



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 décembre 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 (mélanome de stade IIB, IIC ou III) (pembrolizumab) (CT-19932) **Audition Extension d'indication**

M. CLANET, Vice-Président.- Il nous reste KEYTRUDA. On fait rentrer le laboratoire.

(Gwendoline Boyaval, Caroline Robert rejoignent la séance)

M. CLANET, Vice-Président.- Bonjour, Mesdames et Messieurs de MSD. On va demander à notre chef de projet de présenter le dossier. Ensuite, on vous donnera la parole pour votre présentation d'un quart d'heure. Ensuite, on vous donnera dix minutes de discussion/question.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci. L'audition du laboratoire MSD concerne le dossier KEYTRUDA, le pembrolizumab, dans une extension d'indication qui est la suivante : hormonothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB et IIC, ayant eu une résection complète.

C'est un dossier que la commission a vu le 19 octobre. Le dossier s'appuyait sur une étude de phase III comparative randomisée versus placebo, c'est l'étude KEYNOTE 716 qui a inclus un total de 976 patients répartis comme suit : 487 dans le groupe expérimental, dans le groupe pembrolizumab, et 489 dans le groupe placebo. Le critère principal de cette étude était la survie sans récurrence de la maladie, qui a été évaluée par l'investigateur et qui a été définie par le délai entre la survenue d'une première récurrence ou d'un décès toute cause. Il y avait également des critères secondaires hiérarchisés, comme la survie sans métastase qui était le premier critère hiérarchisé secondaire, et le critère OS également.

En termes de résultats, pour la survie sans récurrence, les médianes n'étaient pas atteintes pour ce critère, mais la supériorité était démontrée avec un *hazard ratio* de 0,65 allant de 0,46 à 0,93. Le nombre d'événements était de 11,1 % notés dans le groupe pembrolizumab, versus 16,8 % dans le groupe comparateur, soit un delta de 5,7 points en faveur du groupe pembrolizumab. Pour le premier critère hiérarchisé et le critère secondaire hiérarchisé, la survie sans métastase, c'était également démontré avec un *hazard ratio* de 0,64, et qui va de 0,47 à 0,89. En termes de nombre d'événements qui sont survenus en termes de métastase qui a été noté, c'était 12,9 % dans le groupe pembrolizumab versus 19,4 % dans le groupe placebo. Sur l'OS, les données étaient immatures, donc on n'a pas de données.

En termes de tolérance, les événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3 ont été notés avec une fréquence de 28,4 % dans le groupe pembrolizumab versus 20 % dans le groupe comparateur, c'est-à-dire le placebo. Les événements indésirables ayant conduit à un arrêt de traitement ont été notés dans 17,2 % dans le groupe pembrolizumab versus 4,5 % dans le groupe placebo. Il y avait également des événements indésirables d'intérêt particulier qui étaient notés, avec une fréquence de 37,7 % dans le groupe pembrolizumab versus 9,3 %.

Au total, avec cette évaluation, la commission a attribué un SMR important à cette spécialité et une ASMR de niveau IV, avec absence d'ISP. Le laboratoire souhaite revenir apparemment sur la partie ASMR de l'évaluation de la commission.

M. CLANET, Vice-Président.- Merci. Vous avez la parole pour un quart d'heure.

M^{me} BOYAVAL.- Bonjour Messieurs les vice-présidents et Monsieur, Madame les membres de la commission Transparence, merci de nous recevoir aujourd'hui. Je m'occupe de l'accès au marché chez MSD et je suis accompagnée par le professeur Caroline Robert, oncodermatologue à l'Institut Gustave Roussy.

Comme le chef de projet vient de nous le rappeler, le projet d'avis de KEYTRUDA fait état notamment d'une ASMR IV dans son extension d'indications dans le mélanome adjuvant de stade IIB III chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans. Pour tous les traitements dans le mélanome de stade III, la commission de transparence a octroyé un niveau d'ASMR de niveau III, valorisant ainsi la démonstration sur la diminution du risque de récurrence.

Au regard de cette évaluation dans les traitements adjuvants de stade III, nous avons sollicité une audition auprès de vous aujourd'hui pour que vous reconsidériez l'ASMR de KEYTRUDA dans le traitement du mélanome adjuvant au stade IIB, IIC.

