



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 octobre 2022

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. TECENTRIQ - Examen — Post-AMM — Première demande

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner une demande d'accès précoce post-AMM pour TECENTRIQ, l'atezolizumab, qui est un anti PD-L1 donc qui appartient à la famille des immunothérapies, pour une extension d'indication obtenue en juin dernier en monothérapie. Il s'agit d'un traitement adjuvant, c'est-à-dire après résection complète et chimiothérapie à base de platine. C'est chez les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avec risque élevé de récurrence, des tumeurs qui présentent une expression de PD-L1 supérieure ou égale à 50 % et sans mutation EGFR ni réarrangement ALK.

Dans cette indication revendiquée pour l'accès précoce, c'est le même libellé que l'AMM. Il n'y a pas eu d'accès compassionnel auparavant ni d'ATU et ce dossier est également programmé en droit commun pour le 23 novembre.

Je vais laisser la parole à Serge Kouzan. Nous avons également Corinne Alberti en expertise pour ce dossier et nous avons reçu une contribution de patients.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Nous avons fait une présentation commune avec le chef de projet. Je lui repasserai la main pour certaines diapositives et je parle également sous son contrôle parce que c'est un dossier où l'analyse des données est assez complexe.

Je vais commencer par dire dans quel cadre opérationnel on se place. Pour une fois, on n'est pas dans un cancer du poumon métastatique avec une survie à 5 ans de 10 % à 20 %. On est dans la petite minorité de cas de cancers du poumon qui sont opérés.

Pourquoi est-ce que cela ne concerne qu'une minorité ? C'est parce que malheureusement, les trois quarts des diagnostics se font déjà au stade métastatique du fait de l'aspect asymptomatique de la tumeur initiale, et d'autre part on peut avoir un cancer localisé mais être inopérable du fait des comorbidités, notamment respiratoires parce qu'il faut pouvoir supporter l'ablation d'une partie du poumon, ou du fait de comorbidités satellites, cardiovasculaires, etc.

Quand on opère et quand l'exérèse est complète, c'est-à-dire quand on a enlevé toute la tumeur avec des marges satisfaisantes et qu'il y a eu une résection de la totalité des ganglions médiastinaux, la moitié va récidiver dans les cinq ans. C'est la courbe bleue que vous voyez en bas à gauche. En fait, l'hypothèse est qu'il y a à côté de la tumeur macroscopique des cellules microscopiques qui étaient non seulement au-delà de la tumeur mais également des ganglions réséqués.

C'est pour cela que depuis une quinzaine d'années, après moult essais, la chimiothérapie adjuvante a été validée, mais comme vous le voyez sur la diapositive en bas à gauche, le bénéfice de survie qui est réel est de 4 % à 5 %. Vous voyez que la survie sous chimiothérapie adjuvante est la courbe jaune. À 5 ans, le bénéfice de survie est de 4 % à 5 %. Il se trouve que quand on décortique un peu le bénéfice de survie, il y a, dans la première année, un prix à

payer de surcroît de mortalité non lié au cancer. Ce surcroît de mortalité réapparaît d'ailleurs au-delà de cinq ans. En fait, il y a des plus et des moins dans le bénéfice/risque de cette chimiothérapie adjuvante qui néanmoins fait partie des standards à partir du stade IB et jusqu'au stade IIIA.

De quoi s'agit-il ? Il s'agit de l'atezolizumab, qui est donc un anti-PDL1, qui a été mis en adjuvant dans une étude ouverte dans laquelle les patients étaient inclus quel que soit le niveau de PD-L1, qu'il soit négatif ou positif. C'était des patients correctement opérés de stade IB à IIIA dans les 4 à 12 semaines après le geste opératoire. Le protocole consistait d'abord en l'administration de la chimiothérapie adjuvante, c'est-à-dire 4 cycles de doublet platine, puis une randomisation entre soins habituels, c'est-à-dire surveillance, et atezolizumab qui a été administré pendant 16 cycles. Le suivi se faisait par scanner, puis par radio alternée avec scanner.

