



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 13 octobre 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

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Les rapporteurs sont Hugues Blondon et Sylvie Chevret, qui fera son rapport dans la foulée de celui d'Hugues Blondon.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Il n'y a pas de dépôt sur ce dossier.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il s'agit de la demande d'inscription de KEYTRUDA sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour une nouvelle extension d'indication dans le cancer de l'œsophage. La demande de prise en charge est faite dans l'indication de l'AMM, à savoir dans le traitement du cancer de l'œsophage quel que soit le sous-type, épidermoïde ou adénocarcinome, ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER2 négatif, chez des patients à un stade localement avancé non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un score CPS supérieur ou égal à 10.

Nous sommes en première ligne de traitement et en association à une chimiothérapie à base de sels de platine ou fluoropyrimidine. Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR II et un ISP.

La demande de prise en charge repose sur l'étude KEYNOTE-590. Il s'agit d'une étude de phase 3, de supériorité, contrôlée, randomisée, en double aveugle, qui a comparé l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de cisplatine et 5-FU, par rapport à la chimiothérapie seule.

Dans cette étude, environ 73 % des patients avaient un cancer épidermoïde, 15 % un adénocarcinome, et 12 % un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne. Ils étaient majoritairement atteints d'un cancer au stade métastatique, pour 92,7 %. 8,8 % avaient un stade localement avancé non résécable.

Il est à noter que parmi les critères d'éligibilité du cancer de la jonction gastro-œsophagienne, ce type de cancer était restreint au type I de la classification Siewert, contrairement à l'AMM qui ne spécifie pas le type, et que les patients ont été inclus indépendamment de leur score CPS PD-L1 à l'inclusion.

Le score CPS n'était pas un facteur de stratification à la randomisation. Au final, environ 50 % des patients inclus avaient une tumeur PD-L1 CPS supérieur ou égal à 10.

Il est à noter qu'il y a eu des modifications du critère de jugement principal au cours de l'étude et avant le gel de la base, qui sont notifiés ici en bleu sur la slide.

Au total, la supériorité a été démontrée sur tous les critères de jugement principaux de survie globale et de survie sans progression dans toutes les sous-populations analysées. Dans le sous-groupe de l'indication AMM, à la date de la première analyse intermédiaire qui est devenue l'analyse principale, avec un suivi médian de 12,6 mois dans le groupe pembrolizumab en association à la chimiothérapie et de 9,8 mois dans le groupe chimiothérapie seule, la médiane

de survie globale a été de 13,5 mois dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 9,4 mois, soit un gain absolu de 4,1 mois, et un hazard ratio de 0,62.

La médiane de survie sans progression était de 7,5 mois dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie, versus 5,5 mois dans le groupe chimiothérapie seule, soit un gain absolu de 2 mois et un hazard ratio de 0,51.

Les autres critères, tels que le taux de réponse globale, la durée de réponse et la qualité de vie, étaient de critères de jugement secondaires dans cette population, sans mise en œuvre d'une méthode de gestion de l'inflation du risque alpha.

En termes de tolérance, la fréquence des effets indésirables était comparable dans les deux groupes, avec une légère augmentation des grades 3 à 5, à 85,9 % versus 83,2 %, et des effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement à 24,3 % versus 20 %.

Il y a eu 9 décès liés aux effets indésirables du traitement dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie versus 5 dans le groupe chimiothérapie seule, et des événements indésirables d'intérêt particulier liés à l'immunothérapie plus élevée dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie, à 25,7 %, par rapport au groupe chimiothérapie, à 11,6 %.

Je laisse la parole à Hugues Blondon et Sylvie Chevret, qui ont été sollicités sur ce dossier.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Vous avez dit l'essentiel, donc je vais essayer principalement de contextualiser toutes les données, et d'abord vous faire un rappel très bref sur les cancers de l'œsophage et sur les cancers de la jonction œsogastrique.