Dans cette perspective, nous allons revenir sur deux points. Le premier point, c'est la gravité du mélanome au stade IIB, IIC, pour lequel la commission a reconnu que le besoin médical est non couvert. Deuxième point, nous allons revenir sur l'efficacité de KEYTRUDA en tant que traitement adjuvant à ce stade de la maladie, à visée préventive, à l'égard de la récurrence, au même titre que ce qui avait été démontré au stade III.

Je donne la parole à Caroline Robert qui va vous présenter les résultats de l'essai pivot.

M^{me} ROBERT.- Merci beaucoup, Gwendoline. Je suis chef de service à Gustave Roussy, et on s'occupe là-bas des patients atteints de cancer cutané, beaucoup de mélanomes, du primitif du stade I au stade IV, en passant par les stades II et III. On fait beaucoup d'essais cliniques à Gustave Roussy. On connaît bien les anti-PD1 et notamment le pembrolizumab.

Dans cette première diapositive, je voudrais vous montrer les courbes de survie de la dernière classification AJCC. On a schématisé avec une petite silhouette, un patient de stade III à gauche. Voyez par exemple un mélanome sur la jambe et un ganglion dans la région inguinale. On va classer les stades III entre IIIA et IIID : IIIA, ce sont les gens qui ont un ganglion sentinelle, des métastases qui ne sont ni palpables ni visibles à la radio, IIIB, IIIC et IIID, de plus en plus de gros ganglions et de grosses métastases. IIID, c'est important parce que ce sont des stades beaucoup plus graves et cela repose sur le primitif, les anomalies du primitif qui est épais et/ou ulcéré et qui pèse énormément le pronostic.

Quand on regarde ici à droite, les stades I et II dans cette courbe, mais j'insisterai sur les courbes bleues et marron, les IIB et IIC. Ici, on a un patient qui n'a pas de ganglions sentinelles identifiés. En général, on fait des ganglions sentinelles dans la plupart des centres, et on ne retrouve pas de métastase, mais ce sont des patients qui ont des mélanomes primitifs épais

ou ulcérés, au-dessus de 2 millimètres ulcérés ou au-dessus de 4 millimètres. Attention, on n'est pas à la même échelle ici, mais même si vous regardez en haut les pourcentages de survie, vous voyez que pour les IIB et les IIC, on se retrouve avec des pronostics qui sont au moins aussi mauvais que les IIIB. Le IIC se retrouve entre le IIIB et le IIIC. On a des mélanomes qui, même sans métastase, sont des mélanomes qui ont une évolution très défavorable.

Nous voyons souvent des mélanomes primitifs quasiment tous les jours en consultation. Quand on voit arriver quelqu'un avec un mélanome qui a cette tête, qui est épaissi là, manifestement il fait plus de 2 millimètres, il fait sans doute même plus de 4, il est ulcéré. On sait que c'est grave. On fait encore les ganglions sentinelles, mais probablement et ailleurs, grâce à cette étude, on ne le fera plus, parce qu'on n'en a pas besoin. On sait que ce patient peut malheureusement évoluer vers un stade III et surtout même vers un stade IV, sans passer par le stade III. Comme c'est représenté sur la silhouette de droite. On a des patients dont la récurrence, une fois qu'on a enlevé ce primitif, la récurrence peut arriver localement. Regardez les stades IIB dans le graphe à droite, avec les barres. Dans le stade IIB, on a des récurrences locales, 47 %. On a des récurrences qui sont régionales dans les aires ganglionnaires, mais on a 30 % de patients qui récidivent d'emblée, métastatiques à distance. Pour les stades IIC, c'est même la majorité des patients qui récidivent à distance.

Ce sont vraiment des patients dont, l'indice ganglionnaire n'est absolument pas nécessaire pour établir un pronostic à un risque très élevé de récurrence et d'évolution métastatique à distance.

Le design de l'essai a été bien résumé, je vous le remontre. C'est un essai qui a une méthodologie solide, robuste, comme tous nos essais de phase III. On en a conduit au cours des dernières années avec les immunothérapies, les thérapies ciblées pour les stades III, et maintenant les stades IIB et IIC. C'est une randomisation, un sur un, avec le bras actif et le bras placebo. On est en double aveugle, et on a une stratification sur les sous-catégories. Le statut pédiatrique, c'est très rare. Heureusement, le mélanome chez l'enfant, c'est exceptionnel, sauf des cas génétiques particuliers. Le critère principal : la survie sans récurrence, et les critères secondaires, la survie sans récurrence à distance, la survie globale et il y a des critères secondairement non-hiérarchisés, la qualité de vie.

