



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 novembre 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.

1. KEYTRUDA 25 mg/mL (Sein triple neg) (pembrolizumab) (CT-19887) - Examen - Extension d'indication

M. CLANET, Vice-Président.- On passe à KEYTRUDA, et c'est le sein, triple négatif. Notre rapporteur interne et rapporteur général, c'est Julien.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport pour ce dossier.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est une demande d'inscription aux collectivités de KEYTRUDA dans une extension d'indications qui a été octroyée le 19 mai 2022. KEYTRUDA en association avec une chimiothérapie comme traitement néo-adjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein, triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence. Contrairement, là, on est dans le cancer du sein localisé et qui bénéficie d'un traitement à visée curative.

Pour rappel, ce même dossier, vous l'avez vu en mars 2022, vous avez accordé un aval pour l'accès précoce, qui a été entériné par le collège le 17 mars 2022, dans la même indication. Pour ce dossier, le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR II dans la stratégie thérapeutique et un ISP.

Le dossier s'appuie sur une étude de phase III. C'est l'étude KEYNOTE 522. C'est une phase III de supériorité randomisée de 1, en double aveugle qui a comparé le pembrolizumab, le KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie comme traitement adjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant par rapport à une chimiothérapie néo-adjuvante poursuivie par un placebo adjuvant après la chirurgie dans le traitement du cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce.

Deux co-critères principaux étaient dans cette étude. Le premier, qui est la réponse histologique complète. Celle-ci intéresse la tumeur ou les ganglions, selon la configuration de la patiente. Elle est définie par la proportion de patients qui ne présentent pas de cancers invasifs résiduels, au niveau du sein et des ganglions, c'est-à-dire le résultat anapath qui serait négatif après la chimiothérapie néo-adjuvante, et la chirurgie.

Le deuxième co-critère principal était la survie sans événement, qui est défini comme le délai entre la randomisation et la première survenue d'un des événements déterminés par l'investigateur, que ce soit la progression de la maladie, locale ou à distance, ou la survenue d'un décès.

Il y avait un critère secondaire et hiérarchisé qui était la survie globale et la qualité de vie était un critère exploratoire.

Je reviens sur le schéma de l'étude. Voilà les critères d'éligibilité. On part d'une tumeur de petite taille T1c, c'est-à-dire une tumeur qui fait entre 1 et 2 centimètres avec présence de ganglions N1-N2, c'est-à-dire des ganglions qui sont mobiles (N1) ou fixés (N2). Cela va donc des petites tumeurs jusqu'à la grosse tumeur, voire celle qui adhère à la paroi thoracique ou

l'atteinte cutanée comme le sein inflammatoire, et celui-ci, quel que soit le niveau d'atteinte ganglionnaire, qu'il y ait ou pas de ganglions.

Les patients devaient avoir un score ECOG 0-1. Ils devaient disposer d'un échantillon de tissu pour l'évaluation PD-L1, sachant que comme je vous l'ai indiqué dans le libellé de l'indication, c'est indépendamment du statut PD-L1, contrairement à ce que l'on a vu ce matin dans le sein métastatique où on exigeait un niveau de PD-L1, qui devait être au-dessus de 10 %. Dans cette indication, il n'y a pas de restriction.

Voilà le schéma qui est donné : on fait une chimiothérapie néo-adjuvante. Les chimiothérapies qui sont utilisées, c'est carboplatine, paclitaxel en association, au doxorubicine ou l'épirubicine associés au cyclophosphamide. Ensuite, après les cinq à huit cycles, on a une chirurgie. Lors de la chirurgie, on analyse la pièce opératoire, qu'elle soit la tumeur seule, si c'est une atteinte tumorale pure sans atteinte ganglionnaire, ou s'il y a des ganglions. On analyse les deux échantillons et on analyse l'absence d'existence de cellules tumorales. C'est ce qui définit la réponse complète histologique.

La réponse histologique intervient ici après une chimiothérapie néo-adjuvante. Elle évalue quelque part le bénéfice de cette chimiothérapie néo-adjuvante. Ensuite, les patients sont soumis soit au *placebo*, soit au pembrolizumab comme traitement adjuvant sur les cycles un à neuf, sur 27 semaines.

En termes de recrutement, dans cette étude, on a 1 174 patients qui ont été inclus avec la randomisation de 1, cela a donné 784 dans le groupe pembrolizumab, et 390 dans le groupe comparateur.