Les cancers de l'œsophage peuvent avoir deux types histologiques. Il y a l'épidermoïde, qui a été largement prédominant dans le passé, et l'adénocarcinome. Ils n'ont pas exactement les mêmes facteurs épidémiologiques. L'épidermoïde, c'est essentiellement le tabac et l'alcool. L'adénocarcinome, pour faire très simple, c'est l'obésité et le reflux. Alors que le type épidermoïde était très prédominant en France dans le passé, petit à petit les courbes se rapprochent. Actuellement, grosso modo, nous pouvons dire que ces deux types histologiques ont sensiblement la même incidence, ce qui ne change pas grand-chose parce qu'actuellement le traitement est grossièrement similaire pour ces deux types histologiques.

Dans le cas qui nous intéresse, c'est-à-dire les tumeurs non opérables, soit parce qu'elles sont localement avancées soit parce qu'elles sont métastatiques, on peut dire que globalement le traitement passe par la même chimiothérapie qu'une chimiothérapie qui associe du 5-FU et de la platine. C'est le traitement habituel, au moins chez les patients en bon état général, ce qui n'est pas toujours le cas avec ces pathologies qui entraînent souvent une dénutrition et qui ont souvent un terrain comorbide.

Le deuxième point important est que l'AMM a été octroyée pour les tumeurs de la jonction œsogastrique. Les tumeurs de la jonction œsogastrique sont une entité un peu particulière d'adénocarcinome qui se développe au niveau du cardia, et qui sont grossièrement distinguées par la classification dite de Siewert, qui est un chirurgien allemand, avec des critères de mesure et de distinction très précis mais un peu difficiles à mettre en œuvre en

pratique, ce qui fait que cette classification est encore utilisée beaucoup dans les essais et dans les recommandations mais un peu moins en pratique clinique.

Pour faire très simple, les tumeurs dites Siewert I se développent à partir du cardia vers le haut, c'est-à-dire dans l'œsophage. Dans la pratique clinique actuelle, elles sont quasiment indiscernables des adénocarcinomes du bas œsophage. Ce sont celles qui ont été incluses dans l'étude pivotale dont nous parlons. Ces tumeurs, grossièrement, se traitent la plupart du temps de façon similaire aux adénocarcinomes de l'œsophage, sauf pour un sous-type histologique avec surexpression de HER2, pour lequel il y a des traitements tout à fait spécifiques.

Les autres sous-types de tumeurs du cardia, qui sont celles qu'on appelle du « cardia vrai », c'est-à-dire au niveau de la jonction, puisqu'on ne peut pas dire qu'elles soient plus œsophagiennes que gastriques, ou celles qui sont dites Siewert III, qui se développent franchement dans l'estomac, sont traitées très clairement comme des tumeurs gastriques, soit avec du trastuzumab et des cisplatines lorsqu'elles surexpriment HER2, soit, plus fréquemment, une chimiothérapie également à base de 5-FU et de sels de platine, mais avec l'ajout de taxanes de façon habituelle, dont on sait qu'elle est la chimiothérapie de référence.

C'est le premier point, parce que l'AMM a été accordée pour la totalité des tumeurs de la jonction œsogastrique, c'est-à-dire également les tumeurs dont je viens de vous parler, Siewert II et Siewert III, qui ne font pas partie des critères de l'inclusion de l'étude pivotale, et qui ne se traitent pas pareil que les tumeurs œsophagiennes habituelles. Je pense que c'est un raccourci de l'AMM sur lequel il faut probablement s'arrêter et mettre une restriction. C'est la première chose.

Ces tumeurs de l'œsophage, de la jonction, sont des tumeurs dont on sait qu'elles sont de mauvais pronostic au stade métastatique, avec une espérance de vie sous traitement de l'ordre de 1 an dans les diverses études, encore une fois chez des patients sélectionnés en bon état général. C'est à peu près ce que l'on observe dans cette étude. C'est une étude multicentrique internationale avec des données épidémiologiques grossièrement comparables à celles que nous avons en France, mais avec quand même une sur-représentation, par rapport à notre épidémiologie, des tumeurs épidermoïdes, qui représentent à peu près les trois quarts des tumeurs. C'est probablement lié au fait qu'il y a environ une moitié de patients asiatiques, et que ce sous-type soit actuellement plus représenté.