La randomisation initiale tenait compte d'un certain nombre de choses, les stades, etc., et des strates de niveau de PD-L1. Ce qu'il faut savoir, c'est qu'il y a eu deux tests de PD-L1 utilisés dans cet essai. C'était à chaque fois des tests ROCHE, et le laboratoire de l'atezolizumab est également ROCHE. Les tests, initialement, évaluaient non seulement le marquage PD-L1 au niveau des cellules tumorales mais également du tissu interstitiel. Cela faisait des strates de randomisation qui ont été abandonnés quelques années plus tard pour une simplification avec uniquement les PD-L tumoraux pris en compte.

Sur le critère de jugement principal, c'est là qu'il va y avoir un gros problème. Comme pour tous les traitements adjuvants, c'est le disease-free survival, c'est-à-dire selon l'événement qui arrive en premier, soit la récurrence de la maladie, soit le décès. Là où il y a un biais majeur, c'est que c'est l'investigateur lui-même qui évaluait ce critère dans cette étude ouverte. Il se trouve que quand le dossier est passé à la FDA, la FDA a demandé à ce qu'il y ait une réévaluation de tous les end points par un comité indépendant. Cette évaluation n'est pas terminée. Lorsqu'il y a eu l'évaluation à l'EMA, environ 50 % des données étaient disponibles. Actuellement, nous avons 80 % des données disponibles.

Il y avait un certain nombre de critères secondaires. Le critère hiérarchisé était la survie globale dans la population ITT, qui comporte tous les stades anatomiques tumoraux, et il y avait d'autres critères de jugement secondaires non hiérarchisés, en particulier dans la sous-population à PD-L1 supérieure 50 %. Je le souligne parce que ce sera le champ de l'AMM.

L'évaluation des critères de jugement se faisait d'une manière hiérarchique, avec en premier les stades II-IIIa avec PD-L1 supérieur à 1%, puis les stades II-IIIa quel que soit le PD-L1, puis tous les stades, c'est-à-dire qu'aux stades II-IIa on ajoutait les stades IB en ITT. L'étude n'est pas terminée et les données qui nous ont été fournies, c'est l'analyse intermédiaire de janvier 2021.

Quel est le chaland de patients inclus ? Il y a eu 270 patients qui ont eu le geste chirurgical qui ont eu la chimiothérapie. Il y en a 21 % qui n'ont pas été randomisés dont 5 % à 6 % de récidives d'essais précoces. La patientèle est standard pour un essai dans le monde occidental, ils sont blancs pour 73 %, etc. La plupart sont masculins, la plupart sont tabagiques. Il y a 14 % de patients qui avaient une mutation EGFR ou ALK, en sachant qu'il n'y a pas 100 % des

patients qui ont été testés. J'en parle parce qu'on sait maintenant que l'immunothérapie n'a pas vraiment d'action positive dans ces sous-groupes.

S'agissant de la répartition des PD-L1, la moitié avait plus de 1 % et le quart avait plus de 50 %. La médiane de suivi est de 32 mois.

Ici, c'est une diapositive compliquée. Vous avez plusieurs populations. Les premières lignes, c'est le critère primaire, la DFS. La première analyse, c'est la deuxième colonne à partir de la droite. C'est la première analyse hiérarchisée. Ensuite, il y a la deuxième analyse hiérarchisée, puis il y a la troisième analyse hiérarchisée.

On oublie pour le moment la première colonne de droite, qui est presque la population de l'AMM. Vous voyez qu'il y a deux catégories de lignes horizontales. Il y a les critères primaires, dans lesquels il y a ce qu'on appelle la « disease-free survival », qui se décline d'une part avec les récurrences des maladies et d'autre part le décès, mais le décès qui survient en premier. D'autre part, il y a une comptabilisation de tous les décès dans la mortalité globale. La première ligne, encadrée en bleu, est l'analyse de janvier 2021 qui a été fournie avec le reste de l'analyse. On a aussi des données de survie d'avril 2022.