On a quelque chose d'un peu particulier : à la récurrence, on a une possibilité de faire un *cross-over* et c'est quelque chose que l'on apprécie beaucoup. C'est très éthique de pouvoir faire un *cross-over* chez les patients qui progressent. On peut lever l'aveugle et leur proposer le traitement actif.

Les résultats, on les a bien expliqués tout à l'heure, on les montre ici sur ces Kaplan-Meier. On a une analyse avec un suivi médian qui est plus court ici de 14 mois et quelques, et vous voyez à droite, avec plus de 29 mois, avec le critère principal. C'est une étude positive avec un *hazard ratio* de 0,65, avec un peu plus d'observations, 0,64, donc très comparable. On diminue le risque de récurrence d'au moins 35 % chez ces patients, avec une courbe qui tente à s'écarter. On ne peut pas faire de la divination, mais c'est un peu l'habitude qu'on a avec nos courbes d'immunothérapie. À l'inverse de nos courbes de thérapie ciblées, on voit des courbes qui s'écarterent avec le temps.

Les critères secondaires : la survie sans métastase à distance. On a aussi une étude qui est positive, un *hazard ratio* 0,64. Vous voyez que ces deux courbes s'écartent. On protège les patients d'une récurrence à distance qui est, comme je viens de vous le dire, un des soucis principaux chez ces patients. On considère effectivement que c'est très important de mettre nos patients à l'abri d'une récurrence à distance.

Pour le mélanome métastatique, certes, on a beaucoup progressé, on est beaucoup plus à l'aise qu'il y a dix ans, mais ce n'est tout de même pas quelque chose de souhaitable. Donc plus on recule, et on évite le patient qui va se retrouver métastatique de stade IV, mieux c'est.

En ce qui concerne la sécurité d'emploi de ce médicament, c'est un médicament que l'on connaît bien. J'ai eu la chance de participer à la phase I de pembrolizumab au métastatique, il y a une dizaine d'années. On connaît bien les effets secondaires. On n'a eu aucune surprise, aucun effet secondaire qu'on ne connaissait pas. On sait bien les gérer. On a quelques patients qui arrêtent le traitement du fait des effets secondaires, certes, mais c'est quelque chose qui ne nous a pas surpris, ne nous a pas fait peur dans cet essai clinique.

En fait, ce qu'on voulait vraiment vous dire, c'est que nos patients de stade IIB et IIC, on veut les protéger. Avec ces résultats, on ne peut pas ne pas leur proposer ce traitement. Cela nous paraît tout à fait aussi légitime que les patients de stade III. C'est pour cela qu'on est venu pour que vous vous rendiez compte du pronostic de ces patients et du bénéfice qu'ils ont avec ce traitement.

Je peux vous dire que du côté des cliniciens, on est contents de pouvoir proposer ce traitement, et on a hâte, même probablement la procédure du ganglion sentinelle va disparaître pour ces patients puisque finalement, on n'en a pas besoin. Parce qu'on va donner un traitement, même si le ganglion sentinelle est positif ou négatif, on sait que l'on est dans un stade de toute façon plus sérieux qu'un stade IIIA. C'est tout pour mes diapositives.

M^{me} BOYAVAL.- Pour conclure, au vu des explications du Professeur Robert et compte tenu de la démonstration de la supériorité de KEYTRUDA par rapport au placebo, sur un critère principal de survie sans récurrence, qui est cliniquement pertinent, compte tenu du rôle du *design* de l'essai clinique qui est comparable à celui de l'étude pour les stades III, des données d'efficacité à la fois chez l'adulte, qui sont extrapolables aux adolescents, et du besoin médical, au même titre que ceux qui avaient été reconnus pour le stade III, nous sollicitons la commission de la transparence pour réévaluer le niveau d'ASMR de KEYTRUDA. Nous proposons une ASMR III dans l'indication traitement adjuvant de stade IIB et IIB, III médicament qui est un objectif de prévention à l'égard de la survenue de la récurrence.

Nous vous remercions et nous restons à votre disposition pour toute question.

M. CLANET, Vice-Président.- Merci pour cette présentation très claire. Qui a des questions ou des commentaires vis-à-vis de votre présentation ?