Voilà pour les données d'inclusion.

Après, sur les résultats, ce qui est un peu frappant et qui a été rappelé par le chef de projet, c'est que :

- le critère d'évaluation principal a été modifié en cours d'étude, et il a été modifié très tardivement en cours d'étude, c'est-à-dire quelques mois à peine avant le gel des données ;
- l'analyse a non plus été menée sur la population principale de l'étude, celle des patients qui avaient été recrutés et donc des patients qui avaient un cancer de

l'œsophage qu'il soit adénocarcinome, épidermoïde ou cancer de la jonction Siewert I, mais dans des sous-groupes qui ont été hiérarchisés a posteriori, dans lesquels ont été inclus des critères sur lesquels les patients avaient été stratifiés à l'inclusion, mais également des critères sur lesquels les patients n'avaient pas été stratifiés à l'inclusion, et notamment le taux d'expression de PD-L1, c'est-à-dire ce fameux score CPS, avec une valeur seuil qui était au-delà de 10.

Ceci a conduit à un critère principal un peu particulier, que je n'avais jamais vu, en 7 points c'est-à-dire 4 sous-groupes portant sur la survie globale et 3 sous-groupes portant sur la survie sans progression, le tout étant un seul critère d'évaluation principal. Ceci dit, il y a eu une analyse stratifiée de ces différents sous-groupes au sein du critère d'évaluation principal, et il y a une significativité statistique à tous les niveaux.

Significativité statistique veut-il dire pertinence clinique ? On observe quand même, dans le sous-groupe pour lequel l'AMM est demandée, qui est le sous-groupe pour lequel le bénéfice est maximum, un bénéfice médian en survie de l'ordre de 4 mois. Par rapport à une survie globale de 13 mois c'est relativement important, mais en population globale le bénéfice est déjà beaucoup plus modeste puisqu'il est de 2 mois.

Il est toujours très difficile d'évaluer si 1 mois, 2 mois ou 3 mois est beaucoup ou non. Je vous ai mis dans mon rapport un élément de comparaison qui vaut ce qu'il vaut, mais qui peut éventuellement aider à fixer les idées, qui est une étude chinoise récente ayant étudié, dans les cancers de l'œsophage en première ligne, l'introduction précoce des soins de support par rapport à leur introduction à la demande au cours de l'évolution. J'ai d'ailleurs oublié de vous dire que l'étude que nous étudions est également en première ligne. Cette étude chinoise a montré que l'on observait un gain en survie à l'introduction précoce des soins de support en plus du traitement usuel et que ce gain était de l'ordre de 3 mois. C'est un élément de relativisation du bénéfice observé.

En ce qui concerne les effets indésirables, cela a été dit par le chef de projet, il n'y a pas de différence en termes globaux dans les événements indésirables. Ceci dit, comme ils étaient quasiment de 100 % dans les deux groupes, il est difficile d'aller plus loin. Il y a une espèce d'effet seuil vers le haut qui fait qu'il est difficile de dégager plus d'événements indésirables dans un groupe que dans un autre, en sachant tout de même que dans le groupe avec l'immunothérapie, bien sûr, il y a eu quelques effets secondaires, notamment des pneumopathies inflammatoires et des dysthyroïdies, qui sont tout à fait attribuables et spécifiques à ce type de traitement.

En résumé, cette étude a montré un bénéfice en survie globale en première ligne dans des cancers de l'œsophage et de la jonction Siewert I non résécables ou métastatiques, avec un bénéfice modéré, et en association à la chimiothérapie versus chimiothérapie seule, avec des courbes qui contrairement à d'autres études se séparent précocement et restent séparées de façon prolongée.

Le comparateur est grossièrement acceptable. J'ai indiqué dans mon rapport que l'on pouvait discuter, dans certains épidermoïdes, la radio-chimiothérapie plutôt que la chimiothérapie seule, et que pour les Siewert I, on pouvait discuter un traitement plutôt comme un cancer de l'estomac, mais c'est à la marge. Je pense que le comparateur est acceptable.