Sur la diapositive suivante, c'est le déroulement hiérarchique des résultats. La première analyse est positive en ce qui concerne la DFS. La deuxième analyse est positive en ce qui concerne la DFS. La troisième n'est pas significative, ce qui avait interrompu le cheminement hiérarchique.

Si on se concentre sur la DFS, on voit certes qu'il y a des récurrences de maladie moindres dans le groupe atezolizumab dans l'ensemble des trois colonnes, avec des chiffres de 73, 147, 156, versus le contrôle où il y en a un peu plus. Par contre, les décès comptabilisés dans la DFS sont à l'opposé. C'est-à-dire qu'il y a plus de décès dans la DFS dans les trois colonnes, en sachant qu'en ce qui concerne la comptabilité de tous les décès globaux, on retrouve ce que pointe le chef de projet, c'est-à-dire un excès de décès dans la population ITT dans la deuxième analyse, mais pas dans la première.

Compte tenu de ces excès de décès, au niveau de l'AMM, il a été considéré la sous-population dans laquelle les PD-L1 tumoraux étaient supérieurs à 50 % au stade II-IIIa. Cela fait un groupe restreint de 229 patients dans lequel il n'y a pas d'excès de décès. Vous voyez qu'il y en a 3 versus 2 et une récurrence de la maladie moindre. La DFS est donc de -57 % dans ce sous-groupe. Ce n'est pas le sous-groupe de l'AMM, parce qu'il y a encore les EGFR et ALK. Ce sous-groupe était prévu en ce qui concerne l'analyse dans un amendement au protocole mais ne faisait pas partie de la séquence hiérarchique.

Sur les 229 patients, il y a eu 20 patients qui avaient une mutation EGFR ou ALK qui ont été enlevés. Sur la diapositive, le champ de l'AMM est donc celui des patients PD-L1 à plus de 50 %, avec exclusion des cancers EGFR et ALK positifs, soit 20 % de la population initiale.

Là, je laisse la parole au chef de projet parce que c'est lui qui a collé le résultat en bas à droite.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Effectivement, comme vous l'a dit Serge, ces résultats sur la population des patients à PD-L1 supérieur ou égal à 50 %, de stade II-IIIa et non mutés, sont

des analyses complètement post hoc qui ont été demandées par l'EMA au vu des résultats que vous a présentés Serge avant, notamment le déséquilibre des décès dans la DFS.

C'est donc une analyse post hoc qui n'a pas été ajustée sur la multiplicité. Surtout, pour les tailles d'effet que vous voyez ici pour la survie sans maladie, c'est de la DFS évaluée par l'investigateur dans une étude en ouvert, mais cela correspond donc aux tailles d'effet observées sur la population qui a finalement obtenu l'AMM pour la survie sans maladie ici et pour la survie globale ici.

Comme vous l'a dit Serge, la survie globale en population ITT était un critère hiérarchisé mais qui n'a pas été analysé du fait de l'arrêt de la séquence hiérarchique. On est donc sur de l'exploratoire complet.

Je ne sais pas si vous voulez ajouter quelque chose sur cette diapositive, Serge.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Non. Sur la diapositive suivante, j'avais dit au début que la FDA avait demandé une réanalyse des end points par le comité indépendant. Nous disposons actuellement de 80 % de la population ITT. Si vous regardez les chiffres des décès en haut à gauche dans le cadre bleu, il y en a 97 versus 90. C'est l'analyse par l'investigateur.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Excuse-moi de t'interrompre, il est écrit « décès ». Est-ce une faute ? Est-ce que ce sont des décès ou des progressions ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ce sont des décès. La première ligne, ce sont les décès en janvier 2021. La deuxième ligne ce sont les décès en avril 2022. Ce ne sont que les décès.

Si on regarde les 80 % de cette analyse réanalysée par le comité indépendant, dans le cadre bleu plus bas vous avez, à la fois pour le groupe contrôle et le groupe atezolizumab, la DFS déclinée en décès ou récurrence de la maladie.