Avant de vous citer les résultats, je vais laisser la parole à Julien Péron, qui est l'expert sur ce dossier. On avait eu une association déjà lors l'AP que vous avez validée initialement, Les Triplettes roses qui ont apporté leur contribution. Je passe la parole à Julien pour les résultats de l'étude et la place éventuelle dans la stratégie thérapeutique.

M. PERON, membre de la CT. - Merci beaucoup. Effectivement, nous avons déjà discuté de ce dossier à l'occasion de l'accès précoce sur des données identiques. Plusieurs commentaires. Je ne vais pas refaire toute l'histoire de la maladie, mais préciser que l'indication actuellement est en situation néo-adjuvante, puis poursuivie en situation adjuvante, ce qui n'est pas un problème puisque c'était avant cette étude, le standard dans cette pathologie, de réaliser la chimiothérapie en préopératoire, en néo-adjuvant.

Pourquoi ? Premièrement, parce que cela peut permettre parfois de diminuer l'importance de l'effort chirurgical, en gros de permettre des chirurgies conservatrices du sein. Mais surtout, ce qui fait que c'est devenu un vrai standard, c'est que le fait de réaliser la chimiothérapie en préopératoire permet de tester la sensibilité de la tumeur à la chimiothérapie et d'observer si oui ou non, il y a une réponse complète histologique. On sait que la réponse complète histologique est un facteur pronostic majeur. Plusieurs études ont démontré un intérêt d'intensifier le traitement chez les patientes qui n'ont pas de réponse complète histologique, soit par capecitabine dans le cancer du sein triple négatif tout-venant, soit par olaparib chez les patientes qui ont une mutation germinale de BRCA.

Par contre, le schéma de chimiothérapie, qui a été choisi comme *backbone* dans cette étude, est un traitement très acceptable. On comprend qu'ils aient choisi celui-ci pour homogénéiser les traitements administrés aux patientes. Le standard, c'était un traitement séquentiel avec des taxanes, puis des anthracyclines, ou d'ailleurs plus souvent l'inverse des anthracyclines, puis des taxanes.

Ce qui était plus discutable, c'était l'ajout du carboplatine, ce qui renforce évidemment la toxicité globale du traitement. Il faut savoir que le carboplatine, c'était un sujet de débat avant cette étude, puisqu'il y a eu plusieurs études, trois études en réalité randomisées, qui ont évalué les carboplatines. Toutes ont démontré une amélioration du taux de réponse complète histologique, mais il y a des résultats discordants sur l'amélioration de la survie sans récurrence. Aucune n'a formellement démontré de bénéfice en survie globale. Néanmoins, c'est le traitement qu'ils ont choisi, ils ont sélectionné le traitement le plus toxique, mais également le plus enthousiaste.

Les données que l'on évalue sont essentiellement celles de l'essai KEYNOTE 522. L'étude vous a déjà été présentée. Je vais aller directement aux résultats.

Les premiers résultats qu'on a eus à disposition à l'issue d'une analyse intermédiaire très précoce étaient ceux de la réponse complète histologique. C'est normal qu'on les ait rapidement et il y a une augmentation très claire du taux de réponse complète histologique qui passe de 51 à 65 %. Il faut savoir que la réponse complète histologique aux USA est considérée comme admise pour permettre un accès rapide aux médicaments, ce qui n'est habituellement pas le cas en Europe. Nous attendons les résultats de survie sans événement.

C'est ce qui est arrivé lors de la quatrième analyse intermédiaire prévue, après un suivi médian de 37 mois, donc de trois ans. Il y a une démonstration d'un bénéfice en survie sans événement, en gros une survie sans récurrence du cancer invasive, qui correspond à un *hazard ratio* à 0,63, avec une *p value* significative à 0.0031 associé, et des courbes de survie qui s'écartent de façon claire et nette. Il y a un mélange d'événements dans ce critère composite. C'est intéressant de regarder un peu le détail des événements et notamment qu'elles sont ceux qui ont été évités. On est assez rassuré en voyant que c'est avant tout les récurrences à distance qui semblent diminuer en termes d'incidence dans le groupe pembrolizumab, ce qui est évidemment l'objectif premier de ce traitement.