Les principales questions que je me pose sur cette étude sont, d'une part, la modification en cours de route du critère principal et la limitation de la population pour laquelle l'AMM est revendiquée à un sous-groupe défini a posteriori sur un score d'expression du PD-L1. La deuxième question que je me pose est l'AMM, qui à mon avis était attribuée probablement un peu par négligence ou par rapidité, à l'ensemble des tumeurs de la jonction, ce qui ne me semble pas pertinent. Il me semble important de vraiment limiter l'indication de ce médicament aux tumeurs Siewert I, c'est-à-dire étendues sur l'œsophage pour celles de la jonction, qui sont celles de l'étude, ce qui est en cohérence avec l'histoire naturelle de ces maladies.

J'ajoute que les tumeurs Siewert II et Siewert III sont habituellement incluses dans les essais thérapeutiques qui concernent les tumeurs de l'estomac, qu'il y a eu une phase 3 du pembrolizumab dans les tumeurs de l'estomac qui incluait les tumeurs de la jonction Siewert II et Siewert III, et que cette étude est négative. C'est un argument supplémentaire pour restreindre le remboursement, à mon sens, uniquement aux tumeurs de la jonction Siewert I.

Le niveau de SMR me paraît indiscutablement important. L'ASMR II revendiquée par le laboratoire ne me paraît pas réaliste. Le niveau III est acceptable du fait du bénéfice en survie, mais je pencherais plutôt pour un niveau IV du fait des réserves méthodologiques sur lesquelles Sylvie va nous dire un mot. Enfin, pour moi, les critères de l'ISP ne sont pas remplis.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Tu te limites aux Siewert I, tu suggères un SMR important et une absence d'ISP, et tu discutes une ASMR III ou IV. C'est bien cela ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Absolument.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est à toi, Sylvie.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je vais aller rapidement. Effectivement, le premier problème ce sont les modifications. Je ne sais pas si c'est fait a posteriori, mais en tout cas c'est fait alors que tous les malades ont été inclus. La fin des inclusions était en mai et tous les amendements ont eu lieu en janvier. Il est écrit que la justification de ces amendements, de ces modifications de critère de jugement, et donc de population cible, est liée à l'observation des résultats d'un essai indépendant, le KN-181.

Ce qui m'a gênée, c'est le fait que cette décision ait été prise par le promoteur alors qu'il faut vraiment s'assurer que l'on n'ait pas la moindre suspicion de décision complètement post hoc au vu des résultats. Il aurait été un peu mieux que ce soit fait par un comité indépendant.

La deuxième chose est que comme la population n'était pas stratifiée sur ce sous-groupe, la comparabilité des deux groupes de randomisation sur ce sous-groupe n'a pas forcément été obtenue, puisque le tirage au sort ne s'est pas fait sur cette strate. Il faudrait donc peut-être s'assurer que les groupes étaient vraiment échangeables à l'inclusion.