Pour regarder les discordances, il suffit de regarder une colonne adjacente à l'autre. Par exemple, pour atezolizumab, vous avez 28 décès par l'investigateur et 39 par le comité externe. Dans le groupe best care, vous avez 7 décès par l'investigateur et 29 décès par le comité externe. Il y a donc des discordances majeures.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- En fait, ici, c'est le premier événement qui compte.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, c'est le premier événement qui compte.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Si je peux me permettre, la discordance provient de la ligne du dessus, sur le fait que les progressions n'ont sûrement pas été comptabilisées de la même façon.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, tout à fait. En fait, il y a des discordances majeures dans tous les end points et cela se reventile différemment.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est parce que ce sont des décès sans récurrence. Comme ils trouvent moins de récurrence, ils ont forcément plus de décès sans récurrence. À mon avis, c'est cela le problème.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est cela, mais donc il y a des discordances. Nous sommes d'accord qu'il y a des discordances.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, oui. À t'entendre, on avait l'impression qu'ils avaient trouvé des morts en plus. C'est pour cela.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Non, pas du tout. Je repasse la parole au chef de projet.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous voyez ici les critères hiérarchisés tels qu'ils avaient été prévus dans le plan d'analyse statistique.

Il y a d'abord la survie sans maladie dans cette population-là, puis celle-là, puis celle-là. La séquence hiérarchique, c'est si c'est statistiquement significatif, on passe au suivant, etc.

Ce qui vient de vous être dit et que je vous remets ici, c'est que dans cette colonne, vous avez les analyses par les investigateurs avec ici encadré le nombre de décès qui avait conduit l'EMA à s'interpeller et à dire « attention, dans la DFS il y a beaucoup plus de premiers événements de décès que dans le groupe surveillance ». On voit en fait que quand c'est analysé par le comité indépendant, ce n'est pas la même chose parce qu'en fait, il y a des récurrences considérées par l'investigateur qui n'ont pas été considérées comme telles par le comité indépendant et les patients ont fini par décéder. On voit que ces chiffres sont un peu différents.

Quel est l'impact ? Ici, c'est la même chose. Ce sont les critères hiérarchisés, sauf que cette fois vous avez les tailles d'effet associées, donc les hazard ratios, puisque les analyses de survie, c'est « tant » jusqu'à l'événement. La colonne de gauche, c'est l'analyse par l'investigateur et c'est donc ce qui a été considéré par l'EMA. Vous voyez dans la colonne de droite que l'on a ces tailles d'effet qui sont un peu moins importantes, donc nous avons probablement une surestimation de l'effet de l'atezolizumab par l'investigateur, puisque vous voyez qu'ici le hazard ratio diminue un peu.

Il faut prendre aussi en compte le fait que ce ne sont que 80 % des analyses mais on voit que le premier critère est statistiquement significatif pour les deux. Pour le deuxième cela ne fonctionne plus. Pour le troisième, cela ne fonctionne pour aucun des deux. Dans tous les cas, ce que nous montrent ces analyses, c'est que l'analyse par l'investigateur dans une étude en ouvert aboutit à une mauvaise évaluation, une évaluation biaisée, puisqu'on a une surestimation de la taille d'effet.

La séquence hiérarchique s'arrête puisque le troisième critère en population ITT n'était pas significatif. Ici, vous avez le critère qui est exploratoire, la survie globale, qui n'est évidemment pas différente entre les deux groupes.

Là, vous avez le critère dont vous a parlé Serge tout à l'heure et qui était la survie dans cette population-là. Ce sont les 229 patients. Ce n'est pas tout à fait la population d'AMM, puisqu'il faut ajouter les non mutés. Vous voyez que c'est pareil, on a probablement une surestimation de la taille d'effet par l'investigateur.