On est en situation adjuvante. Évidemment, ce que l'on cherche, c'est soit à guérir plus de patientes, soit au moins à les faire survivre plus longtemps. Ce n'est pas formellement démontré. Il y a une analyse de la survie globale qui est un critère de jugement secondaire hiérarchisé. Ce sont des données qui sont immatures, après, « seulement » trois ans de suivi. On peut constater qu'on a 45 % des événements attendus en termes de décès qui sont disponibles.

Il y a une petite tendance à un effet favorable, mais évidemment, on ne peut parler que de tendances. La *p value* à 0.032 ne franchit pas le seuil prédéfini de significativité statistique. On peut juste espérer que ce bénéfice en survie sans événement se concrétise en bénéfice en survie globale.

On est rassuré dans les analyses exploratoires que la survie sans événements métastatiques à distance soit très favorable au groupe pembrolizumab, ce qui nous rapproche un peu plus de la survie globale, mais ce n'est pas ça.

Les analyses de qualité de vie sont exploratoires. Je ne vais peut-être pas insister et développer sur ce sujet.

En termes de tolérance, ce n'est pas neutre. On a évidemment un profil de tolérance globale du traitement qui est dominé très largement par les effets secondaires de la chimiothérapie. Ce qui est intéressant, c'est de regarder la faisabilité de ce traitement qu'on sait être très toxique et très difficile à supporter, notamment quand on rajoute le carboplatine et qu'en plus on rajoute encore le pembrolizumab. Il y a eu plus de suspension de chimiothérapie dans le bras pembrolizumab, notamment, par exemple, pour le carboplatine, cela passait de 3 % à 9 % entre le bras *placebo* et le bras pembrolizumab. Clairement, je souscris à cette observation populationnelle, c'est que c'est compliqué de réaliser ce traitement de façon intégrale, en pratique courante.

24 % des patientes dans le groupe pembrolizumab, contre 15 % dans le groupe *placebo*, qui ont dû arrêter la chimiothérapie néo-adjuvante avant la fin. Néanmoins, si l'on regarde globalement la fréquence des événements désirables de grade 3 à 5, c'est à peu près les mêmes chiffres entre les deux groupes de traitement. Le risque de décès toxique est similaire. Si l'on souhaite faire un focus plus spécifique aux effets secondaires attendus avec l'immunothérapie, on les retrouve. Il y a un peu plus d'hypothyroïdies, un peu plus de diarrhées, un peu plus d'éruptions cutanées et quelques cas rares, mais graves, d'effets indésirables de type immuns, type myocardite, mastéite, hypophysite.

Au total, c'est un dossier qui, même si on a trois ans de suivi, assez précoce, pour une situation adjuvante. Nous n'avons pas les résultats finaux de l'analyse de survie globale. Néanmoins, je suis personnellement très optimiste. Pourquoi ? Pour plusieurs raisons, à la fois parce que le bénéfice en termes de survie sans événement est pertinent et notamment très pertinent en termes d'ampleur d'effet dans cette population qui a un cancer certes localisé, mais à haut risque de récurrence. Je suis rassuré par le mécanisme d'action de l'immunothérapie où du coup, si jamais l'immunothérapie permet d'améliorer la survie sans événement, du fait du mécanisme d'action, il y a des raisons d'espérer que cela se concrétise en bénéfice en termes de taux de guérison ou de survie globale. Il y a également la tendance vers un bénéfice en survie globale de l'analyse intermédiaire. Ce n'est qu'une tendance, mais qui tout de même me rassure. Il y a un bénéfice en survie sans récurrence métastatique. Et dans cette situation du cancer du sein triple négatif, il y a une analyse de *surrogat* ici qui a été réalisée et qui montrait une association certes modérée, mais existante, entre l'effet sur la survie sans événement et la survie globale.

Évidemment, ces analyses datent de l'époque de la chimiothérapie, puisque c'est le premier essai qui rapporte l'utilisation de l'immunothérapie. Ce n'est pas évident de pouvoir transposer cette étude de *surrogat* à la situation de l'immunothérapie. Le profil de toxicité correspond en gros à ce qui est attendu, mais cela augmente encore la toxicité. Ce n'est pas tant l'ampleur de l'augmentation de toxicité qui est importante, c'est que cela se rajoute à quelque chose qui est déjà assez intense. Seules les patientes en bon état général et sans

comorbidité sont éligibles à ce traitement tel qu'il est formulé avec carboplatine et pembrolizumab.

