



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 mai 2021

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. KEYTRUDA – Examen – Extension d’indication

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour KEYTRUDA il y a un départ. Monsieur Bru ne peut pas assister aux débats et au vote.

(Jean-Pierre Bru quitte la séance.)

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Il s’agit de la demande d’inscription de KEYTRUDA, le pembrolizumab, en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d’un cancer colorectal métastatique, avec une instabilité microsatellitaire élevée ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l’ADN.

Ce dossier repose sur l’étude KEYNOTE 177, qui est une étude de phase III de supériorité randomisée en deux groupes parallèles, menée en ouvert, et qui a comparé l’efficacité et la tolérance du pembrolizumab en monothérapie versus des protocoles de chimiothérapie standard chez 307 patients atteints d’un cancer colorectal métastatique et en première ligne de traitement.

Deux critères de jugement principaux ont été définis, la survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant et la survie globale. Un critère secondaire a été hiérarchisé. Il s’agissait du taux de réponse globale évalué par un comité de lecture indépendant. Tous les autres critères, dont la qualité de vie, étaient exploratoires. Le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR II dans la stratégie et un ISP.

Avant de laisser la parole à nos experts, j’attire votre attention sur un aspect méthodologique concernant les résultats de cette étude. La significativité statistique des résultats des critères de jugement principaux, qui sont des analyses de survie, a été testée avec un test du log-rank. Lorsque ce test est statistiquement significatif, donc lorsqu’il existe une différence de survie entre les deux groupes, on cherche à évaluer la magnitude de cette différence, c’est-à-dire à quantifier cette taille d’effet. Pour ce faire, on utilise généralement un modèle de Cox, ce qui nous donne un résultat sous la forme d’un hazard ratio.

Une des conditions pour réaliser un modèle de Cox est que ce hazard ratio soit constant au cours du temps. Si ce n’est pas constant, alors cette estimation ne sera pas un bon reflet de la taille d’effet. Lorsque cette condition n’est pas vérifiée, il existe des alternatives pour évaluer la taille d’effet, dont une qui s’appelle la restricted mean survival time. Dans l’étude KEYNOTE 177, que vous allez analyser dans un instant, l’hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée graphiquement et statistiquement et le résultat était que la vérification de cette hypothèse n’était pas bonne. Ce n’était donc pas vérifié. Le hazard ratio ne sera pas forcément un bon indicateur de la taille d’effet dans cette étude. Vous aurez donc à disposition la restricted mean survival time, qui a bien été réalisée et qui était prévue dans le protocole et le plan d’analyse statistique. Je tiens à préciser que toute cette discussion ne concerne que l’estimation de la taille d’effet et ne remet pas en cause la significativité statistique du test du log-rank.

Je vais passer la parole aux experts pour ce dossier, Julien Péron et Hugues Blondon.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je vais vous resituer rapidement le contexte du cancer colorectal métastatique en rappelant qu'actuellement, en 2021, l'objectif du traitement du cancer du côlon métastatique est un traitement à visée curative en première intention, et que la prise en charge doit essayer, dans toute la mesure du possible, d'amener à un traitement chirurgical, c'est-à-dire un traitement à visée curative, et ce par une série de lignes de chimiothérapie et de chirurgie parfois séquentielles. Toutefois, cet objectif souhaitable n'est pas atteint chez la grande majorité des patients, et chez ceux-ci le traitement est essentiellement alors de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie par des lignes successives de chimiothérapies cytotoxiques et de biothérapies de type anti-EGFR et anti-VEGF.

Ce qu'il faut savoir également, c'est que parmi les patients réputés jamais résectables et pour lesquels on part sur un traitement a priori palliatif de chimiothérapies séquentielles, il arrive, dans un nombre de cas qui n'est pas négligeable, qui est de quelques pour cent dans toutes les séries et dans la réalité clinique quotidienne, que l'on arrive finalement à mener ces patients à un traitement un peu inattendu, mais à visée curative.

Parmi ces patients atteints d'un cancer du côlon, 15 % ont un phénotype particulier, dit mésappariement d'ADN, un phénotype MSI positif, instabilité des microsatellites, qui correspond soit à des mutations germinales de type syndrome de Lynch, soit à des mutations somatiques, et qui représente à peu près 15 % de l'ensemble des cancers du côlon, mais ces cancers du côlon sont plutôt de bon pronostic et plus rarement métastatiques, ce qui fait que parmi les cancers du côlon métastatiques, cette forme particulière représente environ 5 % des cas.

Les immunothérapies, qui ont été un progrès thérapeutique dans beaucoup de maladies cancéreuses, ont été très décevantes dans la plupart des cancers digestifs et notamment dans les cancers du côlon de phénotypes normaux, mais des études préliminaires ont montré que dans ce phénotype particulier de cancer du côlon MSI positif, il pouvait y avoir une efficacité importante des immunothérapies anti-PDL1, ce qui justifie l'étude actuelle.

Pourquoi cette efficacité particulière ? C'est que probablement, dans les phénotypes MSI positifs liés aux mésappariements d'ADN, il y a beaucoup de néoantigènes, qui favorisent l'immunogénicité et la réponse aux immunothérapies.

Pour nous recentrer sur le pembrolizumab, le laboratoire a obtenu une AMM dans le cadre de ces cancers du côlon métastatiques MSI positifs sur la base de l'étude KEYNOTE 177 qui est parue il y a un an dans le New England Journal of Medicine et que je vais vous rappeler très brièvement. C'est une phase 3 multicentrique en ouvert qui a comparé en première ligne, chez les cancers du côlon métastatiques, dont il n'est pas clairement précisé dans les critères d'inclusion si c'était des cancers à visée définitivement non curative ou si c'était des cancers pour lesquels il pouvait y avoir une option chirurgicale à visée curative, entre une monothérapie par pembrolizumab et une chimiothérapie classique à base de 5FU, d'irinotécan, d'oxaliplatine, et des biothérapies adaptées, soit des anti-EGFR soit des anti-VEGF. Bien entendu ce comparateur est pertinent, sauf peut-être dans un sous-groupe très particulier et de petite taille, celui qui a une mutation BRAF.

Finalement, ces patients étaient assez représentatifs de ceux que nous pouvons observer, puisque pour deux tiers il s'agissait de patients issus de centres européens ou étatsuniens.

Les deux critères principaux de cette étude ont été la survie sans progression et la survie globale. Il y a eu toute une série de critères secondaires hiérarchisés, dont le taux de réponse, et la qualité de vie qui est un critère de réponse exploratoire.