Le problème, c'est que dans la diapositive que vous a présentée Serge tout à l'heure sur la population AMM à PD-L1 supérieur ou égal à 50 % et de stade II-IIIa, nous n'avons pas les données par le comité indépendant.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je vais passer assez rapidement sur la tolérance. Que ce soit dans la population globale de l'essai ou la population de l'AMM, en gros, l'immunothérapie entraîne des effets iatrogènes à médiation immunitaire. Quand on regarde la colonne de droite, qui est le contrôle, versus la colonne de gauche, on voit qu'il y a des événements immunitaires que l'on connaît bien maintenant. Cela entraîne quand même, dans le groupe total, des décès iatrogènes. Il n'y en a apparemment pas dans le groupe limité de l'AMM. La iatrogénie existe, même si elle est gérable. Ce n'est pas un élément bloquant.

Que peut-on dire aujourd'hui ? On peut dire que si on prend la population de l'essai, c'est-à-dire tous les patients opérés correctement quel que soit leur niveau de PD-L1, cette stratégie se révèle plutôt délétère dans 8 cas sur 10.

Dans la sous-population considérée dans l'AMM, il n'y a aucune robustesse méthodologique de cet isolement et ce n'est pas la première ni la dernière fois que nous aurons des cadres restreints d'AMM basés sur des analyses post-hoc. Le problème, c'est que le critère principal sur lequel se fonde l'industriel est biaisé puisqu'on a déjà, sur une partie de la réanalyse, des différences importantes.

Certes, sur cette sous-population il n'y a pas de surmortalité. Il y a une esquisse de bénéfice mais les données sont non matures, et il y a cette discordance dans les end points en sachant que le comité indépendant n'a pas fini son travail.

Je passe à la suite des conclusions. En fait, on n'est pas du tout dans une situation de cancer métastatique où les gens vont mourir dans les deux années qui viennent et où finalement la iatrogénie des traitements qu'on applique a beaucoup moins d'importance. Ici, après exérèse complète, grosso modo, 45 % à 50 % des patients sont potentiellement guéris. Par conséquent, les stratégies qu'on va leur proposer doivent avoir un rapport bénéfices/inconvénients robustement évalué et plus stringent que dans les situations métastatiques. Je pense qu'aujourd'hui, avec les données que l'on nous a données, on ne peut pas évaluer ce bénéfice de manière robuste.

En ce qui concerne cet accès précoce, de mon point de vue, il est donc urgent d'attendre des résultats robustes, d'autant plus que la semaine dernière, un essai dans la même population avec le pembrolizumab, qui est donc un autre inhibiteur de PD-L1, a été publié dans le Lancet Oncology. Il montre également des résultats parallèles, d'ailleurs dans un essai correctement fait puisque celui-ci il est en double aveugle. Il y a une diminution de la DFS mais il y a un petit excès de mortalité initiale.

Ce n'est pas simplement le fait que cet essai ait été mal réalisé. C'est peut-être aussi une histoire de classe, une histoire de positionnement temporel de cette immunostimulation qui serait peut-être meilleure si elle est faite avant la résection tumorale, mais c'est une autre histoire. Toujours est-il qu'en ce qui me concerne, pour l'accès précoce, je pense que nous n'avons pas de résultats robustes et qu'il est urgent d'attendre. Je crois que j'ai terminé.

Pierre Cochat, Président.- Nous sommes d'accord qu'actuellement, en traitement adjuvant, il n'y a rien d'autre ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Il y a la chimiothérapie qui est faite avec quatre cycles de doublet platine qui amène cette amélioration modeste de survie de 5 % à 5 ans avec une iatrogénie secondaire que l'on commence à mieux évaluer maintenant.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. C'est à Corinne.

Corinne Alberti, membre de la CT.- Il y a déjà beaucoup d'éléments qui ont été donnés. C'est vrai que la validité interne de l'étude n'est pas très bonne pour plusieurs critères. Déjà, il y a le choix d'un essai randomisé en ouvert avec une évaluation du critère de jugement par l'investigateur, dont on voit bien que cela a une influence sur le classement.

Ensuite, les analyses ont été stratifiées sur le PD-L1 mais ce n'est pas comme cela que la randomisation a été faite initialement puisque cela a été modifié au cours du temps. Il peut y avoir tout à fait un biais de sélection qui corresponde à cela.