Il y a plusieurs éléments de discussion dans cette situation. La première, c'est que dans cette étude était non autorisée l'utilisation post-opératoire, adjuvante, de capecitabine ou de l'olaparib ce qui correspond maintenant aux standards chez les personnes qui n'ont pas de réponse complète histologique. On se pose la question tous les jours de ce qu'on fait chez ces patientes qui ont eu le pembrolizumab et qui ne sont pas en réponse complète histologique. La bonne nouvelle, c'est qu'il y a une étude de promotion française qui va essayer de répondre à cette question de façon randomisée.

J'ai une remarque sur le libellé de l'AMM, c'est une remarque modérée en intensité, qui parle des stades précoces à haut risque de récurrence, ce qui n'est pas très clair. Ce n'est pas une définition univoque. J'aurais tendance personnellement à dire, parce que ce serait très simple de dire qu'on le recommande pour les patientes des stades deux et trois, ce qui correspond à ce qui va être réalisé en pratique. Cela ne correspond pas aux critères d'inclusion, mais les critères d'inclusion ne font pas bien sens cliniquement, parce que pourquoi exclure les patientes qui ont un stade Pt1B N1 ou N2, par exemple ? Il n'y a pas de raison à cela. Elles ont un risque de récurrence qui est important, ce n'est pas la raison de les exclure du périmètre. J'aurais tendance à remplacer haut risque de récurrence par stade 2 et 3. Mais bon.

L'autre chose, c'est l'indication ne précise pas le type de chimiothérapie associée au pembrolizumab, et notamment l'utilisation du carboplatine. Je suis assez favorable à ne pas imposer le carboplatine parce qu'il y a clairement des patientes non éligibles au carboplatine, et ce serait dommage de les priver du pembrolizumab, qui est en gros probablement moins difficile à supporter que le carboplatine.

Si on s'intéresse aux paramètres d'évaluation, ils revendiquent une ISP qui ne me semble pas forcément cohérente. Le SMR important, par contre, me semble évident. Pour l'ASMR, c'est là où c'est le plus discutable. L'industriel revendique une ASMR II en l'absence de démonstration formelle de bénéfices en survie globale, et même d'un bénéfice important en survie globale, cela ne me paraît pas cohérent.

Par contre, personnellement, je suis assez favorable, malgré le fait qu'il n'y ait pas de démonstration formelle du bénéfice en survie globale. Je trouve tellement de raisons de penser que cela va effectivement se concrétiser en un bénéfice important en survie globale, que je suis assez favorable à une ASMR III, même si une application stricte de l'algorithme habituel qui est : y a-t-il ou pas un bénéfice de survie globale ?, pourrait faire discuter une ASMR IV.

M. CLANET, Vice-Président.- Merci Julien. Etienne.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Merci beaucoup pour ton rapport qui est très clair. J'avais trois petites remarques, questions, peut-être avec un peu moins d'optimisme. Je me fais souvent la deuxième voie. La première, c'est : que reçoivent les patients une fois qu'ils ont progressé à un stade métastatique ? On a vu qu'il y avait une indication de KEYTRUDA à ce moment-là. D'ailleurs, il a été pas mal utilisé comme cela dans le dossier de ce matin. Cela va-t-il grever la possibilité d'utiliser du KEYTRUDA pour les événements de progression qui sont observés dans

le bras KEYTRUDA ? En gros, est-on un peu dans le myélome, le fait d'avoir utilisé dans une ligne plus précoce nos « grilles », la possibilité de l'utiliser après, alors que le bénéfice avait l'air d'être assez important, comme on l'a vu ?

La deuxième question sur la survie globale. Je me suis interrogé sur l'hypothèse de proportionnalité des risques. On voit que les courbes se touchent ou se croisent quatre fois, alors qu'il ne semble pas qu'il y ait beaucoup de censures. Ce serait peut-être plus pour les méthodologiques, mais je suis un peu plus inquiet sur la démonstration de la survie globale.

La dernière question qui est peut-être plus philosophique, mais c'est toujours la même chose, c'est d'exposer tout de même une majorité de patients à des produits qui ont une toxicité certaine, et qui n'ont pas forcément avoir d'évènements. Je ne sais pas combien d'évènements sont attendus à plus long terme, mais c'est vrai que là, dans le bras *placebo*, il y a tout de même 80 % des gens qui n'ont pas d'évènement. Cela veut dire que la majorité des patients vont être exposés à un médicament, pour lequel ils n'auront que de la toxicité.

C'est peut-être trois petits commentaires, je reconnais, qu'il y a un progrès, mais peut-être que sur la valorisation, je serais peut-être un peu moins optimiste.

M. PERON, membre de la CT.- Pour y répondre le premier, c'est sur l'utilisation du pembrolizumab en phase méta, deux remarques.

La première, c'est que là, il n'y a pas d'effet du statut PD-L1 sur l'efficacité du pembrolizumab. C'est-à-dire qu'il n'y a pas d'effet PD-L1 du tout. Il y a un effet pronostic du PD-L1 qui était déjà connu, mais il n'y a pas d'effet sur l'ampleur d'effet du pembrolizumab par rapport au *placebo*. Ce qui fait que la population concernée ici, c'est 100 % des patientes, alors que c'est seulement 40 % à la phase métastatique. Je ne saurais pas l'expliquer biologiquement, et personne ne le sait, mais c'est une vraie observation répétée.

Par contre, pour les patientes qui se retrouvent PD-L1 positives et qui vont récidiver, quel est l'apport résiduel du pembrolizumab à la phase métastatique ? Aucune idée. Personnellement, je n'ai pas encore eu le « temps » de rencontrer la situation. La question, c'est plutôt après : sera-t-il légitime d'utiliser le pembrolizumab à la phase métastatique chez des patientes qui auront été pré-exposées ? Je ne sais pas. Il faudra évidemment étudier ce point. Néanmoins, comme toujours là, si le but est de guérir les patientes, l'objectif est beaucoup plus ambitieux que l'utilisation du pembrolizumab à la phase métastatique. Si l'on retient l'espoir que je considère gros d'augmenter de façon substantielle la probabilité de guérison des patientes, le fait qu'on annihile un peu l'efficacité du pembrolizumab à la phase métastatique me paraît un contre-argument modéré.

L'autre question, c'est sur le risque de récurrence. Evidemment, c'est compliqué parce que comme les patientes dans les études sont toujours un peu triées, c'est compliqué de savoir si elles vont coller à la réalité de la population, mais avec un cancer triple négatif, le risque de récurrence dépend évidemment de façon importante de plein d'autres paramètres, mais le risque de récurrence globale est de 50 %. C'est tout de même un type de cancer à très haut risque de récurrence, dans le monde du cancer du sein, qui justifie et a justifié jusqu'ici l'intensification progressive du traitement périopératoire.

Par contre, je reconnais que pour l'instant, le suivi est insuffisant et après seulement trois ans de suivi, on se retrouve avec encore 77 % des patientes du bras *placebo* qui n'ont pas encore eu d'évènement. C'est vrai, et la démonstration suivra.

Le troisième commentaire, je réponds, mais Sylvie pourra peut-être commenter. Les courbes sont vraiment ultra-préliminaires. Je n'épiloguerai pas longtemps pour essayer de convaincre...

M. LENGLINE, Vice-Président.- Vu qu'il n'y a pas trop de censure, le début de la courbe ne devrait pas trop bouger, non ?

M. PERON, membre de la CT.- Oui, mais après, le but, c'est que comme ce sont des patients avec des cancers localisés, je ne m'attends pas à ce qu'elles meurent dans les deux premières années, quoi qu'il arrive.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Sur la courbe, cela va apparaître. (inaudible 0.29.55 audio 19) Ce que tu nous as dit sur l'ASMR III...

M. PERON, membre de la CT.- C'est cela, c'est que comme on va guérir plus, donc on va avoir des plateaux qui vont...

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- C'est de la croyance.

M. PERON, membre de la CT.- Je ne peux pas dire que c'est une illustration.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Les courbes, pour moi, ce n'est pas un problème de risque proportionnel ou non, c'est le même effet. Elles se croisent tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre. Mais pour l'instant, on n'a aucun argument pour dire que la survie est améliorée.

M. PERON, membre de la CT.- Ce n'est pas ce que j'ai essayé de dire. Après seulement trois ans de suivi, c'est sûr que les courbes de survie globale, il y a très peu de décès liés au cancer du sein dans les trois premières années. En situation localisée, même dans le cancer du sein à triple négatif.

M. CLANET, Vice-Président.- Oui.

Un chef de projet pour la HAS.- C'était juste pour compléter par rapport aux décès. Il y a eu 10,2 % de décès dans le groupe pembrolizumab, KEYTRUDA, et 14,1 % dans le groupe comparateur. C'est vrai que le nombre d'évènements est faible, mais c'est ce qui est attendu dans ce type de pathologies localisées.

M. PERON, membre de la CT.- C'est rassurant que ce soit dans ce sens et pas dans l'autre. C'est ce que j'ai voulu dire.

M. CLANET, Vice-Président.- Serge.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais revenir, Julien, sur la première partie de la mortalité, si on peut appeler cela comme ça, c'est-à-dire les deux courbes pendant les deux premières années. Ce n'est pas très grand, mais il y a un petit excès de décès quand on

applique le traitement adjuvant. Cela ne remettra probablement pas en cause, bien sûr, l'amélioration de la survie attendue à trois, quatre ou cinq ans, mais il y a néanmoins un petit prix à payer initial de cette thérapeutique intensive.

Je voulais savoir si tu avais une idée, si le carboplatine jouait un rôle important pour cet excès de toxicité ou si finalement, qu'on enlève ou pas le carboplatine, cela ne changera pas grand-chose.

M. PERON, membre de la CT.- On s'est posé beaucoup de questions, même en pratique, indépendamment de l'étude, où au final d'ailleurs, les résultats de toxicité de l'étude étaient plutôt rassurants s'il n'y avait que cela. Mais en réalité, c'est difficile de passer ce traitement et il y a un prix à payer. Je ne sais pas si ce sont des fluctuations liées au hasard ou si c'est une réalité, mais, en termes de qualité de vie, il y a clairement un prix à payer pour cette stratégie, dans le sens où c'est effectivement difficile de supporter ce traitement de façon intégrale.

Il y a deux modifications par rapport à nos pratiques habituelles. La première, c'est qu'il y a une inversion de la séquence des chimiothérapies par rapport à ce qui a été fait, je pense, à peu près partout en France. C'est-à-dire que jusqu'ici, on faisait d'abord les anthracyclines, ensuite les taxanes. Or, la partie anthracyclines est la plus difficile en termes de fatigue, de tolérance globale, de charges toxiques, de la chimiothérapie. J'avoue que je pense personnellement que cela rendait les choses plus faciles à vivre. C'est le fait de dire OK, vous faites ce qui est difficile maintenant, la deuxième partie ira mieux. Il y avait un côté d'entraînement psychologique qui faisait que cela rendait globalement la séquence totale plus vivable.

Là, on commence par la partie supposée la plus facile, mais on y rajoute le carboplatine, ce qui fait que ce n'est pas du tout si facile que ça. Et on ne peut pas leur dire que ça ira mieux après parce qu'au contraire, la doxorubicine arrive après. Ce qui fait que globalement, la séquence est compliquée.

Là pour l'instant, on est dans l'accès précoce, donc la majorité des investigateurs ont essayé de coller au maximum au protocole tel qu'il a été développé dans la KEYNOTE 522. Il est à peu près certain que nous allons devoir adapter les choses, notamment pour la partie chimiothérapie puisque le pembrolizumab, c'est relativement simple comme processus d'administration, mais pour la partie chimiothérapie, on va devoir adapter les choses pour rendre le protocole faisable chez une majorité des patientes et probablement réinverser la séquence.

M. CLANET, Vice-Président.- Merci Julien. Je crois que l'on va s'arrêter là parce qu'on prend du retard. Nous avons hier, en discutant ce dossier, suivi Julien sur l'ISP, c'est-à-dire pas d'ISP, SMR important, mais nous étions plutôt sur une ASMR IV. Mais vous avez entendu l'ensemble de l'argumentation. On vote l'ISP, SMR, ASMR s'il vous plaît.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Pas ISP : 22

SMR important : 22

ASMR IV : 21

ASMR III : 1

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 voix, pas d'ISP à l'unanimité. SMS important : 22 voix, vous étiez 21 pour une ASMR IV et 1 voix pour une ASMR III.

Un chef de projet pour la HAS.- Peut-on l'adopter sur table ?

M. CLANET, Vice-Président.- Oui, très bien. Merci.

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des termes suivants :

surogatie.....6

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