTE 416 ? J'ai été investigateur dans cette étude. On peut souligner un certain nombre de points importants. C'est une étude randomisée, en double aveugle, contre placebo, multicentrique. La France a largement participé, puisque 10 centres ont participé et ont inclus environ 10 % des patients de cette étude.

C'est une étude qui utilise comme bras comparateur une chimiothérapie à base de taxane, avec deux modalités possibles, le nab-paclitaxel et le carboplatine ou le paclitaxel et le carboplatine. Ce choix qui a amené questionnement de votre part avait un rationnel scientifique au départ. Quand on prescrit paclitaxel et carboplatine, il y a nécessité d'utiliser une corticothérapie. Nous nous sommes posé la question, pour cette étude et pour d'autres, des conséquences que cette corticothérapie pouvait avoir sur l'efficacité de l'immunothérapie. C'est pourquoi à l'époque le nab-paclitaxel représentait une option pouvant être intéressante. Cette option permettait de se passer des corticoïdes. Donc, il y a eu le choix de faire deux groupes, un avec le paclitaxel et un autre avec le nab-paclitaxel.

Pour limiter l'impact de ces deux modalités, il y a une stratification qui contribue à la robustesse de l'analyse. Cette stratification est sur le type de taxane utilisé.

Pour la suite de cette étude, il y avait donc plusieurs analyses intermédiaires. Une première analyse intermédiaire était sur la réponse objective. Cette réponse objective était confirmée par un comité de relecture indépendant. La deuxième analyse intermédiaire avait évalué la survie globale et la survie sans progression, et une troisième analyse était prévue. Elle pouvait évaluer la survie globale. En fait, sur le plan statistique, il y a eu un contrôle à chaque étape du risque alpha avec les procédures hiérarchisées qui permettent de recycler le risque alpha d'une étape à l'autre. Si nous regardons le résultat de cette étude, chaque étape a été positive, permettant d'arrêter l'analyse à partir de la deuxième analyse intermédiaire.

Alors, voilà le résultat en termes d'objectif principal. Sur la deuxième analyse intermédiaire, il y a un gain de 4,6 mois en survie globale avec une survie qui passe de 11,3 mois pour le bras contrôle à 15,9 mois pour l'association de traitement. C'est un gain qui est important dans ce type histologique, surtout si on considère qu'il s'agit d'une population de patients non sélectionnés sur un biomarqueur. Donc, c'est un gain assez considérable pour ce type histologique. C'est vraiment quelque chose que nous pouvons considérer comme étant pour nous une avancée importante.

Il faut noter que le bras contrôle va particulièrement bien, parce qu'un certain nombre de patients (40 ou 43 %) bénéficient de l'immunothérapie en seconde ligne. Cela amène une amélioration de la survie. Ce bras contrôle correspond à ce que nous observons avec les patients que nous avons aujourd'hui, chimiothérapie en premier et immunothérapie en deuxième.

Si nous comparons le bras expérimental d'association avec le bras contrôle correspondant aux patients d'aujourd'hui, il y a un bénéfice qui nous semble significatif.

Au-delà de la survie globale, un certain nombre de paramètres sont aussi améliorés. Le taux de réponse objective a été amélioré dès l'analyse initiale (la première analyse intermédiaire), avec amélioration de la réponse objective, confirmée au niveau de la deuxième analyse intermédiaire. C'est assez important dans ce type histologique. Je vous rappelle que les épidermoïdes sont des tumeurs proximales avec beaucoup de symptômes : toux, dyspnée par compression bronchique, des compressions médiastinales. Le fait d'avoir une réponse aura un impact assez rapide sur les symptômes que présentent les patients. C'est quelque chose qui nous semble assez important et qui diffère un peu des mono-immunothérapies où l'effet est beaucoup plus lent et on met plus de temps à voir une amélioration des symptômes.

Cette amélioration du taux de réponse se traduit au niveau de la survie sans progression, améliorée avec l'absence de courbes qui se croisent comme on observe avec les mono-immunothérapies.

Vous avez posé à juste titre la question du nab-paclitaxel et de son applicabilité en France puisque ce produit n'est pas remboursé en France, à la demande du laboratoire qui le produit

qui ne l'a pas souhaité alors qu'il est disponible dans d'autres pathologies, notamment le cancer du sein.

La planification de ce produit en fonction du taxane permet de lever les inquiétudes et les questions qui se posaient. En effet, le bénéfice est comparable, quels que soient le taxane utilisé et le critère de jugement étudié. Le taux de réponse, c'est identique. La survie globale, c'est identique. La survie sans progression, c'est identique.

Au total, nous répondons à peu près aux questions de robustesse et de l'intérêt de cette association dans ce type de tumeur. Dans notre pratique, c'est quelque chose d'important et que nous attendons. Franchement, la question des associations thérapeutiques se pose et c'est vraiment un traitement que nous attendons à la fois pour les épidermoïdes et aussi pour les non-épidermoïdes. Celui-ci est une très bonne option pour les épidermoïdes.

Vous avez posé en préambule la question des mono-immunothérapies. Je ne l'aborde pas dans cette présentation qui concerne le protocole à l'étude. Mais nous pourrions dans le temps des questions poser des questions sur notre ressenti par rapport aux immunothérapies et aux associations, puisque le choix peut se faire sur la base de paramètres.

M^{me} BOYAVAL (MSD France). - Pour conclure, selon nous, quand on s'appuie sur doctrine de la Commission de la Transparence, on a une étude qui, d'un point de vue méthodologique, est robuste. C'est une étude de supériorité avec trois critères d'efficacité : le taux de réponse, la survie globale et la survie sans progression. C'est une étude en double aveugle, randomisée, stratifiée selon le taxane. On a un comparateur cliniquement pertinent comme expliqué par le Professeur Moro-Sibilot ; et surtout un plan d'analyse statistique qui permet un contrôle du risque alpha, avec une première analyse intermédiaire qui a conclu à la significativité du taux de réponse, une deuxième analyse qui a permis de conclure sur la survie globale et la survie sans progression, et qui est donc considérée comme l'analyse finale. Le plan d'analyse statistique est robuste pour conclure sur ces trois critères d'efficacité.

Deuxièmement, nous avons une quantité d'effet importante pour ce cancer épidermoïde et qui est cliniquement pertinente. Aujourd'hui, nous avons un gain de 4,6 mois de survie. La survie médiane est de 10 à 11 mois. 4,6 mois de plus par rapport à des patients qui ne vivent que 10 à 11 mois, c'est très important. En plus, le bras comparateur est vraiment le reflet de la vie réelle, puisque les patients en échec de chimiothérapie recevaient de l'immunothérapie en deuxième ligne. Cela reflète vraiment la pratique d'aujourd'hui.

Aujourd'hui, quand nous nous appuyons sur les critères de la doctrine qui sont publiés, nous considérons que l'indication mériterait un ASMR III au vu de la méthodologie et de la quantité d'effet dans un contexte de besoin médical partiellement couvert du fait de la sévérité de ce cancer.

Merci pour votre attention. Nous restons à votre disposition pour toute question.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci de votre exposé. J'ai été intéressée par la diapositive sur la rapidité de l'efficacité clinique pour les patients qui ont des tumeurs proximales. En avez-vous profité pour regarder la qualité de vie ? C'est sur la diapositive sur le taux de réponse objective.

M. le P^r MORO-SIBILOT, pour MSD France.- Il y avait plusieurs critères de qualité de vie. Il y en a un dans l'échelle QLQ-C30 (celle des cancers bronchiques) où il y a une amélioration du groupe combo par rapport au groupe chimiothérapie seule. Cela est clair.

Sur les échelles de symptômes, trois symptômes étaient étudiés, la toux, la dyspnée et la douleur, et il y a aussi une amélioration sur ces symptômes.

Clairement, il y a un impact. Cet impact est assez logique, puisqu'il est en rapport avec la réponse.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai vu avec intérêt que le nab-paclitaxel et le paclitaxel ont le même effet, c'est-à-dire que la corticothérapie qui est donnée en péri-administration du TAXOL n'a pas d'influence sur l'efficacité du traitement. C'est intéressant.

Sinon, j'ai l'impression qu'il y a une discordance sur le point que nous discutons. En fait, nous ne discutons pas du tout, de mon point de vue, de la robustesse ni de la méthodologie de l'essai ni de ce qui a été trouvé, mais c'est plutôt l'importance de la taille de l'effet. En fait, le pembrolizumab en association avec la chimiothérapie a été vu deux fois devant la Commission. La première fois, c'était en janvier, dans les adénocarcinomes, pour lesquels le résultat de survie globale montrait des courbes de survie qui se cartaient franchement et qui restaient parallèles. Il y a eu un ASMR III de donné. C'était l'étude KEYNOTE 189. Cette étude montre une taille de l'effet un peu différente parce qu'il n'y a pas de parallèle, mais les deux courbes qui ont tendance à se rapprocher à la fin. On dira qu'effectivement, il y a peu de patients à la fin, mais il n'y a pas plus de patients à la fin des courbes parallèles de l'étude KEYNOTE 189 que de l'étude 407.

En fait, la différence d'ASMR tient compte de cette différence d'efficience et de taille de l'effet.

M. le P^r MORO-SIBILOT, pour MSD France.- Pour apporter une réponse à votre remarque, il y a plusieurs arguments. Vous avez raison pour la corticothérapie. C'était une hypothèse qui n'est pas vérifiée. Certes les corticothérapies longues sont délétères, mais les corticothérapies courtes en adjuvant ne jouent pas. C'est très bien.

Pour la quantité d'effet, elle me semble significative. On est à près de cinq mois. Si nous regardons l'analyse finale publiée à l'ESMO il y a deux semaines, il y a eu un accroissement encore de la différence. Nous sommes à près de six mois. La quantité d'effet se majore avec le temps.

Deuxième argument, les médianes de survie sont importantes, mais dans les immunothérapies, c'est l'effet tardif et l'effet du plateau à long terme qui jouent. Plus nous partons de haut, plus le

plateau sera haut. On a intérêt à privilégier les médicaments à partir du moment où il y a un gain sur la médiane, il y aura forcément un gain sur le plateau.

M. le P^r DUFOUR.- Merci pour votre exposé. J'ai une question sur le paclitaxel. Comment se fait le choix ? C'est un choix d'investigateur ou d'autres critères.

M. le P^r MORO-SIBILOT, pour MSD France.- C'était le choix d'investigateur.

M. le P^r DUFOUR.- Y a-t-il une étude randomisée comparant paclitaxel et nab-paclitaxel dans le cancer du poumon ?

M. le P^r MORO-SIBILOT, pour MSD France.- Oui, il y a une très grosse étude de 2012 qui avait à peu près 500 patients dans chaque groupe. Nous avons repris les données qui sont à votre disposition si vous le souhaitez. Il n'y avait pas de différence entre paclitaxel/carboplatine, et nab-paclitaxel/carboplatine ni en survie sans progression ni en survie globale.

M^{me} BOYAVAL (MSD France).- C'est une étude de plus 1000 patients qui a été versée au dossier d'AMM d'ABRAXANE (nab-paclitaxel). Il y a un paragraphe dans le RCP qui acte l'équivalence en survie globale et survie sans progression. Il y a eu 1000 patients avec 500 dans chaque bras.

M. le P^r DUFOUR.- Nous avons discuté lors de notre réunion du problème de la toxicité chez les personnes âgées de plus de 75 ans. Vous n'en avez pas parlé.

M. le P^r MORO-SIBILOT, pour MSD France. Vous avez raison. C'est comme tout. L'utilisation chez les personnes âgées ne doit pas être systématique, elle doit être précédée d'une consultation d'onco-gériatrie, d'un dépistage des fragilités liées à l'âge. Dans ce contexte, la prescription devra tenir de cela compte. Il n'y a pas d'excès de toxicité dans ce groupe, mais il y aura de la prudence. Un avis de prudence doit accompagner le RCP du médicament pour ce groupe.

M^{me} BOYAVAL (MSD France).- C'est une mention que nous avons dans le RCP depuis septembre 2018. Ce n'est pas propre à l'évaluation de cette indication. Nous n'avons pas eu d'action de minimisation du risque dans le cadre du plan de gestion de risque liée à cette population. C'est quelque chose que nous avons avant cette indication avec un warning particulier, mais pas d'action de minimisation particulière à la différence d'autres précautions d'emploi qui nécessitent un suivi particulier ou des actions particulières.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est du bon sens. En plus de ce que vous dites, j'espère que cela figure dans le projet d'avis.

Est-ce qu'il y a d'autres questions ?

(Réponse négative)

Nous vous remercions beaucoup pour votre exposé.

(Les représentants de MSD quittent la séance.)

Avez-vous des questions ?

(Réponse négative)

J'ai une réflexion. Je suis rarement aussi net, mais je trouve vraiment que nous avons été trop sévères avec ce produit qui, comme ils le disent, sur le plan de la méthodologie et des résultats justifie un III.

M. Le P^r MERCIER.- Ils l'ont bien défendu.

M. LE PRÉSIDENT.- Je trouve que les arguments de l'expert étaient des arguments de vrai clinicien. Au plan méthodologique, cela paraît très robuste. Les arguments du clinicien, j'y suis très sensible aussi.

Effectivement, Serge dit que les courbes ont tendance à se rejoindre, mais il y a deux patients. Le fait de passer de 4,6 à 6 mois quand on continue le suivi, c'est bien, mais il ne faut pas oublier que la médiane de survie est inférieure à 10 mois et qu'on raisonne sur 5 mois d'augmentation de survie.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il ne faut pas oublier que le groupe contrôle reçoit KEYTRUDA en deuxième ligne.

M. le D^r ROSENHEIM.- Nous ne pouvons pas tenir compte des données publiées de l'ESMO.

M. LE PRÉSIDENT.- Je n'en tiens pas compte.

M. le D^r ROSENHEIM.- Les six mois dont tu parles, c'est ce dont ils ont parlé et qui était rapporté à l'ESMO. D'abord, ce n'est pas dans le dossier. Deuxièmement, c'est une communication à un congrès dont on connaît la fragilité.

M. LE PRÉSIDENT.- Restons-en aux 4,6 mois.

M. le D^r KOUZAN.- Je ne suis pas d'accord pour changer. Sinon il n'y a pas de cohérence entre les différentes évaluations. Le fait de dire que ce ne sera pas sur la liste en sus, cela y est déjà pour les cancers en association avec la chimiothérapie. Si on compare les deux courbes de survie, il y a des différences. Nous ne pouvons pas accepter le fait que les courbes sont floues à la fin, parce qu'il y a très peu de patients. Dans les deux cas de figure, il y a très peu de patients. Elles sont vraiment des parallèles. Si nous sommes cohérents... ou alors nous disons que dès qu'il y a un balbutiement de la courbe de survie, nous donnons un ASMR III à tous les anticancéreux.

M^{me} le D^r DEGOS.- 4,6 mois pour un cancer qui tue en 11 mois, ce n'est pas un balbutiement.

M. le D^r KOUZAN.- Si, parce que cela se rejoint à la fin. Ce n'est pas un changement de paradigme alors que dans l'autre, c'est un changement de paradigme. C'est vraiment une survie prolongée.

M. le P^r DUFOUR.- Je pense qu'un gain de quatre mois dans une survie de 10 mois, ce n'est pas négligeable. Mais j'ai un questionnement sur les sujets âgés. Elle dit qu'il n'y a pas de toxicité supplémentaire, mais le pourcentage de décès est franchement différent. Nous l'avons signalé dans notre avis, le minimiser ici, ce n'est pas très correct. Au-delà de dire qu'il faudrait voir en fonction de l'évaluation gériatrique, ce n'est pas logique.

Nous avons soulevé un deuxième point dans la discussion : la place dans la stratégie pour les patients avec une expression de PDL supérieure à 50 % entre ce schéma et la monothérapie par pembrolizumab. Pour l'instant, nous n'avons pas de réponse à cette question. Ce n'est pas le sujet, mais dans la stratégie, cela revient. Nous avons deux inconnues. Sur la survie et robustesse, je suis plus prudent que Serge : quatre mois, ce n'est pas rien.

M. le D^r KOUZAN.- Nous ne discutons pas de le jeter, mais IV versus III. C'est la différence.

M. Le P^r SAINT JEAN.- Un commentaire, sur la toxicité chez les sujets âgés, c'est très compliqué. Dans les quelques papiers qui s'intéressent au facteur de surmortalité chez les sujets âgés dans les chimiothérapies ou les différents traitements de cancer, ce qui est le plus structurant, c'est l'hétérogénéité des comorbidités chez les patients. C'est difficile d'imputer quelque chose de spécifique. Nous savons que tous les traitements anticancéreux sont grevés d'une très lourde toxicité chez tous les patients âgés.

M. LE PRÉSIDENT.- Il n'empêche qu'il faut inciter à la prudence et l'écrire.

M. le P^r GUEYFFIER.- J'ai deux détails méthodologiques à rappeler qui étaient bien dans le compte-rendu de la discussion précédente. C'est une analyse intermédiaire planifiée, donc il n'y a pas de problème de consommation du risque alpha ou d'erreur, mais par contre, les analyses intermédiaires ont tendance à surestimer un peu les effets. Ceci est contrebalancé par le fait qu'il a eu des croisements : des patients du groupe contrôle ont été traités par KEYTRUDA. On est dans une situation où la quantité d'effet est difficile à cerner de façon précise à cause du switch, qui a tendance à minimiser l'effet apparent, et à cause de l'analyse intermédiaire, qui au contraire, a tendance à la surestimer. La situation est compliquée sur la fiabilité de l'estimation de la quantité d'effet.

Ensuite, 4,5 mois, ce n'est pas négligeable sur 10 mois, mais ce n'est pas non plus une révolution extraordinaire.

M. LE PRÉSIDENT.- Je n'ai pas parlé de révolution mais d'effet important. Sans autre question, nous allons passer au vote. Nous ne nous prononçons que sur l'ASMR. Nous avons délivré un ASMR IV et le laboratoire demande un ASMR III. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR III : 9 voix

ASMR IV : 9 voix

Abstention : 1

M. LE PRÉSIDENT.- Donc, c'est III en raison de la voix du Président. C'est assez rare, mais c'est écrit.

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