Sur la hiérarchisation des analyses, en fait, c'est vrai qu'on peut s'abriter derrière le fait que hiérarchiquement c'était initialement la DFS et que la survie globale ne devrait pas être regardée. Ceci dit, il me semble que le fait de porter l'analyse primaire uniquement sur une analyse de la DFS, en sachant que la plupart des événements sont portés par des rechutes, est tout à fait discutable de mon point de vue. On voit bien que même si dans différentes analyses l'effet du traitement sur la DFS est réel, en tout cas sur la survie globale il n'y a pas d'effet, bien qu'il faille encore attendre puisque d'après ce que j'ai compris nous ne sommes pas encore au nombre d'événements attendu sur la survie globale.

De plus, de nombreux amendements ont été réalisés sur les sept ou huit ans qu'a duré l'étude et ont porté sur les hypothèses primaires, puisqu'initialement on partait de la population en ITT et au cours du temps, cela s'est restreint sur les sous-groupes que l'on examine. Le fait de reposer l'AMM sur les analyses post hoc demandées par l'EMA est tout à fait discutable, ce qui peut tout à fait expliquer cet excès d'efficacité, ce d'autant que cette première évaluation est faite par les investigateurs.

Voilà.

Pierre Cochat, Président.- Merci.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il me semble que nous avons reçu une contribution de patients.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Oui. Il s'agit de l'association « De l'Air ! ». Il s'agit d'une association non agréée. Je passe sur le fardeau de la maladie que nous connaissons bien. Ils n'ont pas de remarque sur les PROMs et ils n'ont pas vu le PUT. Ils signalent au passage que le suivi de la pharmacovigilance n'est pas vraiment accompagné et que les patients contribuent peu.

S'agissant de leur attente, pour eux, l'immunothérapie a démontré son intérêt majeur en augmentant les chances de guérison qu'ils estiment plus loin à 10 %, c'est-à-dire supérieures

à la chimiothérapie postopératoire, qui augmente les chances de guérison de 5 %, et l'intervention chirurgicale.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Il y a quelques questions. Jean-Christophe Lega ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Je voulais vraiment remercier nos experts sur la clarté de leur analyse alors que le dossier est compliqué sur une première lecture.

J'avais un commentaire sur le fait qu'on ait analysé un sous-groupe avec une population numériquement extrêmement peu nombreuse. Je pense que par défaut de puissance, s'il y avait un signal éventuellement de toxicité sur un critère de décès, on ne pourrait pas l'observer. Nous avons 229 patients et il y a 2 ou 3 décès dans chaque bras. C'est aussi la limite des sous-groupes, si vous voulez. C'est que d'un côté on peut avoir un risque de type 1, donc d'inflation du risque de trouver par erreur un résultat, mais on a aussi un défaut de puissance qui est très marqué. C'est un commentaire. Je pense que Corinne, Serge et le chef de projet iront dans mon sens.

Corinne Alberti, membre de la CT.- Oui. De toute façon, c'est vraiment un sous-groupe de sous-groupe, donc forcément ce n'est pas correct.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Y a-t-il d'autres questions ? Patrick Niaudet ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je voulais demander si à votre connaissance il y avait des essais d'immunothérapie en préopératoire. Tu y as fait un peu allusion indirectement tout à l'heure, mais y a-t-il des essais actuellement ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- La réponse est oui. Il y a deux essais d'adjuvants, celui que nous venons de voir et le pembrolizumab, dont les premières conclusions ont été publiées la semaine dernière, et il y a deux essais de néoadjuvants, donc avant l'intervention, alors que le pool tumoral et antigénique est présent, pour lesquels nous n'avons pour l'instant aucune donnée.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Quand peut-on espérer en avoir ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je n'ai pas regardé les dates de début donc je ne sais pas répondre mais je pense que c'est dans l'année qui vient puisque tout cela a été lancé en même temps.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Je propose que nous passions au vote de cet accès précoce post-AMM. Je propose que nous le votions globalement et que nous y revenions selon le résultat.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Quelle est la durée du traitement par atezolizumab ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ce sont seize cycles.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Il y a donc une limite, quand même.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Grosso modo, c'est une petite année.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Dans le RCP c'est pareil, c'est limité à un an.