Enfin, la chose dont tu n'as pas parlé mais qui m'a gênée est le fait qu'ils ont changé aussi la définition de la progression de manière un peu inhabituelle. Alors que dans le protocole il était prévu que la progression soit définie par un comité de relecture indépendant, ils ont basculé sur la relecture locale.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Tout à fait, je n'en ai pas parlé.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- On a demandé pourquoi. Ils ont répondu que c'était manifestement parce qu'il y avait trop de censures. Je suppose que cela revient à dire que le fait d'utiliser la relecture centralisée conduisait à un nombre d'événements moindre qu'avec l'évaluation locale. Je voulais voir ce que Hugues en pensait. Bien sûr, l'essai étant [inaudible 1:57:21] on peut imaginer que ce n'est pas différentiel, mais je me suis demandé, dans la définition des progressions, comment ils expliquent qu'il y ait quand même 27 % de discordances. Manifestement, cela revient à dire que localement il y a des progressions qui ont été définies qui ne sont pas validées par la relecture centralisée, ce qui pose quand même un problème puisque c'est l'un des critères de jugement de l'étude, même si ce n'est peut-être pas différentiel.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui. Je suis tout à fait d'accord. J'ai voulu de le citer, mais je pense que je l'ai mis dans mon rapport. C'est un élément gênant.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Sylvie, la stratification a posteriori ne met pas en cause l'évaluation de la survie globale pour l'ensemble de l'étude.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Non, je ne parle pas de l'ensemble, je parle de l'analyse en sous-groupe. Globalement, ce sont tous ces petits points qui nous mettent mal à l'aise, je trouve, sur la bonne foi du laboratoire, qui dit qu'il a fait cela proprement uniquement en regardant les résultats d'une étude à l'extérieur. Ce n'est pas tout à fait vrai, puisque la définition de la PFS est manifestement liée à l'observation des résultats, puisqu'ils disent qu'il y a des discordances. C'est donc qu'ils les ont quand même regardés. C'était peut-être en aveugle, ils l'ont peut-être regardé indépendamment du bras de randomisation, mais je voulais vérifier quand même ce que voulait dire un taux de discordance aussi important sur ces événements qui ont été comptabilisés uniquement localement.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Patrick Dufour ?

Patrick Dufour, membre de la CT.- J'ai effectivement été perturbé, à la lecture des deux rapports, sur ces problèmes méthodologiques. Il y a quand même beaucoup de réserves quand on les additionne les unes derrière les autres. Vous êtes à trois ou quatre réserves quant à savoir si les résultats n'ont pas été arrangés, pour dire les choses comme elles sont, donc c'est quand même très perturbant.

Deuxièmement, effectivement le gain en survie n'est pas grandiose, mais par rapport à la survie habituelle il est quand même significatif, avec 4 mois sur une survie habituelle à 13 mois.

Je voulais rediscuter avec Hugues sur le problème des tumeurs de la jonction. Tu as parlé de l'essai pembrolizumab + chimiothérapie versus chimiothérapie dans les gastriques, mais sur la partie de la jonction, y avait-il une étude en sous-groupe, là-dedans, qui montrait qu'il n'y avait rien à ce niveau-là ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je ne peux pas te répondre comme cela. Je n'ai pas l'étude en tête. Je vais regarder.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Dans les Siewert II ou III, effectivement il serait plus logique d'ajouter une taxane pour faire du FLOT au lieu du FOLFOX habituel, mais on ajoute de la toxicité. Le FLOT ne passe pas chez tout le monde. Chez les patients qui seraient non éligibles aux taxanes, ce type de traitement ne serait-il pas une opportunité, finalement ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, c'est possible, en sachant que les patients qui ont des Siewert II ou III sont souvent en meilleur état général que ceux qui ont des tumeurs œsophage-like. C'est une bonne remarque. Je n'ai pas de réponse définitive. C'était plus une indication sur le fait que sur les données que nous avons là, je ne vois pas pourquoi l'AMM a été détendue au-delà du Siewert I.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Je suis d'accord. L'étude est sur les Siewert I.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- L'étude ne porte que sur les Siewert I. Il n'y a pas eu d'inclusion de Siewert II et III dans l'étude.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Oui, tout à fait.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Voilà.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Merci.

Hugues Blondon, membre de la CT.- L'autre point méthodologique qui m'a un peu soucie est le fait qu'exactement la même étude a été faite, mais en deuxième ligne. Cette étude a été publiée dans le JCO. De même, elle a fait l'objet d'une modification de son critère de jugement principal en cours d'étude, avec finalement une significativité statistique qui a été obtenue sur un critère principal qui a été modifié. Finalement, cette significativité statistique a été remise en cause du fait de la mauvaise attribution de deux patients, ce qui a d'ailleurs amené le retrait des demandes d'enregistrement du médicament pour la deuxième ligne. Cela montre que les analyses des données n'ont peut-être pas eu toute la rigueur requise dans ces études. C'est un peu cela aussi qui nous soucie, mais il ne s'agit pas de l'étude dont nous parlons. C'est le même promoteur, le même produit et les mêmes indications, donc cela rend prudent dans l'interprétation des données.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- D'accord. Bernard Guillot a une question.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Moi aussi, je suis un peu gêné. Je ne comprends pas très bien l'AMM. D'une part, l'AMM ne fait pas de différence selon le niveau d'atteinte de la jonction. C'est quand même très gênant alors qu'il n'y a pas de patients sur les niveaux II et III dans l'étude. Il y a aussi cette histoire du CPS supérieur à 10.

Y a-t-il des données qui sont apparues en cours d'étude, à l'extérieur de celle-là, qui montraient vraiment que c'était un critère discriminant, pour qu'ils l'aient ajouté ainsi a posteriori et que l'AMM se soit fixée sur ce CPS supérieur à 10, alors que nous avons une survie globale qui sort dans la population générale ? Je ne comprends pas du tout ce libellé d'AMM. As-tu des explications ? On a l'impression que tout a été bidouillé, dans ce truc, alors que c'est une étude qui est positive, avec un critère de jugement principal [inaudible 2:03:24]. C'est vachement gênant.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- En 2017, quand l'essai a commencé, je pense que la détermination des PD-L1 et du CPS était moins précise qu'elle ne l'est maintenant, quand même.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je ne sais pas. Dans le poumon, c'était déjà apparu. Je parle sous l'autorité de Serge.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, mais on ne parle pas du poumon, là. On parle du digestif.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je ne sais pas. Peut-être que le fait d'introduire le CPS a été lié au résultat de l'étude en deuxième ligne dont je viens de parler, sur laquelle la significativité n'a été acquise que sur ce sous-groupe. C'est peut-être ce qui a incité a posteriori à regarder en première ligne ce sous-groupe, qui est clairement un sous-groupe d'intérêt, puisque cela ne sort pas comme cela du chapeau. Cela a une rationalité, en tout cas physiopathologique, mais c'est vrai qu'il y a eu des modifications des objectifs en cours d'étude sur cette étude, mais aussi sur l'étude en deuxième ligne, qui posent problème.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Cela pose sacrément problème. On a l'impression que tout a été bidouillé. Peut-on faire confiance aux résultats de l'étude, à ces 4 mois de survie globale qui sont effectivement importants dans cette maladie ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Sarah ?

Sarah Koné, pour la HAS.- Je crois que le chef de projet veut intervenir. En fait, c'est précisément les questions que nous avons posées à Sylvie, c'est-à-dire de savoir si tous ces amendements biaisent et ont un impact sur l'estimation de la quantité d'effet.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- La seule problématique, c'est que cela biaise les résultats uniquement s'ils ont regardé les données, et nous ne pouvons pas le savoir. Comme les données étaient disponibles, puisque de fait les inclusions étaient finies, il y a ce doute qui persiste et je ne vois pas comment on peut le lever.

Sarah Koné, pour la HAS.- Sur le sous-groupe CPS supérieur ou égal à 10, ce n'est pas une analyse qui a été faite a posteriori. C'est un critère. Il est hiérarchisé dans la séquence hiérarchique. On peut donc vraiment conclure sur ce critère. Ce n'est pas du post hoc.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Ce n'était pas stratifié sur ce critère.

Sarah Koné, pour la HAS.- D'accord, mais dans les hypothèses, quand on regarde sur la survie globale, c'est une analyse qui est prévue au protocole et qui est hiérarchisée. Je ne sais pas si vous voulez commenter ce point-là, Sylvie. Effectivement, quand Hugues a expliqué le dossier, je me suis posé la question. C'est vrai que si on ne retient que la quantité d'effet dans la population totale de l'étude, on passe à 2 mois, mais si on regarde ce qui nous est demandé dans la population de l'AMM, qui correspond à une analyse issue du plan du protocole et qui est une analyse hiérarchisée qui correspond au CPS supérieur ou égal à 10, on a quand même 4 mois de survie globale démontrés.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais je pense que l'ordre de la hiérarchie a dû être modifié du fait de la modification de l'objectif de l'étude. Bien sûr, maintenant ils ont utilisé une procédure hiérarchique de contrôle du risque d'erreur, et nous n'avons pas à le remettre en cause. Néanmoins, je pense que l'ordre de ces 7 critères et la hiérarchie ont été modifiés lors de la décision de faire passer les PD-L1 supérieurs à 10 % en premier.

Sarah Koné, pour la HAS.- Oui, mais elle a été faite avant le gel de la base. Nous sommes d'accord ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Avant le gel, oui, mais comme c'est après les inclusions on ne sait pas trop s'ils ont regardé les données. C'est la seule chose que je dis. Le gel, qu'est-ce que cela veut dire ? Le gel, cela veut simplement dire que vous faites l'analyse et que vous présentez les résultats sur une base qui est celle que vous analysez ce jour-là, mais cela ne veut pas dire que l'on n'a pas regardé avant, sur une base non gelée, tout un tas de choses. C'est ce que je veux dire.

Le gel, c'est la partie définitive de la présentation des résultats d'une analyse, mais je peux en faire 50 avant le gel et ne pas vous les montrer. C'est très facile. Je ne dis pas qu'ils l'ont fait. Je dis juste qu'il y a un doute, et que comme les décisions n'ont jamais été prises de façon indépendante, c'est ce qui m'a le plus gênée.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- S'il y avait eu un comité indépendant, tu aurais été plus contente.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Bien sûr, que ce soit dans la modification de la définition de la progression ou dans la décision de changer le protocole, surtout si c'est justifié par des résultats d'essais extérieurs. C'était facile de réunir un comité et de dire « qu'est-ce qu'on fait ? ».

Patrick Dufour, membre de la CT.- Les patients n'étaient pas stratifiés sur ce score, à l'inclusion.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Non, ils n'étaient pas stratifiés sur le score CPS.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Non, mais quand bien même, les connaissances évoluent, et je trouve que la recherche évolue tout le temps, donc je ne suis pas contre le fait qu'ils changent. Si on t'apprend que ce marqueur est hyper important et que tu te dis « zut, je n'ai pas stratifié le tirage au sort », tu n'as pas envie de mettre ton essai à la poubelle non plus. Je peux le concevoir. C'est juste que comme ce sont eux qui l'ont pris tout seuls et que c'est tardif dans la conduite de l'essai, c'est ce qui met mal à l'aise. Moi, je suis mal à l'aise. Je ne dis pas qu'ils ont triché. Je dis juste que je ne peux pas prouver qu'ils ne l'ont pas fait.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Jean-Christophe Lega, pour un commentaire rapide.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- C'est une question pour la fameuse interprétation des durées médianes de survie. Est-ce que le plus important n'est pas de voir que cela se maintient dans le temps, mais là, j'ai l'impression que cela se maintient dans le temps.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Les courbes s'écartent bien, oui.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, pour un cancer très grave. Écoutez, je crois que tout a été dit. La firme demande un SMR important, une ASMR II et un ISP. Là, c'est probablement un peu surévalué. Nous allons mettre au vote.

Sarah Koné, pour la HAS.- Du coup, nous sommes d'accord que c'est restreint pour les Siewert donc il faut faire le miroir.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous allons être obligés de faire le miroir des Siewert II et III. Nous voyons l'ISP, le SMR et l'ASMR pour les types I, puis le miroir pour les types II et III, qui de toute façon ne sont pas dans l'étude.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Et donc dans la population revendiquée, qui est de CPS supérieur à 10.

Sarah Koné, pour la HAS.- Oui, mais qui en fait correspond à l'AMM.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 18 voix pour une absence d'ISP, 11 voix pour un SMR important, 7 voix pour un SMR modéré, 16 voix pour une ASMR IV et 2 voix pour une ASMR III, dans les types I. Nous avons un SMR insuffisant dans les types II et III. Dans le type I, nous avons donc une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR IV. C'est donc un SMR insuffisant dans les types II et III.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- L'ASMR est versus chimiothérapie.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Oui.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous passons au dossier suivant.