Un chef de projet pour la HAS.- J'ai une question au Professeur Robert. Vous avez parlé de bénéfice. C'est vrai que le bénéfice a été établi dans les deux situations, les IIB, IIC, dans ce dossier et dans le dossier précédent qu'on avait vu il y a quelques années, les stades III avec

atteintes ganglionnaires. Ma question est la suivante : la quantité d'effets entre ces deux dossiers semblait un peu différente. Si je prends sur le critère principal qui était la survie sans événements, sans récurrence, le delta pour ce dossier que l'on voit aujourd'hui, c'est 5,7 points entre les deux bras. Quand on regarde les pourcentages d'événements qui sont survenus pour ce dossier, on a 16,8 % dans le bras placebo et 11,1 % de patients qui ont récidivé dans le bras pembrolizumab.

Dans le dossier que vous avez évoqué sur la phase III, il y a eu 42,8 % dans le bras placebo qui ont eu une récurrence soit locale, soit à distance, versus 26,3 % dans le groupe pembrolizumab de l'époque, soit un delta de 16,5 points. Quand on regarde les quantités d'effets, il ne semble qu'elles sont différentes entre les deux dossiers. Je voulais avoir votre avis sur ce point.

M^{me} ROBERT.- Quand on regarde tous nos stades III confondus, on arrive aussi à inclure nos stades IIID. On a des patients qui sont déjà métastatiques. Vous voyez des courbes, cela va vraiment très bas. On inclut des patients, et ceux qui en bénéficient, c'est ceux qui sont déjà métastatiques. Si on cumule tous nos stades III, on a des patients qui sont très avancés dans la maladie.

C'est vrai que si on regarde sous-type par sous-type, on a un bénéfice qui est moins fort. Les stades IIIA par exemple, on a un delta qui est moins fort. Là, on va se retrouver probablement avec un delta entre les stades IIIB et IIIC. Ce sont des patients à qui on donne ce traitement adjuvant, les stades IIIB, on ne discute pas.

On va discuter un peu pour les stades IIIA, mais pour les stades IIIB, de toute façon... Je ne sais pas si je suis très claire. Ce que je veux dire, c'est que dans l'essai auquel vous faites référence, on a des pronostics, on a ce delta qui doit être ramené vers le bas par les patients qui sont plus graves. Néanmoins, à partir du stade IIIB, nous donnons un traitement adjuvant au patient. C'est vrai que là, on doit se retrouver avec une différence qui doit être entre le stade IIIB et le stade IIIC.

Je ne veux pas non plus faire de la divination. On est là pour regarder les résultats, mais il est possible, et il est très probable que ce delta augmente avec le temps. Parce qu'on sait que nos récurrences de patients IIB, IIC, on ne les voit pas encore à un an, deux ans. Ils continuent d'apparaître au cours du temps. Ces courbes vont probablement continuer de s'écarter. Mais vous avez raison en termes de chiffres, vous avez raison.

M. CLANET, Vice-Président.- Serge.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais savoir dans l'étude, en ce qui concerne les stades III, je suppose que le critère primaire d'efficacité, c'était la DFS, comme dans la plupart des études en adjuvant. Ceci a-t-il eu lieu il y a quelques années ?

M^{me} ROBERT.- La RFS, la récurrence. Ce n'était pas la récurrence à distance, c'était la récurrence, quelle qu'elle soit ?

M. KOUZAN, membre de la CT.- D'accord. Ma question, c'est que je voulais savoir, puisque cela s'est passé il y a quelques années, a-t-on eu dans cet essai sur les stades III, une traduction en différentiel de survie globale ?

M^{me} ROBERT.- Toutes nos études de stade III, que ce soit la thérapie ciblée pour les malades mutés BRAf, la moitié de nos patients, l'étude dont on parle, c'était la 054 avec le pembrolizumab, et on a aussi des études avec le nivolumab, on a des tendances, mais on est très proche d'avoir un bénéfice significatif, mais on ne l'a pas. On se retrouve maintenant dans une situation avec le mélanome, et tant mieux, où on a difficilement maintenant avec nos traitements adjuvants, des bénéfices en survie parce qu'heureusement, on a des traitements efficaces, et on rattrape nos patients. Après, on s'est confondu avec les traitements. Ceux qui sont mutés BRAf vont avoir des anti-BRaf, anti-MEK, on va avoir de l'epidemumab, nivolumab.

Quand les patients vont récidiver en métastatique, cela ne va plus être aussi propre qu'autrefois. Autrefois, on n'avait rien qui marchait, donc s'il y avait quelque chose qui avait une efficacité, on avait le bénéfice en survie sans récidive, en survie sans récidive à distance et en survie globale.

Maintenant, c'est beaucoup « contaminé » par les traitements ultérieurs. On n'a pas, avec aucun de nos traitements de stade III adjuvants qui sont sur le marché depuis longtemps de bénéfice prouvé en survie globale. Statistiquement on a des courbes qui sont bien l'une au-dessus de l'autre, mais on n'a pas de bénéfice statistique.

M. CLANET, Vice-Président.- Je ne vois plus de questions. On va donc vous remercier de vos présentations. On va vous demander de vous déconnecter, puis nous allons délibérer à nouveau. Merci à vous.

(Gwendoline Boyaval, Caroline Robert quittent la séance)

M. CLANET, Vice-Président.- Le chef de projet a soulevé effectivement le problème qui nous avait amenés à proposer une ASMR IV, c'est l'amplitude de l'effet dans les stades III apparaît largement plus importante que l'amplitude de l'effet dans les stades II. La question est de savoir s'il y a une différence, effectivement. Je n'ai pas eu le sentiment que l'explication qui m'était proposée emportait la conviction. Patrick et Sylvie Castaigne.

M. NIAUDET, membre de la CT.- C'était un peu la question que je me reposais. Pourquoi on n'avait pas aligné ? Tu viens d'y répondre là.

M. CLANET, Vice-Président.- Sylvie.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Je me disais que tout de même, on a un effet qui est relativement important. Je veux bien que l'on compare au stade supérieur, mais il est tout de même là, et il est bien démontré, il me semble.

La deuxième chose, finalement, on dit : « oui, les patients vont être rattrapés par des traitements de métastase », mais ce n'est tout de même pas une partie de plaisir non plus d'avoir une métastase. C'est vrai qu'ils peuvent survenir plusieurs années après, et qui vont

nécessiter des retraitements, etc. C'est tout de même assez lourd pour le patient. Si on peut lui éviter cette métastase, c'est tout de même très important pour lui.

J'aurais plutôt tendance à me dire qu'on est dans une maladie quasiment chronique, comme elle l'a dit à la fin, avec de nouveaux traitements qui permettent de maintenir la survie, d'empêcher des différences évidentes en survie globale. Est-ce pour cela qu'on doit pénaliser si on peut dire, notre note en ASMR parce qu'on n'a pas la survie ? En sachant maintenant qu'il y a tous ces traitements qui rattrapent derrière et qui sont de plus en plus nombreux et au détriment de la qualité de vie d'un patient qui ne rechutera pas.

Je suis sensible aux arguments que c'est mieux de ne pas rechuter et d'avoir le traitement adjuvant.

M. CLANET, Vice-Président.- Serge. Nous avons beaucoup de prises de parole. Serge, d'abord.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Je me rappelle, en relisant la transcription, j'avais déjà posé la question parce que dans les autres situations de cancérologie, dans les études adjuvantes, quand on a une DFS différentielle, on valorise IV et quand les gens reviennent avec la survie, on valorise III. Il se trouve que dans le mélanome stade II, il y a quelques années, j'avais posé la question à Bernard Guillot qui m'avait dit qu'il ne savait pas très bien pourquoi on avait eu cette valorisation plus « généreuse ».

Si on reste cohérent dans l'ensemble de la sarcinologie, c'est plutôt une valorisation IV, d'autant que le chef de projet a fait justement remarquer que le différentiel dans les stades II est différent. Peut-être que dans les stades II, il y a moins de gens qui vont récidiver, donc il y a plus de traitements « inutiles ».

M. CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe Mercier.

M. MERCIER, membre de la CT.- Je ne suis pas du tout oncologue, mais j'étais assez séduit ou convaincu par ce qu'elle a montré sous forme de pictogrammes, à savoir qu'en fait, un stade IIB, c'était quasiment pareil qu'un stade IIIA ou IIIB. Pourquoi ? Parce qu'au fond, le ganglion sentinelle qui faisait la différence, en réalité, ne faisait pas la différence. C'est ce qui m'a un peu convaincu dans le risque de récurrence. Au fond, on exigeait d'avoir un ganglion sentinelle qui soit palpable quelque part pour dire : « oui, c'est de stade III ou de stade II ». Au fond, il y a des micro-métastases, qui font que l'adénopathie passe inaperçue et qu'il y a risque de récurrence sans pembrolizumab.

Je trouve que l'immunothérapie est un plus considérable dans le mélanome. Cela a d'ailleurs été probablement la première tumeur dans laquelle l'immunothérapie a montré de façon très claire cette supériorité. Pour cela, j'étais assez convaincu par ces explications.

M. CLANET, Vice-Président.- Étienne.

M. LENGLINE, Vice-Président.- C'était pour faire le même commentaire que j'avais fait lors de l'examen initial. Il y a entre la quantité d'effets, mais il y a aussi le risque lié à l'évolution naturelle de la maladie. C'est vrai que, dans les stades II, finalement, la majorité des patients ne vont jamais rechuter, même dans le bras placebo.

Il y a tout de même à mettre en balance l'exposition avec le médicament qui donne tout de même 28 % de toxicité de grades 3 à 5 des gens qui n'auraient jamais rechuté. Pour moi, la probabilité prétraitement de rechuter dans l'histoire de la maladie est tout de même importante à prendre en considération, à quantité d'effets égale. Il y a une quantité d'effets qui, encore une fois, n'est pas non plus... Il y a une différence de 44 événements sur 976 patients qui ont été inclus dans les deux bras.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Mais tu as 50 % de rechute dans ce stade.

M. CLANET, Vice-Président.- Le chef de projet voulait rajouter quelque chose ?

Un chef de projet pour la HAS.- Sur la rechute, non. Il y a 82 % des patients qui ne rechutent pas dans le groupe placebo.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- La diapositive était trompeuse, parce qu'elle a présenté des pourcentages que chez les recruteurs.

M. CLANET, Vice-Président.- Sylvie Chevret, puisque tu avais demandé la parole, vas-y.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- C'était juste que la diapositive était trompeuse parce qu'elle a mis la répartition parmi les rechutes, les rechutes locales, locorégionales ou métastatiques, mais elle a oublié de mettre la proportion des gens qui ne rechutent pas. Comme dit le chef de projet, c'est la majorité.

Un chef de projet pour la HAS.- Je rajoute juste un point sur les rechutes. Dans l'essai qu'on a vu, c'est 82 % qui ne rechutent pas. Par contre, dans l'essai pour les stades III, c'est-à-dire avec atteinte ganglionnaire qu'on a vue en 2019, oui, vous avez raison, Madame Castaigne, de dire que c'est près de 50% des patients qui rechutent, oui sans traitement.

M. LENGLINE, Vice-Président.- C'est à prendre en considération le risque de rechute avant de proposer un traitement adjuvant qui, même si les toxicités sont connues, elles ne sont pas moindres.

M. MERCIER, membre de la CT.- Mais que vaut-il mieux ? C'est d'éliminer le risque de rechute ou le contraire ?

M. LENGLINE, Vice-Président.- Cela ne l'élimine pas. Le delta n'est pas non plus majeur. Cela le réduit un peu.

M. CLANET, Vice-Président.- Dans les stades III, tu exposes effectivement un nombre moins important à un médicament qui ne leur est pas utile. Quand tu es dans les stades II, tu en exposes 80 %. Effectivement, on peut comprendre qu'il y a un différentiel, et on peut comprendre que l'amplitude d'effet soit plus importante dans les stades III, c'est logique et donc qu'il y ait une différence dans l'appréciation que l'on peut avoir vis-à-vis de l'intérêt du produit, même si de toute façon, le produit est disponible dans les deux.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Quand doivent-ils présenter les résultats de survie ?

Un chef de projet pour la HAS.- Déjà, pour celui-là, on ne l'aura pas avant une dizaine d'années, puisque dans le dossier initial que l'on avait vu en 2019, la projection pour avoir les résultats, c'était un essai qui avait démarré en 2015, avec une projection de résultats pour l'OS en 2023. Comme ce sont des patients qui meurent très peu, qui sont à des stades localisés, petits stades localisés, il faut un minimum d'une dizaine d'années pour savoir, s'il y a une différence.

M. LENGLINE, Vice-Président.- On passe au vote.

M. CLANET, Vice-Président.- Je crois qu'on a tous entendu et qu'on s'est forgé notre propre opinion, donc c'est maintien ou pas maintien. Je vous propose d'abord de voter maintien ou pas maintien, et si ce n'est pas maintien, on revotera.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Maintien : 16

Non Maintien : 5

Abstention : 0

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 16 voix pour le maintien de l'avis et 5 voix contre.

M. CLANET, Vice-Président.- On reste à une ASMR IV et on termine cette réunion. Je crois qu'on a fini.

Index

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

l'epidemiumab8

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