Pierre Cochat, Président.- Étienne ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Ma question était de savoir comment les patients étaient traités en rechute. J'ai toujours un peu de mal avec les critères de jugement de DFS dans des essais de maintenance ou de traitement adjuvant, parce que si jamais le traitement fait partie éventuellement du traitement habituel de rechute, la question que je me pose est de savoir si cela fait partie de la stratégie utilisée en rechute pour quelqu'un qui va rechuter sous inhibiteur de checkpoint, et si cela ne risque pas de diminuer l'efficacité. Là, on va quand même proposer le traitement à des patients qui, dans une proportion importante, n'auraient jamais rechuté.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est une excellente question.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Pour moi, pour ce genre de stratégie de traitement de maintenance, c'est quand même la survie globale qu'il faudrait mettre plutôt que la DFS. La question posée est quand même une question de stratégie de traitement. Les patients sont opérés et en rémission, une grande partie ne va pas rechuter. C'est bien d'éviter une rechute, mais si les rechutent qui surviennent dans le bras traité ne sont plus traitables parce qu'on a déjà « grillé » le traitement de la rechute, en fait on a juste traité plein de gens pour rien. C'est une question sur la pertinence du critère de DFS dans ce type d'essai de maintenance.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est une excellente question. Pour répondre à la première partie de ta question, je ne crois pas que nous ayons les détails actuellement des traitements appliqués en cas de rechute. C'est vrai qu'on ne sait pas si ce prétraitement par inhibiteur de PDL1 ne va pas couper l'herbe sous le pied pour les rechutes. C'est vrai qu'il faut considérer la stratégie, qui en l'occurrence ici, pour un patient qui sort d'une opération, est de faire premièrement quatre cycles de doublet platine, avec déjà sa iatrogénie intrinsèque, et deuxièmement, si on s'en sort bien, seize cycles de PDL1.

Quand on regarde le listing des morts, là où il y a le plus gros déséquilibre — et je parle sous le contrôle du chef de projet —, c'est dans la rubrique « others », donc les autres. C'est-à-dire qu'on ne sait pas de quoi ils sont morts. Après, cela va être de bric et de broc mais on a l'impression, et c'était vrai également pour la chimiothérapie adjuvante, qu'il y a une fragilisation du terrain avec des excès de décès qui peuvent survenir soit précocement soit plus tardivement.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Je propose que nous passions au vote. Je suis désolé pour les questions qui restent. Nous allons faire un vote global et nous reviendrons sur les quatre points du vote de l'accès précoce si nécessaire.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants et nous avons 21 voix contre.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Nous sommes obligés de repasser les points. Nous sommes obligés de reprendre chacun des points. Concernant le critère de maladie grave, rare ou invalidante, c'est oui. Sur le critère d'existence d'un traitement approprié je vous laisse juger, et de même sur le caractère innovant. Sur le fait de pouvoir différer le traitement, je vous laisse voir aussi. Nous revotons chacun des quatre critères de l'accès précoce puisque le vote global était contre. Dans ce cas-là, nous revotons pour argumenter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Nous avons 21 votants. Pour le critère « la spécialité est destinée à traiter une maladie grave », nous avons 21 voix pour. Pour le critère de traitement approprié, nous avons 14 voix pour et 7 voix contre. Pour le critère « la spécialité est susceptible d'être innovante », nous avons 21 voix contre. Pour le critère « le traitement ne peut pas être différé », il y a 21 voix contre.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est donc bien un refus d'accès précoce sur les deux derniers critères, c'est-à-dire le fait que la mise en œuvre de ce traitement peut être différée et que le traitement n'est pas présumé innovant.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci.