HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 octobre 2022

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.

Seul l'avis d atoire

1. OPDIVO (Extension d'indication) - Examen

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Nous passons à OPDIVO, non plus dans l'œsophage mais dans le carcinome urothélial infiltrant le muscle. Nous pouvons faire entrer Patrick.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Concernant les liens du Professeur Dufour, il n'a pas été identifié de lien susceptible de le placer en situation de conflit d'intérêts.

(Patrick Dufour rejoint la séance.)

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Bonjour, Patrick. Merci beaucoup de te joindre à nous pour l'évaluation de cette nouvelle extension d'indication d'OPDIVO, pour laquelle nous allons d'abord écouter le chef de projet rappeler les données importantes du dossier. Ensuite nous t'écouterons. Je crois qu'il n'y a pas de contribution d'une association de patients.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous voyons une demande d'inscription sur la liste collectivités dans le cadre d'une extension d'indication. Je vous ai mis une slide à gauche avec l'indication de l'AMM. L'AMM a été obtenue en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle à haut risque de récidive après exérèse complète, dont les cellules tumorales expriment le PD-L1 au seuil supérieur ou égal à 1 %. À droite, vous avez l'indication sollicitée pour le remboursement, qui est plus restreinte que celle de l'AMM.

Elle est plus restreinte puisque comme vous le voyez en rouge, elle ajoute les patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles ou ayant refusé une chimiothérapie adjuvante par cisplatine. En clair, par rapport à l'indication de l'AMM, on enlève les patients qui n'étaient pas éligibles à la chimiothérapie par cisplatine ou les patients qui ont refusé la chimiothérapie adjuvante, donc ceux qui n'ont pas reçu le cisplatine en néoadjuvant et qui seraient candidats après la chirurgie à recevoir une chimiothérapie adjuvante.

Je vous dois quelques précisions sur le haut risque de récidive. Il est défini, dans le protocole et en pratique, par la taille de la tumeur, l'atteinte ganglionnaire et le grade histologique.

Concernant maintenant la non-éligibilité au cisplatine, la restriction que vous voyez existe dans le protocole de l'étude. C'est-à-dire que l'étude n'a pas pris le profil de l'AMM qui est à gauche. Elle a pris plutôt le profil qui est mentionné à droite, et les patients qui n'étaient pas éligibles pour recevoir une chimiothérapie à base de cisplatine étaient inéligibles pour des raisons qui sont les suivantes :

- soit la clearance de la créatinine était inférieure à 60 millilitres par minute ;
- soit il y avait, dans les antécédents, une perte d'audition de grade 2, une neuropathie périphérique de grade 2, un ECOG égal à 2 ou une insuffisance cardiaque.

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

Tous ces paramètres étaient une contre-indication à mettre en route une chimiothérapie par cisplatine. On se retrouve donc dans le carcinome urothélial et on s'intéresse à trois entités anatomiques qui sont, de haut en bas, le bassinet, l'uretère et la vessie. C'est principalement la vessie, qui représente plus de 80 % des cas dans ces entités anatomiques pour ce cancer.

Pour ce dossier, la firme avait déposé le même dossier que celui que vous avez évalué lors de l'accès précoce post-AMM dans le même cadre, c'est-à-dire avec la même restriction, dans la même indication restreinte, que vous avez évalué le 6 juillet 2022 et auquel vous avez donné un avis favorable qui a été entériné par une décision du Collège de la HAS.

Nous sommes sur les mêmes données, c'est-à-dire une étude de phase 3 comparative, randomisée, en double aveugle qui a comparé la monothérapie par nivolumab versus le placebo, puisqu'on se place dans un contexte où l'on n'a pas de traitement validé après une chirurgie du cancer de la vessie, chez des patients qui ne peuvent pas recevoir le cisplatine dans le cadre de l'adjuvant ou qui l'ont déjà reçu en néoadjuvant, auquel cas ils ne sont plus éligibles pour recevoir cette même chimiothérapie dans le cadre de l'adjuvant, c'est-à-dire après la cystectomie, après la chirurgie.

Un total de 709 patients ont été randomisés pour recevoir soit le nivolumab à 240 milligrammes soit le placebo, avec 353 patients dans le groupe expérimental et 356 patients dans le groupe placebo. Le critère principal était la survie sans maladie, c'est-à-dire sans récidive ni locale ni à distance, et sans événement décès, qui était comptabilisé dans ce critère.

Après une description brève de l'étude versée au dossier et que nous avions analysée initialement en juillet 2022, les critères étaient donc la survie sans maladie, que ce soit une rechute locale ou distante, ou un autre événement comme le décès qui était comptabilisé. Il y avait donc deux cocritères principaux : dans la population globale de l'étude et dans la sous-population PD-L1 au seuil supérieur ou égal à 1 %. C'était les deux cocritères principaux.

Il y avait en critère secondaire hiérarchisé la survie globale, qui devait être mesurée dans la population globale de l'étude et dans la sous-population avec PD-L1 supérieur ou égal à 1 %. La sous-population à PD-L1 supérieur ou égal à 1 % a représenté dans cette étude 40 % de l'effectif.

Je me suis permis d'ajouter quelques précisions sur les stades, puisque dans le document préparatoire on parle de stades qui sont éligibles à ces traitements et donc à un traitement à visée curative.

Voilà le cancer de la vessie dans la mesure de la classification TNM, c'est-à-dire le « T » pour la tumeur, le « N » pour ganglion et le « M » pour métastase. Pour la tumeur, le premier stade est le carcinome papillaire non envahissant. Après, c'est le carcinome in situ. Ensuite, si cela continue à évoluer, cela prend complètement la couche séreuse jusqu'au chorion. Une fois passé par cette couche, cela atteint le muscle. Ce que vous voyez ici, c'est la coupe sagittale. Dans toute cette partie, on est dans la muqueuse vésicale. Dans toute cette partie, on est sur le T1 jusqu'au chorion.

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

Une fois que l'on a dépassé le chorion, on touche la couche musculeuse et on est dans le T2. Le T3 est ce qui touche, dans la couche externe, la séreuse avec l'atteinte de la couche adipeuse. Ensuite, on passe à un T4 qui touche les organes voisins de la vessie, c'est-à-dire la prostate, les glandes séminales. Pour la femme, ce serait l'utérus.

Voilà un autre schéma qui montre un peu l'évolution en profondeur, dans l'épaisseur. Ces stades, jusqu'à T1, relèvent d'un traitement local qui est la mucosectomie. On enlève donc par voie endoscopique la muqueuse qui est touchée, et il y a des traitements adjuvants qui sont donnés en instillation locale par BCG thérapie ou MITOMYCINE. Ensuite, ce qui nous intéresse, c'est à partir de l'atteinte musculaire, la deuxième couche ici. Une fois qu'elle est atteinte, qu'on soit en T2, T3 ou T4 au-delà de la graisse périvésicale, c'est le sujet qui nous intéresse et qui relève d'une cystectomie avec un traitement adjuvant compte tenu de l'évolution locale de la tumeur et en prenant en compte le grade histologique et éventuellement l'atteinte ganglionnaire.

C'était juste pour faire un peu le topo et vous expliquer la partie anatomique pour laquelle il faut gérer un peu les critères d'inclusion de T2 jusqu'à T4. Je vais laisser la parole à notre expert en sachant que pour le dossier, la firme sollicite un SMR important, une ASMR de niveau III dans la stratégie thérapeutique et un ISP.

Patrick Dufour.- Merci. Le chef de projet a dit beaucoup de choses. C'est un dossier très proche de celui qui avait été discuté au mois de juillet pour l'accès précoce. Il est tellement proche que c'est le même. Sur des données générales par rapport à ce qu'a dit le chef de projet, dans les stades un peu avancés, c'est-à-dire T3 et T4, on a l'habitude de faire une chimiothérapie néoadjuvante, qui est avec deux protocoles principaux dans lesquels il y a à chaque fois du cisplatine mais pas seulement. C'est le MVAC ou l'association GEMZAR-cisplatine.

Ensuite, les patients sont opérés et il y a la discussion d'un traitement adjuvant pour lequel effectivement, à la date d'aujourd'hui, il n'y a pas de standard qui soit reconnu. Il y a pas mal de phases 2 et de choses comme cela. Il y a eu une phase 3 avec une autre immunothérapie qui est l'atezolizumab, mais qui s'est avérée négative dans son résultat.

Je vais entrer tout de suite dans l'étude parce que c'est le sujet de la discussion. C'est une étude qui a été publiée dans le New England récemment, en juin 2022, et qui compare chez les patients à haut risque — le haut risque ayant été défini avec de très belles images auparavant — un traitement par nivolumab versus un placebo. Ce qu'il est important de souligner pour la qualité de l'étude, c'est que c'est une étude en double aveugle. Il y a un nombre de patients important, 709 patients, avec une randomisation 1 pour 1, et des stratifications qui sont faites sur le score de PD-L1, c'est-à-dire supérieur à 1 % ou inférieur à 1 %, en sachant que les résultats sont donnés pour la population totale et pour la population exprimant PD-L1 supérieur ou égal à 1 %.

Il y avait également une stratification sur l'existence d'un envahissement ganglionnaire ou non, qui est un facteur pronostique important, et l'administration ou non d'une chimiothérapie néoadjuvante contenant du cisplatine, puisque dans la formulation de la demande du laboratoire il n'y a pas obligatoirement du cisplatine dans la chimiothérapie

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

néoadjuvante. Il peut y avoir de l'oxaliplatine, par exemple, mais enfin il n'y a pas d'étude comparative validant cette approche.

Le cocritère est la survie sans progression dans la population totale et la survie sans progression dans la population qui exprime PD-L1 supérieur ou égal à 1 %. Par ailleurs il y a des critères de jugement secondaires, la survie sans récidive, la survie globale, la survie à partir de la récidive, la tolérance bien entendu. Il y a une étude de qualité de vie avec des questionnaires validés et que nous avons l'habitude de voir, qui sont le questionnaire EORTC QLQ-C30 et un questionnaire plus spécifique aux tumeurs urinaires. Je pense que cette qualité de vie a une valeur puisque c'est une étude en double aveugle.

Sur la demande du laboratoire et la population qui fait l'objet de la demande, dans cette population on a un gain en termes de survie sans progression qui est important. Vous voyez les courbes, elles sont très nettement séparées. On a l'impression d'un plateau. Il faut faire attention parce qu'au niveau du plateau il n'y a plus grand monde, mais quand même, ce n'est pas souvent que l'on a des courbes de ce type, aussi bien séparées, qui restent séparées dans le temps et qui ébauchent un plateau.

Sur la population totale, il y avait également un gain, mais dans la population avec PD-L1 inférieur à 1 % il n'y a pas de gain. Je pense donc que ce qui est observé dans la population totale est guidé par la sous-population PD-L1 supérieur à 1 %. Un hazard ratio à 0,55, ce n'est pas rien. Il est hautement significatif.

Je ne l'ai pas fait figurer, mais vous l'avez dans le texte que je vous ai adressé, sur les résultats nous avons également une amélioration du délai à la survenue de récidive en dehors de l'appareil urinaire, avec également des courbes en plateau et bien séparées dans la population PD-L1 supérieur à 1 %. Nous n'avons pas les données de survie globale. Il n'y a pas de données et je n'en ai pas vu apparaître ces derniers temps, donc nous n'avons pas de données sur la survie globale. Ceci dit, quand on voit la séparation des deux courbes et le délai à la récidive, on peut imaginer qu'il y aura un gain sur la survie globale, mais il faut le démontrer et pour l'instant nous ne pouvons pas le dire parce que nous n'avons pas de résultat.

En termes de tolérance, c'est la tolérance habituelle que l'on voit avec le nivolumab, il n'y a rien de plus. Il y a une toxicité évidemment un peu plus importante avec le nivolumab qu'avec le placebo, heureusement, et les effets indésirables graves liés au traitement, c'est-à-dire les grades 3-4, qui sont ceux qui sont les plus significatifs, sont de 17,9 % versus 7,2 %. Il y a eu deux décès liés au traitement dans le bras nivolumab et aucun dans le bras contrôle.

Les décès en situation adjuvante sont toujours embêtants parce que vous savez que dans la situation adjuvante il y a une fraction de la population qui est guérie et qui ne bénéficie pas du traitement adjuvant, donc les décès sont quelque chose d'assez rédhibitoire en adjuvant. Il y a deux fois plus d'arrêts de traitement dans le bras expérimental. C'est lié à la toxicité, mais quand on regarde les effets secondaires liés au nivolumab, il n'y a pas de signal nouveau par rapport à ce que nous avons déjà vu dans plein d'autres localisations, que ce soit sur le plan dermatologique ou pneumologique.

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

Globalement, si on fait une synthèse, je trouve que c'est une étude qui est quand même de bonne qualité. C'est une phase 3 multicentrique en double aveugle. Le design est simple, c'est le traitement versus un placebo. Le bras contrôle, parce qu'on peut toujours le discuter, est recevable dans la mesure où actuellement il n'y a pas de traitement de référence qui ait démontré un bénéfice avec ce niveau de preuve, c'est-à-dire avec une phase 3. Le nombre de patients inclus est également important et la stratification a été faite sur un critère intéressant, qui est celui du taux d'expression de PD-L1.

Le critère de jugement principal est la DFS, qui est importante en situation adjuvante. Malheureusement, la survie globale est un critère secondaire et nous n'avons aucune donnée sur cette survie globale à la date d'aujourd'hui. L'étude de la qualité de vie a été un critère secondaire. Pour une fois elle était dans l'analyse hiérarchisée, et c'est une étude qui a été menée en double aveugle, donc pour moi elle a une valeur.

Nous avons donc un gain significatif avec un hazard ratio de 0,70 dans la population totale et de 0,55 pour la sous-population PD-L1 supérieur à 1 %, qui concerne la population qui fait l'objet de la présente demande, avec un plateau qu'il faudra confirmer même s'il y a peu de patients sur ce plateau. Il n'y a pas de détérioration de la qualité de vie, pas de données sur la survie globale et pas de signal nouveau sur la tolérance.

Au total, ma vision des choses est que les données de DFS sont quand même importantes avec une ampleur de l'effet qui est significative, une tolérance qui reste acceptable sans détérioration de la qualité de vie, donc pour moi le SMR ne se discute pas, il est important.

Pour l'ASMR, c'est toujours la même discussion. On est en situation adjuvante. On peut imaginer qu'il y aura un gain en survie globale, mais pour l'instant il n'est pas démontré. Nous n'avons pas de données sur la survie globale, donc je pense qu'à ce stade nous ne pouvons qu'accorder une ASMR IV et le dossier devra être revu ou réévalué lorsqu'il y aura des données de survie globale. Si cette survie globale était significativement augmentée, je crois à ce moment-là que l'ASMR III ne se discuterait pas. Pour l'instant, nous n'avons pas de données de survie globale.

Voilà mes positions.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Merci beaucoup, Patrick. C'est très clair, et surtout, comme tu l'as dit, c'est quand même globalement le même dossier que celui que nous avions vu pour l'accès précoce. Nous avions déjà pas mal discuté des points que tu as mentionnés. Il y a une question de Serge Kouzan.

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'avais deux questions, la première parce que nous avons discuté ce matin d'un dossier adjuvant dans le poumon et nous sommes tous très sensibles à cette histoire de mortalité induite par le traitement chez des gens potentiellement guéris. Tu disais qu'il y avait deux morts iatrogènes versus zéro. Est-ce que dans les chiffres de mortalité plus globales il y a un déséquilibre ou est-ce que ce n'est que deux versus zéro ?

Patrick Dufour.- C'est deux versus zéro en toxicité. Dans le bras placebo, il y a plus de décès liés à la progression de la maladie ou à la récidive que dans le bras expérimental, évidemment.

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

En termes de toxicité, il y a deux décès dans le bras nivolumab et il n'y en a pas dans l'autre bras.

Serge Kouzan, membre de la CT.- D'accord. Avons-nous les chiffres d'OS globale ?

Patrick Dufour.- Non, je ne les ai pas trouvés. Il me semblait les avoir vus dans le dossier de l'EMA. Je ne sais pas, peut-être que le chef de projet peut répondre.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non, nous ne les avons pas. C'est immature. Ils attendaient au moins 93 événements décès et ils ne sont pas arrivés à ce stade. Quand ils ont fait le suivi médian qui était de 22 mois lors de l'analyse, on avait 39 versus 57 récidives ou décès, donc il y avait peu d'événements.

Serge Kouzan, membre de la CT.- D'accord. La deuxième question que j'ai est la suivante. Je n'arrive pas bien à comprendre le rétrécissement du champ du remboursement. Ce sont les gens qui ont eu une chimiothérapie néoadjuvante, ce qui est tout à fait logique parce que quand on voit le forest plot cela améliore les résultats. La deuxième ligne, ce sont les patients qui n'ont pas eu de chimiothérapie néoadjuvante parce qu'ils ne le voulaient pas. Non ?

Patrick Dufour.- Ce sont les patients qui ne sont pas éligibles à un traitement adjuvant par cisplatine en raison d'un refus ou parce qu'ils ne sont pas éligibles à un traitement par cisplatine. Le chef de projet a donné les critères de la non-éligibilité.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Combien de personnes est-ce que cela laisse de côté ?

Patrick Dufour.- Nous n'avons pas ces chiffres.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est-à-dire ? C'était dans les critères d'inclusion de l'étude.

Patrick Dufour.- La question qui est posée est de savoir, par rapport au screening, combien ont été exclus pour cette raison. C'est ta question ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Non. Si on prend tous les patients qui ont été inclus et que l'on élimine tous ceux qui ont moins de 1 % de PD-L1, sur ce chaland de patients, combien ne bénéficieront pas de ce traitement parce qu'ils ne rentrent pas dans les clous du libellé du remboursement ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Dans l'étude, 40 % des patients ont eu le néoadjuvant. Cela veut dire que près de 60 % des patients ne l'ont pas eu.

Patrick Dufour.- Il y a 308 patients qui l'ont eu et 401 patients qui ne l'ont pas eu.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Est-il justifié de les exclure ?

Patrick Dufour.- C'est une situation qui existe. Le traitement néoadjuvant du MVAC, cela secoue un peu. Ce ne sont pas des tout jeunes qui ont des cancers de la vessie et il y a souvent des comorbidités, parce que le cancer de la vessie est lié en grande partie au tabac, donc je peux comprendre cela. Après, ceux qui n'ont pas eu la chimiothérapie néoadjuvante pour

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

différentes raisons, cela peut être leur choix, le choix du clinicien, ne doivent pas être pénalisés pour autant.

Quand on regarde les analyses par sous-groupes, mais c'est évidemment très sujet à caution, cela n'a pas l'air de les pénaliser. Ceci dit, quand on regarde le tableau selon qu'ils aient eu ou non la chimiothérapie néoadjuvante, ceux qui l'ont eue ont un meilleur pronostic que ceux qui ne l'ont pas eue. C'est significatif dans un cas et pas dans l'autre, mais les effectifs ne sont pas tout à fait les mêmes. Après, c'est une situation qui existe. Je pense qu'il aurait été dommage de les sortir de l'étude.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Il y avait une stratification sur le fait d'avoir eu la chimiothérapie néoadjuvante. C'est quand même robuste de dire qu'il y a une interaction entre l'efficacité de l'OPDIVO et le fait d'avoir eu du sel de platine.

Patrick Dufour.- Je pense qu'on a probablement une masse résiduelle qui est plus faible. J'imagine cela comme ça. La chimiothérapie néoadjuvante, que ce soit le MVAC ou le GEMZAR-cisplatine, est une chimiothérapie très efficace, donc je pense que c'est un peu cela. On part probablement d'une masse résiduelle qui est plus faible, mais là encore cela reste à démontrer. J'essaie de trouver les résultats avec la stratification. Je ne les ai pas. Est-ce que tu les as ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Nous prenons une question de Hugues en attendant que vous les retrouviez.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je suis juste un peu troublé par la discussion et je voulais avoir une confirmation. En adjuvant, on ne fait pas de chimiothérapie à base de sel de platine ? C'est quelque chose de clair ?

Patrick Dufour.- Sauf s'ils n'en ont pas eu avant.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- En adjuvant, ce qui est démontré si j'ai bien compris, ce ne sont que ceux qui n'ont pas pu le recevoir en néoadjuvant, en fait. Sinon, il n'y a rien de démontré s'ils l'ont eu en néoadjuvant.

Patrick Dufour.- Voilà. En traitement adjuvant, il n'y a rien de démontré actuellement.

Hugues Blondon, membre de la CT.- En adjuvant on fait des sels de platine s'ils n'en ont pas eu avant. Est-ce que l'OPDIVO n'aurait pas dû se comparer à cela ?

Patrick Dufour.- Non parce que c'est quelque chose qui va être fait par les cliniciens en disant « voilà, il y a un risque important, je fais une chimiothérapie adjuvante chez un patient qui n'a pas eu de néoadjuvante parce que cela va lui faire gagner ». Peut-être, mais ce n'est pas démontré.

Entre temps, j'ai retrouvé la réponse à la question qui m'était posée dans une analyse de sous-groupe. Il y a une probabilité plus importante de DFS avec le nivolumab que le placebo qui était observée indépendamment du statut ganglionnaire, du statut PD-L1 ou de l'utilisation

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

ou de la non-utilisation d'un traitement préalable néoadjuvant à baser sur du cisplatine, donc a priori, c'est indépendant des facteurs de stratification.

Là, ils raisonnent en population totale versus la population qui a un PD-L1 supérieur à 1 %, mais dans la sous-population qui a un PD-L1 inférieur à 1 %, les courbes se superposent. C'est pour cela qu'il me paraît également logique de réserver ce traitement aux patients dont la tumeur exprime un PD-L1 supérieur ou égal à 1 %.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- De toute façon, c'est ce qu'a fait l'AMM.

Patrick Dufour.- Oui et cela me paraît logique. L'essai clinique supporte cette affirmation. Après, on est un peu gêné avec ce qu'il s'est passé avec l'atezolizumab. On n'a pas d'explication particulière. Avec l'atezolizumab, une étude similaire ne donne pas de bénéfice.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Ce n'est pas le même médicament.

Hugues Blondon, membre de la CT.- En survie globale ou en survie sans progression ?

Patrick Dufour.- C'est une colle que tu me poses, comme d'habitude.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je retire ma question, Patrick.

Patrick Dufour.- C'est au moins la DFS, mais après, la survie globale, cela m'étonnerait qu'ils l'aient sortie parce que dans ces situations adjuvantes il faut beaucoup de temps, mais je m'avance.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Je me demandais s'il y avait des données avec du NNT, par exemple.

Patrick Dufour.- Non, je ne les ai pas trouvées.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Cela aurait été intéressant, à partir du moment où on voulait ne pas exposer une population et cibler sur une autre, avec des NMT différentes voire des NNH différentes. Cela aurait été intéressant.

Patrick Dufour.- Après, effectivement, c'est ce qui a été discuté auparavant, on n'aime pas les décès en phase adjuvante. C'est évident. Ceci dit, c'est une discussion qui est avec le patient. Quand on voit le gain, et je parle sur la DFS, puisque nous n'avons pas d'autres éléments, ou le gain sur la survie sans récidive à distance, franchement on est poussé à faire ce traitement dans cette situation. Est-ce que cela se traduira par un gain en survie globale ?

Je pense que oui, ou alors ce serait très surprenant, mais nous ne l'avons pas. Ce n'est pas souvent qu'on a de tels écarts entre les courbes en adjuvant et que cet écart se retrouve également dans les délais à la survenue d'une récidive. Le délai à la survenue d'une récidive, ce n'est pas anodin dans le cancer de la vessie, parce que quand il y a une récidive il faut reprendre un traitement, voire reprendre de la chirurgie, et dans ce cas les traitements sont relativement délabrants. Le fait de gagner un an ou deux ans, ce n'est pas rien. C'est tout le problème des traitements adjuvants. Je pense que la survie globale est importante, mais la survie sans récidive est également importante.

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

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Ok. Pour l'étude atezolizumab, c'était de la DFS. Merci beaucoup, Patrick. Je crois que nous sommes parfaitement éclairés pour pouvoir voter. Bonne fin de journée.

Patrick Dufour.- Bon vote et bonne journée. Au revoir.

(Patrick Dufour quitte la séance.)

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Y a-t-il de nouvelles remarques ? Nous avons déjà vu ce dossier deux fois. Le laboratoire demande un SMR important, une ASMR de niveau III et la reconnaissance d'un intérêt de santé publique. Nous trouvions assez raisonnable de suivre la préconisation de Patrick.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Qu'en est-il sur l'ISP ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Sur l'ISP, c'est plutôt l'inverse. Il y a plutôt une dégradation du parcours, puisque le bras de comparaison est une surveillance. Il paraît compliqué de reconnaître un ISP dans ce contexte.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Il n'y a pas d'effet sur la mortalité, actuellement.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Tout à fait. Peut-être que nous demandons à réévaluer lorsque les données de survie globale seront matures.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je vous donne juste le calendrier pour la survie globale. L'EMA leur a demandé. Le délai est à 2027, donc dans cinq ans. Comme il y a peu d'événements, il faut patienter longuement pour avoir ces data.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Nous leur demanderons de regarder ces données. Êtes-vous prêts à voter ? Allons-y.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il y aura un SMR en miroir puisque comme vous l'avez vu, l'AMM est plus large que le périmètre dans lequel vous allez accorder éventuellement un SMR important ou autre chose.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Tout à fait.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Nous avons 19 voix pour une absence d'ISP. Nous avons 19 voix pour un SMR important. Nous avons 18 voix pour une ASMR IV et 1 voix pour une ASMR III. Nous avons 18 voix pour un SMR insuffisant en miroir et 1 abstention.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous pouvons donc le considérer comme adopté. L'adoptons-nous sur table ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je pense, oui.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- J'ai une question générale. Est-ce que dans l'écrit, vous souhaitez mettre que c'est en comparaison au placebo ou dans la stratégie ? Il n'y a pas de

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

traitement validé. Souhaitez-vous dire, dans l'ASMR, que l'OPDIVO apporte une ASMR IV par rapport au placebo ou dans la stratégie thérapeutique ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Qu'est-ce que cela change ? La stratégie, c'est la surveillance ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Dans la stratégie, cela me va.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Parfait, merci.

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