La deuxième analyse intermédiaire de l'étude, après 24 mois, a été considérée comme l'analyse finale pour la SSP. À ce moment-là, la médiane de survie sans progression était d'environ 16 mois dans le groupe pembrolizumab et de 8 mois dans le groupe chimiothérapie standard, mais comme l'a expliqué le chef de projet, il y a un croisement initial des courbes de survie sans progression, ce qui fait que le modèle de Cox n'est pas applicable et qu'une réanalyse par une méthode statistique adaptée que je ne connais pas, qui s'appelle RMST, a montré que le gain était un peu plus modeste et qu'il était calculé environ 3 mois de bénéfice en médiane au moins sur les 24 premiers mois.

Concernant la survie globale, nous n'avons pas de données matures à cette date. On peut constater qu'il y a également un croisement initial des courbes de survie globale et que l'analyse de Cox ne s'applique pas non plus. Les analyses préliminaires semblent montrer une surincidence de mortalité au cours des 4 premiers mois, et en revanche une diminution de la mortalité au-delà de 4 mois. L'analyse finale de mortalité est attendue après 190 décès, donc elle n'est pas encore disponible et elle sera probablement obérée par le fait qu'il y a eu un tiers de cross-overs.

Parmi les critères secondaires d'intérêt, le taux de réponse est un critère hiérarchisé intéressant, qui montre qu'il y a plus de réponses dans le groupe pembrolizumab, 44 % versus 33 %, donc un gain de 11 %, mais qu'il y a également plus de progressions dans le groupe pembrolizumab, ce qui est inattendu avec 29 % versus 12 %, soit 17 % de progression en plus dans le groupe pembrolizumab. En interrogeant les experts qui ont eu l'occasion de traiter un certain nombre de ces patients, dont vous avez bien compris qu'ils étaient rares, que les personnes qui ont traité de grandes séries sont rares, il y a quelques pseudoprogessions, c'est-à-dire des patients chez lesquels les critères RECIST sont défavorables initialement, mais qui vont mieux ou dont les marqueurs tumoraux s'améliorent. Il y a peut-être quelques pseudoprogessions parmi ces progressions. Toutefois, ce chiffre de progression est quand même à mettre en parallèle avec les croisements de courbes de survie et les croisements de courbes de survie sans progression. Cela interpelle.

Concernant les critères de jugement secondaires non hiérarchisés, nous avons la durée de réponse. Là, clairement, et c'est aussi une expérience des experts qui ont traité un certain nombre de ces patients, quand la réponse est obtenue avec les immunothérapies, la durée de cette réponse semble nettement plus prolongée qu'avec les chimiothérapies.

Enfin, nous avons des données exploratoires de qualité de vie. Elles sont exploratoires, donc nous ne pouvons en parler qu'avec prudence, mais elles semblent plutôt favorables.

Enfin, concernant les effets indésirables, les effets indésirables de grade 3 ou plus ont été nettement moins nombreux avec le pembrolizumab qu'avec la chimiothérapie standard, à

environ 50 % versus 70 %, et avec le profil de toxicité que l'on attend avec les immunothérapies, donc essentiellement des effets de type colites et hépatites autoimmunes.

Pour résumer cet exposé, le comparateur de cette étude est acceptable. On peut poser la question tout de même du traitement à proposer chez les patients qui ont une mutation BRAF, puisque nous avons vu récemment en CT que dans ce sous-groupe, en deuxième ligne de traitement, l'association d'encorafénib et de cétuximab entraînait un gain de survie globale par rapport à la chimiothérapie classique, et je pense que dans ce sous-groupe on peut questionner le fait de savoir quel est le traitement optimal. En tout cas nous n'avons pas la réponse puisqu'il n'y a pas de comparaison directe entre ces traitements et le pembrolizumab.

Pour revenir à la population globale, il y a un bénéfice démontré en survie sans progression, pas à ce jour de bénéfice démontré en survie globale, et un petit questionnement sur le croisement initial des courbes et éventuellement sur un certain nombre de patients chez qui le traitement pourra être délétère à la phase initiale, comme le montrent le croisement des courbes de survie et peut-être l'augmentation des progressions initiales avec ce traitement.

Sur le plan de la tolérance, la tolérance du traitement par immunothérapie semble globalement supérieure ou plus favorable que le traitement par chimiothérapie standard. Enfin, quelques patients ont des réponses tout à fait prolongées.

J'ajoute également que dans cette série, 9 % des patients environ dans chaque bras ont pu bénéficier d'un traitement chirurgical à visée curative secondaire.

En résumé, il reste quelques incertitudes sur cette étude puisque l'effet de l'immunothérapie semble hétérogène selon les patients, avec quelques patients chez qui le traitement pourrait être délétère par rapport aux chimiothérapies standards, et une majorité de patients chez lesquels ce traitement présente un gain par rapport aux chimiothérapies standards.

Cette incertitude pose tout de même un problème éthique, je pense, notamment quant à la façon de présenter le traitement aux patients, sur l'information que l'on va délivrer aux patients, mais globalement, on doit considérer que le pembrolizumab apporte une amélioration du service rendu par rapport à la chimiothérapie classique. J'aurais donc tendance à proposer un SMR important, clairement, et une ASMR de niveau IV dans la mesure où il y a ces incertitudes et dans la mesure où à ce jour, nous n'avons pas de data en survie globale.

Pierre Cochat, le Président. - Ok. Julien ?

Julien Péron, membre de la CT. - Je pense que l'exposé a été clair, donc je ne vais pas revenir sur la situation de la maladie et sur le rationnel. Je précise juste que c'est vraiment l'un des modèles tumoraux où le rationnel de l'immunothérapie est le meilleur, en tout cas un de ceux où il est le meilleur, puisque c'est dans ce type de maladie que l'on a le plus de néoantigènes, avec les mélanomes et quelques autres exemples, en lien du coup avec l'instabilité génétique induite par le phénotype MSI.

Je dis un mot de contexte. Avant cette étude, le pembrolizumab avait déjà été étudié dans plusieurs phases 2. D'ailleurs, c'était soit des phases 2 dédiées au côlon MSI, soit des phases 2

pantumorales, ou en tout cas des cohortes dans la phase 2 agnostique d'origine, ce qui du coup avait amené un accès au marché américain depuis pas mal de temps, puisque c'est depuis 2017.

Les phases 2 étaient vraiment comparables, en termes de résultats. Évidemment, il n'y avait que les taux de réponse et la durée de réponse dans ces phases 2, mais c'était comparable avec les chiffres qui sont produits ici dans la phase 3, ce qui est rassurant. Tout cela est cohérent.

L'étude KEYNOTE a déjà été décrite. Je ne vois pas comment les auteurs auraient pu faire mieux, mais je veux juste préciser qu'il y a une hétérogénéité importante des pratiques en première ligne dans le cancer du côlon, avec comme traitement de base celui qui est proposé, qui est la bichimiothérapie plus ou moins associée à une thérapie ciblée, mais avec des stratégies d'intensification avec trichimiothérapie plus ou moins thérapie ciblée quand on cherche à avoir le maximum de réponse tumorale pour pouvoir permettre l'ingeste chirurgical à visée curative. À l'inverse, il y a des stratégies d'escalade thérapeutique chez les patients les plus fragiles, où l'on commence par des traitements moins toxiques et où l'on passe à la bichimiothérapie en cas d'échec. Ces traitements n'étaient pas autorisés dans l'étude, mais cela aurait amené encore plus d'hétérogénéité du bras contrôle s'ils les avaient autorisés.

Je fais un commentaire sur le cross-over. En réalité, le cross-over est plus important que 30 % dans le sens où quasiment tous les patients du bras contrôle ont eu de l'immunothérapie ensuite, en tout cas ceux qui ont progressé. S'il n'est que de 30 %, c'est qu'il y a deux types de cross-overs. Il y a le cross-over prévu par l'étude, puisque le cross-over était organisé par l'étude, ce qui a représenté 56 patients sur 52 progressions, et ensuite il y en a d'autres qui ont eu d'autres types d'immunothérapie dans la pratique, non prévus par l'étude et ce n'est donc pas le cross-over organisé. Ensuite, il y a tous les patients qui n'ont pas progressé, et pour lesquels il n'y a donc pas encore eu d'occasion d'avoir de cross-over. Disons que parmi les patients qui ont progressé, quasiment tous ont eu de l'immunothérapie ensuite.

Il est à noter que 9 % des patients dans les deux groupes ont eu une chirurgie des métastases à intention curative. J'ai presque envie de dire « seulement 9 % ». C'est probablement en dessous de la pratique et c'est possiblement lié au fait que les patients qui étaient dans une stratégie globale curative ont plutôt été détournés de cette étude, j'imagine, pour les traitements classiques d'intensification en chimiothérapie. Il y en a quand même eu 9 %, ce qui est probablement inférieur à la pratique courante.

Pour la lecture des données de survie sans progression, j'avoue que je suis un peu plus optimiste. Ce qui est clair, c'est que cela ne marche pas chez tout le monde, et on aurait pu espérer que cela marche encore mieux que cela. Environ 40 % des patients progressent d'emblée, avec apparemment pas d'effet de l'immunothérapie. MSI est considéré comme un extrêmement bon biomarqueur, donc parmi les MSI, en tout cas pour l'instant, on n'a pas mieux pour aller essayer d'identifier ces 40 % de non répondeurs, malgré le fait qu'ils soient MSI. Par contre, quand cela marche, les courbes de survie sans progression, l'expérience, les études de phase 2 et toutes les données, montrent des durées de contrôle extrêmement prolongées, ce qui est quand même d'une pertinence clinique tout à fait importante. C'est-à-dire que des patients qui ont 2, 3 ou 4 ans de non-progression sous

immunothérapie, c'est quand même quelque chose de majeur. Les 4 ans ne sont pas dans cette étude mais dans les études de phase 2, puisqu'ici le suivi est insuffisant.

Sur la survie globale, là c'est une analyse intermédiaire qui est présentée, il y a une petite tendance en faveur du bras pembrolizumab mais qui est très loin de la significativité statistique, et très honnêtement, même si le traitement marche très bien, on pouvait tout à fait imaginer que cela n'arrive pas vu que le taux de cross-over final sera probablement assez proche du 100 %, en faisant l'hypothèse que l'immunothérapie marche également en deuxième ligne, ce qui est attendu.

Dans les autres critères de jugement, on observe une impression de meilleure réponse à la chimiothérapie, ce qui est quand même notable. Je dis « on a l'impression » plutôt qu'une affirmation plus forte puisque même si la p value est à 0,027 ce n'est pas statistiquement significatif parce qu'il faudrait que la survie globale soit positive, à l'analyse finale, pour que ce critère de jugement hiérarchisé dans la séquence puisse être analysé avec un seuil de p value qui lui ferait passer la significativité statistique.

En exploratoire, on voit une meilleure survie sans progression 2, ce qui d'ailleurs n'était pas évident au vu du taux de cross-overs. Il y a donc une amélioration de la survie sans progression 2.

Même si c'est exploratoire, il faut noter quand même qu'une vraie étude de qualité de vie a été faite, avec un très bon taux de remplissage des questionnaires, et qui montre un écart important en faveur des patients traités par pembrolizumab, tout simplement parce que le pembrolizumab est mieux supporté que la chimiothérapie au long court. Cet écart s'observe très rapidement au cours du suivi et persiste dans le temps.

Au niveau de la toxicité, il y a les effets secondaires connus et attendus de l'immunothérapie. Il y a donc moins d'événements indésirables que dans la chimiothérapie de façon assez nette. C'est attendu également, et cela explique la meilleure tolérance. Pour vous donner des chiffres, les événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3 sont de 22 % dans le bras pembrolizumab contre 66 % dans le bras chimiothérapie, en sachant qu'en plus il y a eu des durées médianes d'exposition deux fois plus longues dans le bras pembrolizumab.

En conséquence, du fait de l'absence de bénéfice en survie globale démontré, du fait de la meilleure tolérance et de la suggestion d'un bénéfice en qualité de vie qui est vraiment conforté par l'utilisation pratique de ce traitement, dans un dossier sur une maladie très fréquente, il me semble que l'échelonnage serait d'un SMR important et d'une ASMR IV. Personnellement, je me positionne plutôt pour une ASMR III pour « récompenser » le fait d'avoir un niveau de preuve assez important dans une maladie rare, où le recrutement n'était pas évident. Pour vous donner une illustration, il y a eu moins de 1 patient par centre et par an inclus. Certes, ils arrivent au final à avoir une belle étude, mais c'est parce qu'ils ont fait un effort. Du coup, en comparaison à d'autres types de petits sous-groupes de cancers où l'on se retrouve avec des niveaux de preuve vraiment faibles, là le niveau de preuve reste bon, même si nous n'avons pas la survie globale et que nous ne l'aurons peut-être jamais. C'est pour cela que j'écrivais plutôt ASMR III qu'ASMR IV, même si je suis vraiment d'accord sur le fait que dans une maladie fréquente le dossier vaudrait une ASMR IV.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Il y a pas mal de questions. Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je voulais juste que vous ne mouriez pas idiots, puisque vous avez l'air de ne pas savoir ce qu'est le RMST. D'abord, quand l'hypothèse de violation des risques proportionnels du modèle de Cox n'est pas vérifiée, on peut quand même faire des modèles en estimant l'effet à travers le rapport des fonctions de risque au cours du temps. Par exemple, quand je regarde les courbes, vous l'avez tous noté, il y a un croisement qui s'opère à peu près au bout de 6 mois de suivi. Vous voyez qu'il y a une surmortalité initiale qui ensuite disparaît. Une autre façon de faire pour présenter ce résultat aurait été de donner un hazard ratio sur les 6 premiers mois de suivi puis sur la deuxième partie de l'étude. Ils ont préféré choisir de donner un nouvel indicateur. Qu'est-ce que ce RMST ? C'est la différence de moyenne de survie quand vous tronquez le suivi à des moments différents. C'est ce qu'ils donnent sur le tableau 2 du rapport.

Vous voyez ce qui a été dit tout à l'heure, c'est-à-dire au bout de 24 mois la différence de survie moyenne entre les deux groupes, ce qui correspond à la superficie sous la courbe de survie. Le RMST, c'est la superficie qui se trouve entre les deux courbes. Vous voyez que d'un côté elle est en faveur de la courbe bleue et qu'avant elle est en faveur de la courbe orange. C'est donc la soustraction de ces deux superficies. Cela vous dit qu'au bout de 24 mois, il y a 3 mois de différence de survie entre les deux groupes. C'était juste pour que vous sachiez ce que c'est. Ce qui m'a étonné, c'est que je ne sais pas pourquoi ils ne le calculent pas sur la survie alors qu'ils avaient les moyens de le faire. Je pense que c'est parce que c'était beaucoup plus faible. Si vous voyez la différence entre les deux courbes, si vous essayez de calculer le nombre de petits carreaux entre les deux courbes, on n'arrive pas à des choses faramineuses. C'était le petit quart d'heure de statistique.

Pierre Cochat, le Président.- C'est bien. C'est bon pour la santé. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'ai une question à nos deux spécialistes sur les hyperprogressions. C'est une notion discutée dans tous les appareils, avec l'immunothérapie. Néanmoins, dans le poumon, apparemment une des façons de gérer cela est de mettre de la chimiothérapie de manière concomitante pendant un ou deux cycles. Je voulais savoir si dans ce type de pathologie de cancer du côlon avec MSI il y avait des essais avec chimiothérapie concomitante.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je vais juste répondre à Serge en disant qu'il y a une chose qui m'a surpris dans l'article du New England consacré à cette étude, à savoir qu'il n'y a pas de discussion concernant ce taux de progression qui est augmenté avec le pembrolizumab, ce qui est tout de même étonnant et méritait sûrement une discussion. En tout cas, les hyperprogressseurs ne sont pas décrits. En interrogeant quelques experts, je ne sais pas si Julien a les mêmes retours, mais à l'évidence il n'y a pas d'hyperprogressseurs caractérisés dans le côlon dans cette pathologie. Ceci dit, à l'évidence, quand on voit l'étude et que l'on voit ce résultat, on a l'impression qu'il manque un bras à KEYNOTE 177 et que ce bras est chimiothérapie + pembrolizumab, clairement.

Julien Péron, membre de la CT.- Je suis d'accord, et je n'ai pas non plus de retour particulier d'hyperprogressions. Concernant l'augmentation des progressions, Hugues, nous sommes d'accord qu'il y a moins d'événements de progression ou de décès dans le bras

pembrolizumab que dans le bras chimiothérapie standard. Il y en a 82 contre 113. Je ne comprends pas ce dont tu parles.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Les chiffres, ce sont les taux de réponse.

Julien Péron, membre de la CT.- Oui, d'accord.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Tu as les taux de progression RECIST.

Julien Péron, membre de la CT.- Ce sont les progressions d'emblée, en fait. C'est-à-dire que la meilleure réponse est une progression.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Voilà, et c'est quand même interpellant parce que la différence est tout de même de 17 % entre les groupes.

Julien Péron, membre de la CT.- Mon idée, sur ce phénomène, c'est qu'il y a environ 40 % des gens chez qui malheureusement, l'immunothérapie marche comme un placebo. Du coup, en mettant un placebo à quelqu'un qui a un cancer métastatique actif, déjà il progresse et c'est potentiellement dangereux puisque si ce sont des patients qui sont ce que l'on appelle « crises viscérales » en sénologie, mais qui sont avec une menace vitale proche, il y a un risque de ne pas avoir l'occasion de faire une deuxième ligne.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Il y a un autre risque, Julien, chez ceux qui seraient traitables à visée curative, de faire perdre cette chance de traitement curatif.

Julien Péron, membre de la CT.- Absolument. Par exemple quelqu'un qui serait d'emblée opérable, ce serait une très, très mauvaise idée de lui faire une immunothérapie parce qu'il y aurait un risque augmenté de progression au moment de l'évaluation après 3 mois. C'est clair.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je partage ton opinion et je pense que cela doit être dans la discussion d'une éventuelle restriction de l'indication. Je suis entièrement d'accord avec ce que tu viens de dire.

Pierre Cochat, le Président.- Bernard ?

Bernard Guilot, membre de la CT.- Pour continuer dans la même problématique, je suis quand même très gêné par ces courbes. Avec l'immunothérapie en monothérapie, on observe deux types de progressions paradoxales. Il y a d'une part ce que l'on appelle les pseudoprogessions. C'est ce que l'on avait observé dans le mélanome. C'est plus fréquent que l'hyperprogression. L'hyperprogression, c'est le poumon qui nous l'a appris.

La difficulté, quand il y a une pseudoprogession, c'est que l'on a des courbes qui se croisent en survie progression en début de traitement, par courbe dans la survie globale les courbes ne se croisent pas parce que je vous rappelle que pseudoprogession est liée à un infiltrat de cellules immunocompétentes dans la tumeur qui donne une impression d'augmentation RECIST alors qu'il n'y en a pas. Par contre, quand c'est de la vraie progression, de l'hyperprogression, là c'est la tumeur qui grossit. Là, nous avons le même différentiel de croisement des courbes au niveau de la survie sans progression et au niveau de la survie globale, et c'est ce que nous sommes en train d'observer.

Je suis quand même très gêné de proposer à un patient un traitement de monoimmunothérapie dans cette situation, dans la mesure où nous savons que vraisemblablement un certain nombre de ces patients vont mourir plus vite que si on leur donnait une chimiothérapie. Bien sûr que globalement, collectivement, cela reste positif. C'est faiblement positif, puisque 2,9 points d'augmentation de la survie sans progression, ce n'est quand même pas colossal, mais je trouve que cela pose une vraie difficulté.

L'essai a commencé en 2015, donc les choses étaient déjà connues. Je suis un peu surpris que comme l'a suggéré Serge, il n'y ait pas eu une étude avec chimioimmunothérapie dans cette situation. Là, franchement, je ne suis pas tranquille d'aller ouvrir à ce modèle. Julien a raison de dire que c'est un très bon modèle pour l'immunothérapie, mais malheureusement cela laisse sur le côté le problème de l'hyperprogression potentielle. Je ne sais pas du tout comment je vais me déterminer. Cela va dépendre de la suite de la discussion. Donner un traitement dont on sait qu'il va tuer plus de gens au début que s'ils avaient la chimiothérapie classique, personnellement cela me gêne.

Julien Péron, membre de la CT.- C'est vrai, et cela veut dire qu'il faudra trier avec des maladies de présentation agressive dans lesquelles il faudra ne pas indiquer le pembrolizumab, avec toute la difficulté de définir de façon objective ce qu'est une maladie agressive à haut risque de décès précoce.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Nous n'avons pas ces critères, aujourd'hui. Si ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Il n'y a pas de critère de réponse ou de non-réponse qui ait été mis en évidence, malheureusement. C'est vraiment problématique pour ce traitement. Je pense que le point est là.

Julien Péron, membre de la CT.- Il n'y a pas de critère de réponse et de non-réponse, mais les critères de décès précoce, on les connaît quand même en pratique, les patients qui ont une présentation plus agressive que d'autres.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Les décès précoces peuvent-ils être expliqués par un retard de l'effet du traitement ou par un effet délétère ? À mon avis, la différence est fondamentale.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, mais nous ne pouvons pas le dire.

Julien Péron, membre de la CT.- Nous ne pouvons pas le dire.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Nous n'avons pas les causes de décès sur les deux parties de la courbe, avant 6 mois et après ? Il faudrait leur demander.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Dans le poumon, on pense que c'est un peu des deux.

Pierre Cochat, le Président.- Patrick ?

Patrick Dufour, membre de la CT.- Bernard m'a un peu perturbé par les courbes de survie sans progression et ce caractère un peu péjoratif au début. Nous aurions été plus confortés si nous avions eu des courbes de survie globale franchement différentes, et comme le dit Julien nous ne les aurons jamais puisque finalement dans le groupe contrôle ils ont de

l'immunothérapie. Quand on regarde les courbes de survie sans progression, on a plus envie de faire le traitement. C'est sûr qu'il faut probablement éliminer au départ les patients qui sont résécables ou potentiellement résécables, et cela dépend aussi des chirurgiens. C'est encore une autre problématique, mais si on fait cela, je pense qu'il y a peut-être un gain pour les patients in fine. C'est quand même un traitement mieux supporté que la chimiothérapie, peut-être en faisant des évaluations très précoces. Je ne sais pas quel était le rythme. Ils faisaient des réévaluations tous les deux ou trois mois ?

Julien Péron, membre de la CT.- C'était tous les deux mois.

Patrick Dufour, membre de la CT.- En le faisant tous les deux mois, on voit quand même assez rapidement si quelqu'un répond ou évolue. Les critères d'arrêt étaient-ils très bien déterminés, ou fallait-il avoir deux progressions consécutives pour pouvoir arrêter ? C'est aussi toute une problématique. Je suis très gêné sur cette étude. C'est un SUR important, c'est évident. C'est une ASMR IV parce qu'il n'y a pas de gain de survie globale mais de toute façon nous ne la verrons jamais. Après, c'est sûr que ce qui manque, c'est la chimioimmunothérapie. On aurait plus tendance à faire trois ou quatre mois de chimiothérapie avec l'immunothérapie puis à continuer avec l'immunothérapie seule, mais nous n'avons pas l'étude.

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est clairement le bras qui manque dans l'étude. C'est très clair.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Oui.

Pierre Cochat, le Président.- François Gueyffier ?

François Gueyffier, membre de la CT.- Pour aller un tout petit peu plus loin, je me demandais si quelqu'un avait cherché à corriger cette pseudoprogession, ou hyperprogression, je ne sais pas, à la survie. Est-ce un facteur pronostic favorable ou défavorable ? Serge l'a un peu évoqué à l'occasion du cancer du poumon en disant que c'était mixte, mais cela a-t-il été spécifiquement étudié ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Est-ce que je peux vous répondre ? Je peux vous passer un papier où il y a une discussion générale sur ce concept d'hyperprogression et pseudoprogession. En fait, on en est au stade où d'une part il n'y a pas de définition précise, et d'autre part il y a un appel pour faire des études systématiques.

François Gueyffier, membre de la CT.- Des méta-analyses sur données individuelles, ce serait bien.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je n'ai pas la réponse.

Hugues Blondon, membre de la CT.- La seule chose que l'on puisse dire est que cet élément de doute que nous avons sur le caractère progressif, comme l'avait souligné Bernard, est à confronter avec un croisement initial des courbes de survie qui est quand même interpellant, avec un croisement qui est précoce, qui doit être à 4 mois. C'est pour cela que la surveillance précoce n'est pas forcément la bonne réponse, parce que la surmortalité potentielle,

puisqu'encore une fois nous n'avons pas de courbes matures, est dans les premiers mois de traitement.

Julien Péron, membre de la CT.- Il me semble que la solution est de ne pas prescrire la monothérapie immuno-thérapie dans les maladies très agressives à haut risque de décès précoce. On peut se tromper, mais on sait quand même à peu près les identifier.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Et chez les patients pour qui l'on compte faire une chirurgie à visée curative.

Julien Péron, membre de la CT.- Oui. Pour une autre raison, mais oui.

Pierre Cochat, le Président.- Nous avons une dernière question de Jean-Pierre Thierry.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Comme je l'ai exposé à Michel Rosenheim dans mon premier terme de la commission de la transparence, des courbes qui se croisent comme cela, cela n'aurait pas été très loin. Deuxièmement, la PFS cliniquement pertinente est un vrai problème pour beaucoup de cancers mais là, j'ai mis la référence d'une étude de la même équipe qui a été publiée en avril et qui montrerait une différence très significative de qualité de vie avec une étude qui a l'air bien faite, certes sur un critère intermédiaire. Je ne sais pas si nos experts méthodologistes ou nos chargés de la HAS ont vu cette étude, mais pour moi elle est plus intéressante que la PFS, même si nous avons à discuter de la présentation du rapport bénéfice/risque au patient, puisqu'il y a bien un risque de mortalité accru au début du traitement par immuno-thérapie versus la chimiothérapie. Ceci dit, apparemment, passer de la chimiothérapie à l'immuno-thérapie augmente la qualité de vie.

François Gueyffier, membre de la CT.- Oui, mais en même temps il me semble que Julien a bien rappelé dans son rapport qu'il y a un gain en qualité de vie en sachant que dans le dossier préparatoire il a été dit que ces résultats ne seraient pas regardés parce que c'est une étude en ouvert. C'est un sujet intéressant à débattre.

Julien Péron, membre de la CT.- C'est une étude exploratoire de qualité de vie, mais qui est bien faite dans le sens où le taux de remplissage des questionnaires était bon, où les écarts observés sont importants, où l'on explique la différence de qualité de vie par le fait que l'on sait que l'immuno-thérapie est mieux supportée que la chimiothérapie, mais formellement cela reste exploratoire.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- C'est une publication séparée sur les résultats de KEYNOTE 177 sur la qualité de vie, qui vient d'être publiée dans le Lancet Oncology. C'est assez rare pour être souligné.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Ce sont les mêmes données que dans le New England, en fait. D'ailleurs, ils le rappellent.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Si l'on est mort, la qualité de vie n'intervient pas trop.

Julien Péron, membre de la CT.- Pour tempérer l'observation des courbes de survie qui se croisent, cette surmortalité initiale existe, d'ailleurs on l'explique aussi, mais en termes d'amplitude cela reste de l'ordre d'environ 2 %. Il y a une surmortalité initiale qui existe, qui

est indéniable, que l'on espère contrer en triant mieux les patients, mais qui reste d'amplitude faible.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je reprends la parole pour dire que cela pose quand même un vrai problème éthique sur la façon d'informer les patients, parce qu'il y a cette hétérogénéité de l'effet dont nous n'avons pas l'habitude dans les cancers digestifs et qui est problématique.

Bernard Guillot, membre de la CT.- C'est clair. C'est évident.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Je propose que nous votions. Le Bureau proposait une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR IV versus chimiothérapie.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Est-ce dans l'indication de l'AMM, ou en restreignant à une population que nous avons essayé imparfaitement de décrire avec Julien ?

Julien Péron, membre de la CT.- Plutôt que de restreindre, ne vaudrait-il pas mieux mettre dans le texte que nous le déconseillons ? Quoique non, pour ceux qui sont d'emblée opérables il faut peut-être le restreindre parce que ce serait vraiment une faute apparente. Pour les autres, il faudrait le mettre dans la stratégie.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Tu vas me dire que c'est marginal, mais il y a le problème des BRAF mutés. Peut-être que la stratégie chimiothérapie suivie d'encorafénib est à mettre en balance avec le pembrolizumab, clairement.

Julien Péron, membre de la CT.- Je suis un peu embêté par cela chez les BRAF mutés, dans le sens où dans les analyses en sous-groupes exploratoires, la mutation BRAF n'avait pas l'air d'avoir d'effet. Cela marchait aussi dans les sous-groupes BRAF mutés, contrairement d'ailleurs aux sous-groupes RAS, où on avait l'impression que cela marchait moins bien.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, mais l'encorafénib a démontré un bénéfice en survie globale par rapport à la chimiothérapie. C'est là le point, alors que là il n'y a pas de bénéfice démontré en survie globale par rapport à la chimiothérapie.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Simplement, je rappelle que dans l'étude encorafénib, pour une partie des malades du groupe contrôle c'était du placebo, puisqu'on leur a remis le même traitement que celui sous lequel ils avaient évolué.

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est vrai. C'était du FOLFIRI en deuxième ligne.

Pierre Cochat, le Président.- Cela fait beaucoup de cadres différents. Je trouve que ce que disait Julien au départ sur les patients opérables et non opérables n'était pas mal. Quant à aller plus loin, je ne sais pas. Je ne sais même pas comment nous pourrions le présenter.

Julien Péron, membre de la CT.- Nous pourrions peut-être le présenter comme un warning chez les BRAF mutés.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Dans la stratégie.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Il faut le mettre dans la stratégie, oui.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Je pense que c'est dans la stratégie, même pour les patients opérables.

Pierre Cochat, le Président.- Y compris pour les patients résécables et non résécables ?

Aymeric Binard, membre de la CT.- Mathilde Grande, pour la HAS.- À mon sens, oui.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Dans l'étude, il n'y en avait aucun qui était d'emblée opérable ? Est-ce qu'il y en avait dans les caractéristiques des patients ?

Julien Péron, membre de la CT.- Ils étaient exclus. Cela n'aurait pas eu de sens de les avoir inclus.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Ce n'était pas un critère d'exclusion de l'étude. J'ai regardé cela, parce que cela m'a posé problème. Ce n'était pas un critère d'exclusion de l'étude.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Pour reprendre ce que disait Hugues, ils n'étaient pas clairement exclus de cette étude.

Julien Péron, membre de la CT.- Il n'y a eu que 9 % d'opérés au final, ce qui est peu. Ils ont été exclus de façon raisonnable par les équipes.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je pense qu'ils ont été exclus par les investigateurs, effectivement.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Je crois que les opérables, il ne faut pas les inclure s'il y a un risque de progression et qu'ils ne deviennent plus opérables.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'accord.

Julien Péron, membre de la CT.- C'est hyper justifiable.

Pierre Cochat, le Président.- Ne pourrions-nous pas carrément faire un vote en miroir ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Si, vous pouvez.

Pierre Cochat, le Président.- Nous préciserions donc dans la stratégie les mutations, et nous ferions un vote en miroir avec les résécables et non résécables.

Sarah Koné, pour la HAS.- Du coup, il faudrait le mettre dans le libellé, dans le périmètre de l'indication remboursable. Si nous comprenons bien, ici c'est KEYTRUDA indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer colorectal avec instabilité microsatellitaire, et vous vouliez exclure les patients résécables ou potentiellement résécables. C'est cela ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, chez eux il faut l'exclure.

Aymeric Binard, membre de la CT.- C'est du bon sens clinique de cancérologue de dire « si on peut l'opérer on l'opère ». Est-ce une limitation du produit ?

Pierre Cochat, le Président.- Je ne m'en rends pas compte si cela doit faire partie d'une restriction.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Ils ne sont pas opérés d'emblée. Ils ont de la chimiothérapie avant. Si on était tenté de faire plutôt du pembrolizumab que de la chimiothérapie en préopératoire, il y aurait une perte potentielle de chances s'ils sont hyperprogressseurs ou s'ils décèdent avant de pouvoir être traités avec visée curative. Ce n'est pas la chirurgie d'emblée. La chirurgie d'emblée c'est exceptionnel, dans le cancer du côlon. La plupart du temps cela fait suite à une séquence de chimiothérapie.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Cela veut dire qu'il faut éliminer le néoadjuvant. Il ne faut pas que ce soit en situation néoadjuvante.

Hugues Blondon, membre de la CT.- En gros, c'est cela.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Vous pouvez dire que vous octroyez tel SMR uniquement chez les patients qui ne sont pas opérables.

Julien Péron, membre de la CT.- Voilà, et c'est assez important au final parce que la discussion sur l'opérabilité a parfois lieu dans un second temps. C'est-à-dire qu'en gros, les patients sont vus par un oncologue ou un gastroentérologue qui lance la chimiothérapie, puis qui va en discuter avec les chirurgiens.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais au risque d'être un peu lourd, comme vous disiez qu'il y avait une perte de chances pour ceux qui étaient résécables, je reviens sur ce vote en miroir. Ne faut-il pas mettre que c'est insuffisant dans ce groupe ?

Patrick Dufour, membre de la CT.- Le problème, ce sont les critères de résécabilité qui sont très variables d'un chirurgien à l'autre. Dans les essais de néoadjuvants, ce sont des heures et des heures de discussion pour savoir ce qui est potentiellement résécable ou pas.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais cela ne gêne pas.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Dans l'hôpital où je suis à Strasbourg, si vous prenez les trois chirurgiens ils n'ont pas les mêmes avis. Je reconnais qu'il n'y a pas beaucoup de patients opérables d'emblée, mais ceux-là ne doivent pas bénéficier de ce type de traitement. Ils n'en bénéficient pas, en plus. Pour le reste, je pense qu'il faut laisser faire les cliniciens et les chirurgiens.

Julien Péron, membre de la CT.- C'est pour cela que nous pouvons nous limiter à parler de maladie résécable, qui est une définition clinique et pas officielle.

Pierre Cochat, le Président.- Cela peut-il se mettre dans un avis, Mathilde ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, tout à fait. Vous pouvez dire que c'est tel SMR uniquement chez les patients non résécables. Dans la stratégie, cela ne vous empêche pas

d'expliquer et de rappeler que lorsque le patient est opérable, vous ne conseillez pas de remplacer la chimiothérapie par l'immunothérapie au regard d'un risque de surmortalité, et que ce médicament n'a donc pas de place.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je suis désolé, mais c'est ambigu. Un patient qui est opérable, s'il est opérable à J0, il sera opéré.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Non, Bernard. Le patient opérable d'emblée sera mis sous chimiothérapie.

Julien Péron, membre de la CT.- C'est de la chimiothérapie périopératoire.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Je croyais que vous discutiez de la résécabilité après la chimiothérapie. J'ai cru comprendre cela tout à l'heure.

Julien Péron, membre de la CT.- Souvent, dans l'urgence la chimiothérapie est commencée, et c'est surtout valable pour les « petites » équipes d'oncologie qui n'ont pas forcément les chirurgiens et qui vont opérer avec eux, et qui vont au CHU ou au centre anticancéreux discuter de l'opérabilité, mais cela peut se faire un mois plus tard.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je voulais juste ajouter une précision. Comme je l'avais dit d'emblée, chez les patients dont on pensait qu'à priori ils ne seraient jamais résécables, on a toujours quelques pour cent de patients, à la fin dans les séries et dans l'expérience clinique, qui deviennent résécables en cours de chimiothérapie de façon tout à fait inattendue alors qu'on ne l'attendait pas, et qui sont résécables secondairement.

Pierre Cochat, le Président.- Tu les mets dans le même groupe que ceux qui le sont initialement ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Non. Je crois que ceux-là, il faut les exclure de la discussion parce qu'ils sont inattendus et qu'on ne peut pas les cadrer dans la stratégie, mais ils existent.

Julien Péron, membre de la CT.- Les patients qu'il faut exclure avec force, à mon avis, ce sont les résécabilités d'emblée. Comme le taux de réponse est bon, pour celui qui est en résécabilité initiale ce n'est pas forcément une si mauvaise idée de faire de l'immunothérapie. Pour celui qui est non résécable à l'instant T0 et chez qui on veut une réponse pour qu'il devienne résécable, l'immunothérapie apporte un beau taux de réponse. Par contre, celui qui est d'emblée résécable, il ne faut pas risquer de le rendre non résécable avec une progression d'emblée.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui.

Pierre Cochat, le Président.- Tu voulais intervenir ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Si je comprends bien, vous souhaiteriez exclure la classe 1 à l'écran.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, la résécabilité évidente.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- D'accord, mais le mot à utiliser est « résécabilité évidente » ou « d'emblée », mais il n'y a pas de définition, d'échelle ou quoi que ce soit qui soit standardisé.

Pierre Cochat, le Président.- Non, parce que comme le disait Hugues il y a trop d'avis différents des chirurgiens.

Julien Péron, membre de la CT.- C'est clair.

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'insiste, même chez les non résécables, il arrive que l'on finisse par réséquer des patients. Ce sont donc des schémas un peu grossis. Ce n'est pas quelque chose d'intangible.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Cette diapositive concerne surtout les métastases hépatiques, non ?

Julien Péron, membre de la CT.- La carcinose péritonéale aussi.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Et quelques métastases pulmonaires. Cela arrive qu'on les résèque.

Pierre Cochat, le Président.- Vous êtes donc d'accord pour que nous ne nous adressions qu'à ceux qui sont non résécables d'emblée ? Nous le formulons ainsi ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- J'ai une dernière question sur la stratégie. Vous vouliez que l'on ajoute le fait de faire attention aux patients qui ont des risques hyperprogressseurs ou pseudoprogresseurs. Je ne suis pas sûr d'avoir saisi la nuance. Je ne sais pas s'il existe une définition.

Julien Péron, membre de la CT.- Le fait, ce que je dirais, ce sont les patients à haut risque de décès précoce, ou alors avec une menace vitale précoce.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais ça c'est dans la stratégie.

Julien Péron, membre de la CT.- Oui, parce qu'il faut imaginer que le cancer du côlon métastatique recoupe le diagnostic qui est fait avec deux tâches dans le foie vues sur un scanner en incidentalome et le patient qui se présente dans un état clinique très détérioré. Évidemment c'est le même diagnostic mais ce ne sont pas les mêmes patients.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Y a-t-il une définition ou des critères de haut risque de décès précoce, ou est-ce laissé à libre interprétation ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, c'est décrit. Ces critères de décès sont connus, ce sont des critères de forte masse tumorale, notamment pour les métastases hépatiques, mais je ne sais pas si nous pouvons être aussi précis et dire que ces critères permettent de dire que ce sont des critères prédictifs de mauvaise réponse à l'immunothérapie. La prudence incite probablement à ne pas utiliser l'immunothérapie dans ces cas-là, mais nous n'avons aucune démonstration que ce soit un critère prédictif de mauvaise réponse. À mon avis, nous ne pouvons pas trop nous avancer sur ce terrain.

Clémence Basse, membre de la CT.- Ne pourrions-nous pas dire, dans la stratégie thérapeutique, « en l'absence de biomarqueur prédictif d'une pseudoprogression sous immunothérapie, si le patient n'est pas résécable d'emblée, la CT propose une prudence quant à l'utilisation de l'immunothérapie en néoadjuvant » ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, nous pourrions, dans la stratégie.

Hugues Blondon, membre de la CT.- En néoadjuvant, nous venons de dire que c'était probablement un risque de perte de chances, donc que nous ne le recommandons pas. Après, chez les patients avec une forte masse tumorale ou un fort risque de progression, je crois qu'il faut laisser au clinicien la décision. Je crois qu'il est très difficile d'émettre des critères avec aussi peu de données.

Pierre Cochat, le Président.- Là aussi, nous pouvons peut-être nous ranger derrière une RCP, parce que nous ne nous en sortirons pas.

Julien Péron, membre de la CT.- Si nous parlons de haut risque de décès précoce, je pense que les gens comprendront la prudence que nous avons voulu exprimer.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Oui, c'est très bien comme cela.

Pierre Cochat, le Président.- Vous semblez tous d'accord pour la résécabilité, donc je pense qu'il faut le mettre. Pour le reste, à mon avis, nous entrons dans des situations qui nous exposent à des cas particuliers où les prises en charge peuvent beaucoup différer d'un endroit à l'autre. Il faut donc s'en référer à une RCP.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Il faut quand même souligner ce risque de décès précoce, donc je pense que la phrase de Julien dans la stratégie est très bien.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, nous pouvons la mettre.

Mathilde Grande, pour la HAS.- J'ai l'impression qu'il y a deux choses. Vous vouliez potentiellement écarter le remboursement pour les patients résécables, et par contre souligner dans la stratégie thérapeutique de faire attention chez ceux à haut risque de décès précoce. Il y a deux choses.

Julien Péron, membre de la CT.- Exactement, il y a deux choses différentes.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, je l'ai compris comme cela aussi.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Je pense que si nous voulons éviter le néoadjuvant, il faut mettre « résécables d'emblée » ou « potentiellement résécables », parce que les potentiellement résécables ont de la chimiothérapie néoadjuvante. Il faut donc les exclure aussi, donc les résécables d'emblée et les potentiellement résécables.

Julien Péron, membre de la CT.- C'est moins évident, parce que le potentiellement résécable est non résécable au moment où tu le vois. L'avenir nous le dira, il y aura des études dédiées à ces patients, mais comme l'immunothérapie a un bon taux de réponse, je ne pense pas que nous ayons des arguments pour dire que ce n'est pas bon chez les potentiellement résécables,

vu que le taux de réponse est bon. À l'inverse, chez les patients d'emblée résécables, s'il y a une progression comme dans 40 % des cas après 3 mois de traitement, on a vraiment fait perdre une chance au patient de façon évidente.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Alors la proposition de Bernard n'est pas si mauvaise, si l'on met « potentiellement éligible en néoadjuvant ». Cela permet d'être suffisamment flou.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais le « potentiellement » est toujours un peu gênant. Je n'aime pas bien cet adverbe.

Bernard Guillot, membre de la CT.- C'était ma proposition mais si vous ne la retenez pas, cela ne me choque pas.

Pierre Cochat, le Président.- Nous pouvons le formuler un peu comme cela, mais dans la stratégie et pas dans l'orientation initiale des patients.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est de la stratégie, oui.

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est une recommandation prudentielle, qui est notre avis à Julien et à moi, mais il n'y a pas de démonstration ou l'ébauche d'un élément de preuve pour soutenir ce que nous disons. C'est prudentiel.

Pierre Cochat, le Président.- Nous sommes d'accord mais nous pouvons le présenter comme cela. Ce n'est pas un problème de le présenter comme cela. Votons. Concernant la stratégie, je pense que les chefs de projet ont compris. Pour le vote, je propose les résécables et non résécables, et nous votons finalement le SMR, l'ASMR des non résécables, en faisant les résécables en miroir, tout cela d'emblée.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 votants. Nous avons 22 voix pour une absence d'ISP. Nous avons 21 voix pour un SMR important et 1 voix pour un SMR modéré. Nous avons 3 voix pour une ASMR IV, 7 voix pour une ASMR IV, 2 voix pour une ASMR III chez les patients non résécables. Concernant les patients résécables, nous avons 22 voix pour un SMR insuffisant.

Chez les patients non résécables, nous avons donc une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR IV.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien, merci.

Sarah Koné, pour la HAS.- Êtes-vous favorables à une adoption sur table ?

Pierre Cochat, le Président.- Je me posais la question, mais compte tenu de toute la formulation de la stratégie, je ne sais pas s'il ne faudrait pas donner un peu de recul pour que cela tourne auprès des experts. Je ne sais pas. C'est peut-être plus prudent. Non ? Êtes-vous d'accord ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Nous avons quand même beaucoup discuté, ce serait un peu « juste » d'adopter sur table.

Pierre Cochat, le Président.- Je trouve aussi.

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