



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 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. TECENTRIQ - Examen – Extension d'indication

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à TECENTRIQ dans le droit commun.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bienvenue dans l'acte 2. Il s'agit de TECENTRIQ cette fois dans le droit commun, dans exactement la même indication, qui est celle affichée ici. Nous sommes en situation adjuvante, c'est-à-dire à la fois après résection complète mais également après une chimiothérapie à base de platine dans le cancer bronchique non à petites cellules chez les patients considérés comme à risque élevé de récurrence avec des tumeurs qui présentent un PD-L1 supérieur ou égal à 50 % et sans mutation EGFR ni réarrangement ALK. C'est une AMM centralisée. Nous venons de voir l'accès précoce avant la décision de Collège.

Les revendications du laboratoire pour ce dossier sont un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique. Ils ne demandent pas d'ISP. Je vais laisser la suite à Serge Kouzan.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Merci. Nous parlons là des cancers du poumon opérés. Malheureusement, cela ne concerne que le quart des patients grosso modo, du fait que les trois quarts des diagnostics se font au stade métastatique.

En général, ce sont des patients qui sont fragiles parce qu'ils ont un certain nombre de comorbidités. Après une exérèse carcinologiquement complète, la moitié va récidiver dans les 5 ans. C'est la courbe que vous voyez en bas à gauche. Depuis une quinzaine ou une vingtaine d'années, la chimiothérapie adjuvante — en général quatre cycles d'un doublet platine — a été validée et ajoute un petit 4 % à 5 % de survie à 5 ans, en sachant que sur la courbe en bas à droite, il y a une certaine létalité liée au traitement. À 1 an, on voit une petite surmortalité du fait de la chimiothérapie. Ensuite, plus tardivement, vers 6-7 ans, on voit une surmortalité consécutive à ce traitement de chimiothérapie.

Très clairement, il y a beaucoup de terrain à gagner dans le problème des cancers du poumon opérés, puisqu'il y a la moitié des gens qui vont récidiver.

Il était logique, après le fait que les immunothérapies soient évaluées d'abord en situation métastatique, qu'arrive l'étape d'évaluation dans les traitements adjuvants en postopératoire.

On parle de l'étude IMPower010, qui était une étude randomisée en deux bras mais qui était une étude ouverte. Les patients inclus sont ceux qui ont été correctement opérés, de manière carcinologiquement satisfaisante, quel que soit le niveau de PD-L1. Le protocole consistait d'une part en l'opération, d'autre part en l'administration d'une chimiothérapie adjuvante avec les quatre cycles habituels, puis en une randomisation entre contrôle et seize cycles d'atezolizumab. Le suivi se faisait par scanner, grosso modo.

Il y avait eu une stratification sur le niveau de PD-L1., ROCHE, qui est aussi un fabricant de diagnostics, avait initialement mis des PD-L1 à la fois tumoraux et interstitiels, mais à la suite cela a été changé. Je passe sur ce détail qui complique un peu mais qui n'ajoute rien.

Le critère de jugement principal, qui est un critère standard dans les traitements adjuvants puisqu'il faut attendre plusieurs années pour la mortalité, est le « disease-free survival », c'est-à-dire soit la récurrence de la maladie soit le décès. L'événement compté est celui qui intervient en premier. Le problème majeur de cette étude, c'est que dans une étude ouverte, c'est l'investigateur lui-même qui faisait cette évaluation.

Nous allons en reparler plus tard, mais la FDA a donc demandé, lorsqu'elle a approuvé le médicament il y a un peu plus d'un an, à ce qu'il y ait une revue de ces endpoints par un comité indépendant, qui est actuellement en cours. Nous avons parlé tout à l'heure du fait que nous ayons actuellement 88 % des données.

Il y avait un certain nombre de critères de jugements secondaires hiérarchisés. Il y avait la survie globale. Il y avait, non hiérarchisée, en particulier la sous-population dont les PD-L1 sont à plus de 50 %, et nous allons en reparler en détail puisque c'est finalement cette sous-population qui a été retenue pour l'AMM, en y retirant une fraction. Je ne y revenir tout à l'heure.

Il y avait une séquence hiérarchique dans le jugement principal, avec d'abord tous les patients qui avaient un PD-L1 de plus de 1 %, puis quel que soit le niveau de PD-L1, puis l'adjonction des stades IB en ITT. L'étude est toujours en cours dans la mesure où l'évaluation de la survie se poursuit.

Il y a eu donc un nombre conséquent de patients inclus. Il faut voir aussi que sur les 1 270 chimiothérapies, il y a eu 21 % de non randomisées dont 5 % par récurrence ou décès précoce. En fait, le protocole permet finalement d'« évacuer » un certain nombre de récurrences précoces. Je passe sur le recrutement, mais pour dire qu'il y avait quand même un certain nombre de gens qui avaient des mutations addictives EGFR-ALK. Il y en avait à peu près 14 % et elles ont d'ailleurs été retirées du périmètre de l'AMM par l'AMM européenne. Le pourcentage de gens qui avaient plus de 50 % de PD-L1, c'était grosso modo le quart de la population.

Nous voyons ici les résultats. Du plus à droite au plus à gauche, nous voyons les analyses séquentielles hiérarchiques sur le critère primaire. Le critère primaire est ce qui s'appelle DFS, qui est sous-composé par le décès et la récurrence de la maladie. On voit que la première strate qui avait été considérée était tous les patients II-IIIa qui ont plus de 1 %, avec une DFS qui est de 34 %, avec 15 décès versus 3 décès. Au fur et à mesure que l'on va de droite à gauche, c'est-à-dire que l'on élargit la population, la diminution de la DFS diminue et par contre le déséquilibre de décès ne diminue pas. On a toujours un déséquilibre en défaveur du groupe traitement.

Sur le plan statistique, la troisième analyse était non conclusive, donc cela a arrêté la cascade des hiérarchies. Quand le dossier a été soumis à l'AMM en Europe, les Européens ont donné l'AMM sur un sous-groupe qui ne faisait donc pas partie de cette cascade préétablie, à savoir la sous-population qui a plus de 50 % de PD-L1, qui représente grosso modo 20 % de la population initiale, puisque cela faisait 229 patients sur les 1 300. On a retiré aussi les patients qui étaient EGFR+ et ALK+, ce qui est logique sur le plan médical mais qui n'ajoute pas dans l'orthodoxie statistique. La logique est que l'immunothérapie n'a pas du tout d'action sur les cancers qui ont un drive EGFR ou ALK.

Voilà cette sous-population dans laquelle on voit qu'il n'y a pas de déséquilibre de décès en ce qui concerne la DFS, puisque c'est 3 versus 2. Il y a -57 % de diminution de l'endpoint. Les décès globaux ne sont également pas en excès, à 11 versus 26, ou 16 versus 32 quand il y a eu une mise à jour des décès. Sur la diapositive suivante, vous voyez un peu ce que donnent les courbes de DFS sur cette sous-population extraite pour l'AMM.

La FDA avait demandé de réévaluer les endpoints par un comité externe. Le travail n'est pas terminé et d'ailleurs, quand on lit le dernier contact avec l'industriel, on n'est pas sûr qu'il ira jusqu'au bout. C'est-à-dire qu'on n'est pas sûr d'avoir 100 % des données. Le comité indépendant a revu les composantes de la DFS et le chef de projet me corrigera si je dis des bêtises, mais je ne crois pas qu'il revoie toutes les données de mortalité. Il ne revoit que la mortalité qui est dans le cadre de la DFS.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, c'est cela. Le comité indépendant ne revoit que la DFS, c'est-à-dire la question de savoir si le patient a éventuellement progressé avant le décès ou pas.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Sur la diapositive suivante, c'est juste pour vous donner un ordre d'idée de la façon dont sont les discordances des évaluations entre l'investigateur à droite et le comité externe à gauche. Vous avez les progressions en pointillés, avec le contrôle versus atezolizumab. Dans les deux cas, l'atezolizumab fait mieux, bien que le différentiel selon le comité externe soit moindre que selon l'investigateur. En trait plein, vous avez le déséquilibre de décès, qui finalement est moins important selon le comité, même s'il existe un peu, mais pas pour la fraction isolée pour l'AMM.

En gros, voilà ces discordances, en sachant que nous ne sommes pas sûrs à 100 % que les data du comité externe soient « béton », puisqu'entre 80 % et 88 % il y a un chiffre de décès qui a varié, et je ne comprends pas pourquoi. Cela pose des questionnements aussi sur la robustesse de la base de données qui est en cours de construction.

Je vais passer assez rapidement sur la tolérance, pas pour dire qu'elle est négligeable mais pour dire que c'est la iatrogénie des traitements immunoactivateurs, avec 8 % de patients qui ont des événements de grade 3 ou 4 dans la population d'AMM, qui est en bas à droite, et 12 % d'arrêts de traitement liés à un événement à médiation immunitaire. Il y a donc quand même une iatrogénie, ce qui est attendu et inévitable.

Nous arrivons aux conclusions. Si on prend l'ambition initiale de l'essai, l'immunostimulation en adjuvant est plutôt délétère pour 80 % de la population de l'essai. Pour la sous-population considérée par l'AMM, c'est-à-dire à PD-L1 plus de 50 %, sans EGFR ni ALK, je passe sur la robustesse méthodologique puisque Corinne va y revenir, mais de mon point de vue de docteur, ce n'est pas à 100 % réhabilitaire parce que ce n'est pas la première fois que dans l'immunothérapie on cible tout, on arrose tout le monde et après on voit ce que cela donne en ce qui concerne les PD-L1.

Par contre, il y a une discordance majeure du fait que le critère principal soit analysé en ouvert par l'investigateur. Il n'y a pas de surmortalité. Il y a une esquisse de bénéfice puisque la DFS est améliorée, mais les données ne sont pas matures.

Nous avons déjà parlé de la discordance de ces endpoints entre l'analyse des investigateurs et l'analyse du comité.

Quand on veut considérer le rapport bénéfice/risque de cette approche, on n'est pas du tout dans le contexte métastatique où il y a des décès iatrogènes, où on fait un bilan des courses et où on sait qu'il y a un certain nombre de gens qui vont payer, mais pour avoir un effet sur la mortalité globale qui soit globalement raisonnable. Ici, nous sommes dans un contexte où il y a grosso modo la moitié des gens qui sont potentiellement guéris donc le rapport bénéfice/iatrogénie doit être plus stringent et plus robuste.

En l'état actuel du dossier, même sur cette population hyper sélectionnée, le bénéfice est potentiel. J'espère qu'il va se matérialiser quand nous aurons le suivi à 1 an, 2 ans ou 3 ans. D'ailleurs, c'est une conclusion que nous appliquons aussi dans les autres dossiers d'adjuvant. Il faut attendre que nous ayons cet effet bénéfique bien prouvé.

Ceci dit, nous sommes dans un paradigme où nous avons l'impression ici que l'effet de l'immunostimulation a une courbe dose-réponse en U, c'est-à-dire une partie où il y a un effet aggravant et une partie où il y a un effet bénéfique. Ce n'est probablement pas propre à l'atezolizumab puisqu'il y a une publication très récente avec le pembrolizumab dans le Lancet Oncology qui montre également un excès de mortalité, y compris dans le sous-groupe des PD-L1 à plus de 50 %. Je pense que le concept n'est pas encore mature dans le traitement adjuvant. Il y a une ébauche de bénéfice dans ce sous-groupe très rétréci, mais il va falloir attendre des conclusions plus robustes.

Sur la dernière diapositive, en fait, pour la valorisation, dans le cancer du poumon, il y a un dossier adjuvant que nous avons vu assez récemment, qui est celui d'un TKI, l'osimertinib, pour les cancers opérés EGFR+. Il y avait une amélioration de la DFS comme ici, mais il n'y a pas eu de sous-groupe. Il n'y avait pas d'excès de mortalité. Nous leur avons donc accordé un SMR important et une ASMR 1 en leur disant « revenez nous voir quand vous aurez le bénéfice de survie globale ».

Ici, nous sommes dans le même paradigme adjuvant. Le dossier est beaucoup moins robuste, donc personnellement je ne pense pas que nous puissions attribuer la même valorisation qu'au dossier de l'osimertinib. La discussion est ouverte. Faut-il baisser le SMR ? L'ASMR doit-elle être de 2 ou 3 ? Cela doit-il être conditionnel ? J'avoue que je n'ai pas d'opinion bien tranchée.

Merci

Pierre Cochat, Président. - Merci à toi. Corinne ?

Corinne Alberti, membre de la CT. - Je vais essayer de résumer ce dossier assez touffu. Pour moi, dans les premières analyses qui ont été données lors de la demande d'accès précoce, on peut voir que la DFS est en faveur du traitement par atezolizumab dans les sous-populations qui ont été préspecifiées dans l'analyse principale, mais ce qui posait un problème, c'est le codage de la rechute puisqu'elle était faite par les investigateurs dans un essai en ouvert, d'où la demande par la FDA d'avoir un comité indépendant.

Ce comité indépendant s'est mis en place. Pour l'instant, nous n'avons que 88 % des données. Ce que l'on observe, c'est qu'il y a moins de rechutes qui soient codées par ce comité indépendant et notamment dans le groupe standard of care, puisque c'est là surtout qu'il y avait beaucoup de rechutes, ce qui faisait qu'il y avait une différence en faveur de la DFS.

Ce que cela provoque, c'est que puisque l'on combine les deux événements, on reste toujours sur un différentiel de la DFS. Par contre, au premier événement, cela a tendance à égaliser finalement la mortalité entre les deux bras.

Associée à la DFS, il y a une absence de différence sur la mortalité globale, ce qui montre bien que la DFS est surtout caractérisée par la rechute et non pas par la mortalité et c'est ce qui pose un problème, d'où la demande de l'EMA de se centrer sur une sous-population qui est fondée sur le PD-L1 supérieur à 50 % et sans mutation, en sachant que non seulement c'est une sous-population mais qu'en plus, 40 % des patients de l'ensemble n'ont pu avoir cette évaluation. C'est donc sur une sous-population des personnes qui ont pu être évaluées pour cette mutation.

C'est vrai que comme en plus les résultats respectent la DFS, c'est à dire qu'il y a toujours une DFS favorable pour le bras traitement, mais avec un hazard ratio qui passe de 0,84, si je prends uniquement l'estimation ponctuelle dans la population ITT à 0,50 dans cette sous-population, et par contre une survie globale dans toutes les populations pour lesquelles il n'y a pas de différence et dans cette sous-population, qui montre un hazard ratio de 0,50.

C'est vrai qu'il y a une forte contradiction sur la mortalité globale dans cette sous-population qui est vraiment hyper sélectionnée. Pour moi, c'est très ennuyeux et je pense que l'évaluation de cette molécule n'est pas efficace globalement, et dans cette sous-population que l'on regarde, c'est probablement surestimé.

Pierre Cochat, Président. - Merci beaucoup. Albert ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT. - J'ai une question. Pouvons-nous nous attendre à ce que ce soit a priori plus efficace sur les PD-L1 de plus de 50 % ? Si c'était le cas, pourquoi l'essai a-t-il été autorisé avec des PD-L1 de pourcentages différents, pour que nous nous retrouvions maintenant à ne pas être capables d'apprécier l'efficacité du médicament ?

Serge Kouzan, membre de la CT. - Quand l'immunothérapie a débarqué dans le cancer du poumon, il y a eu une évaluation tous azimuts. Il y a certaines molécules qui ont clairement montré que le résultat était dépendant des PD-L1, par exemple le pembrolizumab, etc., mais il y a eu par la suite des résultats qui ont montré que quand on adjoignait de la chimiothérapie, cette dépendance du niveau de PD-L1 s'atténuait, donc il n'était pas déraisonnable de débiter initialement l'essai clinique quel que soit le niveau de PD-L1.

Il y a eu aussi la même constatation faite après radiothérapie. On a l'impression que quand il y a chimiothérapie ou radiothérapie, il y a une expression accrue des antigènes tumoraux à la surface des cellules et ceci peut peut-être expliquer cela. Ceci étant, les PD-L1 restent un marqueur de qualité médiocre, mais nous n'en avons pas d'autre pour le moment.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Corinne, j'imagine que ce n'était pas stratifié sur les PD-L1, puisqu'il y en a un pourcentage non négligeable qui n'avait pas le dosage. Ce n'était donc pas obligatoire.

Corinne Alberti, membre de la CT.- Si, c'était dosé chez tout le monde et c'était stratifié, sauf que le test qui a été utilisé pour la stratification n'est pas celui qui a été retenu ensuite pour l'analyse. C'est ce que disait Serge, le test initial était un test qui était produit par ROCHE, qui associait les cellules cancéreuses et l'immunité. En cours d'étude, ils ont simplifié avec une vague correspondance entre le test utilisé initialement par ROCHE et la stratification qu'ils ont faite. En fait, il y a eu une stratification sur les PD-L1 mais qui ne correspond pas exactement à la stratification du tirage au sort. Par contre, il n'y avait pas de stratification sur la mutation EGFR ou ALK, et probablement qu'elle n'était pas faite dans tous les centres. Du coup, 40 % des patients ne l'ont pas eue.

Pierre Cochat, Président.- Cela fait beaucoup.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Puis-je ajouter quelque chose sur EGFR et ALK ? Traditionnellement, c'est-à-dire jusqu'à il y a quatre ou cinq ans, on ne recherchait pas les EGFR et ALK sur les pièces opératoires parce que cela n'avait aucune conséquence. Ce n'est que depuis la démonstration de l'activité de l'osimertinib que la recherche de mutations de type EGFR-ALK est devenue routinière. Avant, on ne le faisait pas. Ceci peut expliquer cela également compte tenu de la date de mise en route de l'essai.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Clémence ?

Clémence Basse, membre de la CT.- C'était juste des remarques. Du fait que l'essai soit en ouvert et que la DFS soit améliorée par les évaluateurs internes à l'essai, on peut imaginer l'enthousiasme des investigateurs, pas forcément avec une intention de mal analyser la situation mais du coup il est important qu'il y ait eu cette demande de relecture externe pour la DFS.

Après, c'est vrai que ce sont des patients qui sont opérés et même s'il y a des rechutes, il y a des patients qui, on l'espère, ne rechuteront jamais et seront peut-être guéris. L'important c'est aussi la survie globale, l'OS, et j'ai l'impression que les données ne sont pas encore complètement matures. Il manque des données. Comme le disait Serge, faut-il faire quelque chose de conditionnel ? Faut-il demander à revoir des données plus longues avec plus de délai de survie globale ?

Malgré tout, un point compliqué est que les résultats qui sont intéressants dans cette étude sont les résultats d'un sous-groupe qui n'était pas complètement défini a priori, si j'ai bien compris, à savoir les PD-L1 à plus de 50 %. Même s'il y a des résultats positifs en DFS et en OS dans ce sous-groupe, cela reste une analyse en sous-groupe.

Dans le cancer du poumon, lorsque le PD-L1 est supérieur à 50 %, en effet, au stade métastatique, ce sont des patients à qui on peut proposer de l'immunothérapie seule parce que ce sont des patients qui répondent très bien à l'immunothérapie seule quand ils ont plus de 50 %, donc il pourrait y avoir un rationnel à cibler cette population pour essayer de limiter la survenue d'une rechute.

J'ai l'impression que la méthodologie est un peu complexe même s'il y a un résultat qui semble intéressant. Faut-il complètement refuser la chose et parler même d'un SMR insuffisant, ou proposons-nous de revoir les données de survie à plus long terme ? Je ne sais pas, je vous laisse donner votre avis également.

Pierre Cochat, Président.- Ce que tu viens de dire est important. Je ne sais pas si Corinne et Serge veulent rebondir.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Personnellement, en ce qui concerne le SMR insuffisant, je ne serais pas partisan de cette position extrême dans la mesure où c'est vrai que c'est un sous-groupe isolé a posteriori, mais je crois qu'il faisait quand même partie des sous-groupes. Je ne parle pas des EGFR-ALK mais les plus de 50 % faisaient partie de certains sous-groupes qui étaient prévus initialement, mais le chef de projet veut peut-être ajouter quelque chose là-dessus.

Pour moi, personnellement, ce sous-groupe a une certaine logique, mais il faudra voir, au vu de l'essai pembrolizumab, si cette logique perdure, c'est-à-dire s'il y a vraiment un effet bénéfique lié à un gradient de PD-L1.

Je sais bien qu'il ne faut pas en parler, mais dans les congrès récents de l'ASCO ou l'ESMO, nous avons vu passer des données de survie globale qui montrent qu'il y a une survie globale améliorée et que donc la DFS améliorée est quand même le témoin de quelque chose de positif secondairement.

Personnellement, je trouverais le SMR insuffisant excessif. Est-ce qu'un SMR faible serait plus approprié ? Je n'ai pas non plus d'opinion complètement tranchée.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Nous essayons d'accélérer parce que nous avons pas mal dépassé le temps. Nous nous arrêtons après Albert. Maintenant, c'est Jean-Christophe Lega.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Rapidement, parce que c'est en droite ligne avec notre discussion, nous avons une différence d'effet absolue qui est très faible, nous avons une analyse post hoc sur un sous-groupe, nous avons des biais d'information sur le critère de jugement conduisant à une surestimation d'effet. Je me pose la question du SMR insuffisant, mais je crois que tu y as déjà répondu.

Pierre Cochat, Président.- Veux-tu compléter ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Il a dit qu'il était contre.

Pierre Cochat, Président.- Je passe la parole au chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je vais vous partager très rapidement le document préparatoire pour revenir sur ces histoires de populations, puisque c'est vrai que c'est un dossier difficile.

Les populations hiérarchisées l'ont été uniquement pour la survie sans maladie. La première testée, c'est celle qui est ici, ce sont les PD-L1 supérieurs à 1 % avec ces stades. C'est significatif. La hiérarchie, c'est de passer à la suivante. On ne prend cette fois que les stades

ici, tous PD-L1. C'est significatif, on passe à la suivante. On est sur la survie sans maladie dans la population ITT. Cette fois c'est non significatif, donc cela veut dire que le critère suivant, qui était la survie globale en population ITT, n'est pas analysé.

Après, ce que vous a également précisé Serge, c'est qu'on avait une survie sans maladie dans cette population à PD-L1 supérieur à 50 % de stade II-IIIa, qui est très proche de la population AMM. On a 229 patients. La population AMM finalement retenue, ce sont 209 patients et c'est simplement qu'on a ajouté « sans mutation EGFR et ALK » derrière.

Ici, c'est une analyse qui a été planifiée a priori mais qui n'est pas hiérarchisée. C'est-à-dire qu'elle n'est pas adaptée à la multiplicité des analyses et cela concerne uniquement la survie sans maladie. Pour tout le reste, c'est-à-dire les résultats qui sont dans la population AMM, les fameux 209 patients, en survie sans maladie nous n'avons que les données selon l'investigateur donc c'est vraisemblablement surestimé, et des données de survie globale, mais également les données de survie globale de la population dont je viens de parler ici, les 229, tout cela, c'est du post hoc à la demande de l'EMA. C'est du post hoc avec toutes les problématiques qui ont été soulevées par Corinne Alberti. C'était simplement pour vous remettre un peu en tête d'où venaient ces différentes populations et analyses.

Pierre Cochat, Président. - J'ai oublié la contribution patients.

Catherine Simonin, membre de la CT. - Merci. Il s'agit donc de Patients en réseau, Mon cancer du poumon. Ils comptent 2 700 utilisateurs. Ils parlent de l'impact de la maladie sur l'état de santé. Le cancer du poumon est une maladie au diagnostic souvent tardif et au pronostic encore très sombre. À ce jour, en France, 65 % des personnes sont diagnostiquées à un stade très avancé, un stade IIIB localement très avancé ou un stade IV métastatique. Parmi les 35 % des personnes diagnostiquées au stade précoce, qui sont les seules à bénéficier d'une chirurgie, 20 % à 30 % d'entre elles sont à risque élevé de récurrence.

Le diagnostic du cancer du poumon localement avancé est un choc majeur et bouleversant tant pour la personne malade que pour ses proches. Cela a un impact sur sa vie au quotidien. Bien sûr, à la suite de la chirurgie, l'annonce d'un risque plus élevé de récurrence est un facteur d'angoisse et d'anxiété. Le traitement adjuvant est donc évidemment accepté par les personnes.

Concernant l'impact sur la vie quotidienne, il y a des troubles du sommeil, de la fatigue, une variation de poids, des troubles de la respiration et des problèmes digestifs, des troubles de la sexualité qui nuisent à la qualité de vie.

Sur la qualité de vie, 78,3 % ont des troubles du sommeil, 77 % ont des troubles de la mémoire, de la concentration, du processus de la pensée, avec des troubles cognitifs importants. 55,1 % ont diminué leur niveau d'activité physique depuis le diagnostic.

Je passe à l'aspect psychologique. Le risque de récurrence est un facteur majeur pour dévaluer l'aspect psychologique, tant sur les personnes que sur leur entourage. S'agissant des traitements mis en œuvre aujourd'hui, il y a le cisplatine. Quand le cisplatine n'est pas possible, c'est le carboplatine.

Quelles sont les principales attentes de l'association ? C'est la diminution du risque de récurrence. Augmenter la part de personnes qui vont pouvoir guérir de leur cancer du poumon est un enjeu de santé publique important. La diminution des douleurs post-chirurgicales est également un enjeu majeur et une demande des patients.

Concernant l'expérience avec le médicament, c'est une molécule approuvée dans de nombreuses indications depuis 2018. Au total, 1 280 patients ont été inclus et ont un bénéfice d'une résection tumorale complète et étaient éligibles pour recevoir jusqu'à quatre cycles d'une chimiothérapie à base de platine. Après environ 32 mois, 77 % des patients ayant reçu atezolizumab ne présentaient aucun signe de récurrence du cancer, contre 56 % des patients ayant reçu des traitements anticancéreux standard.

L'attente est importante de la part des patients. Les résultats d'efficacité observés dans la population de patients aux stades II et IIIA avec une expansion des PD-L1 supérieure ou égale à 50 % sont démontrés. L'atezolizumab représente un accès à une innovation thérapeutique diminuant le risque de récurrence et de la douleur ressentie.

En conclusion, il y a évidemment une attente des patients qui correspondent à la cible de cette immunothérapie par rapport à cette association qui recueille quand même l'avis de 2 700 utilisateurs.

Puisque j'ai la parole, je reviens personnellement sur ce que Clémence a souligné au regard des données immatures, à savoir la possibilité de mettre quelque chose de conditionnel en attendant la suite des événements sur cette étude. Cela peut être une option qui pourrait nous servir pour le rendre accessible aux patients. Je vous remercie.

Pierre Cochat, Président.- Serge l'avait proposé aussi, mais il faudra bien définir ce à quoi serait sous-tendue cette conditionnalité.

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'ai une question de clinicien. Si je comprends bien les données, ce traitement est susceptible d'induire une surmortalité précoce chez des patients dont au moins la moitié sont guéris. Je voudrais être sûr, avant de voter, que nous avons toutes les garanties pour dire que dans le sous-groupe de l'AMM, nous n'avons aucun risque de surmortalité précoce et on n'expose pas ces patients à un effet délétère du traitement. Cela va conditionner complètement mon choix. Je me tourne vers les méthodologistes et les experts.

Pierre Cochat, Président.- Je suis bien d'accord avec ta question, Hugues. C'est le vrai problème, je trouve.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je laisse Corinne répondre. Moi, je pense que la réponse est que sur 20 % du chaland des patients recrutés, la robustesse est à la proportion de ces 20 %. Un autre élément de réponse est que dans le Lancet Oncology sur pembrolizumab, il y a un excès de mortalité également dans le groupe de plus de 50 %, donc si on considère le principe de l'immunostimulation en situation adjuvante, pour le moment, le principe est tout sauf robuste.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Il n'y a pas que la mortalité. Il y a aussi la toxicité non létale.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, tout à fait.

Corinne Alberti, membre de la CT.- Sur les courbes de survie, en tout cas, cela ne se voit pas. Dans ce sous-groupe particulier, la courbe de survie ne montre pas qu'il y a un excès de décès dans le bras traitement. Au contraire, cela a même tendance à être un peu plat initialement alors que cela commence à descendre tout doucement dans le bras best supportive care. Sur ce que nous avons comme données et comme analyses, nous ne voyons pas de surmortalité initiale dans le bras traitement.

Du coup, j'avais deux remarques à faire. La première porte sur la hiérarchie des analyses, ça redonnée le chef de projet. Pour moi, la hiérarchie ne veut pas dire qu'une fois que c'est non significatif on ne regarde pas les analyses d'après. On peut regarder les analyses d'après, mais on doit être précautionneux sur l'interprétation d'une éventuelle significativité, puisqu'on n'aurait plus un respect du risque alpha à 5 %. Là, de toute façon, sur la survie globale, il n'y a même pas de doute puisque dans la population il n'y a pas de différence. C'était ma première remarque sur la hiérarchie des analyses.

Ma deuxième remarque porte sur ce que disait Clémence. Je suis d'accord que c'est méthodologiquement très peu acceptable et contre nos standards, donc il est difficile de l'avaliser, mais je peux comprendre qu'en tant que clinicien avec une expérience un peu différente, traitant des malades et ayant d'autres connaissances, on puisse modérer notre propos.

Pierre Cochat, Président.- Il faut arrêter, nous avons déjà 25 minutes de retard. Albert ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Jeune question pour le chef de projet. Combien représentait la population européenne dans l'essai ?

Ma deuxième remarque c'est que je m'étonne parce que l'essai clinique a été évalué par les autorités de santé pour l'autorisation de sa réalisation. Nous n'avons pas la réponse, sauf que l'ANSM peut le faire remonter au niveau de l'EMA, mais comment se fait-il que les autorités de santé aient accepté en Europe de réaliser cet essai alors que nous savions très bien que le fait de faire une évaluation par l'investigateur n'était évidemment pas la bonne méthode ?

Avons-nous des réponses par rapport à cela ? Forcément, si 90 % sont faits aux États-Unis, la question ne se pose pas mais la question va se poser sur la représentativité du résultat pour la population européenne.

L'autorité de santé, donc le CHMP et en France l'ANSM, ont donné un aval à la réalisation de cet essai avec la méthodologie qu'ils remettent en cause lors de la publication. Je ne comprends pas.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Il y a quand même 270 patients qui sont d'Ukraine et Russie, donc une large majorité.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour moi, ce sont deux choses un peu différentes. Les autorisations de démarrage des essais cliniques à cette période étaient encore données au niveau des autorités nationales, donc en France l'ANSM et les CPP. Ici, chaque pays a dû

donner son autorisation, et le CHMP arrive après, donc le CHMP ne s'est pas prononcé sur la mise en place de cet essai en termes réglementaires.

Corinne Alberti, membre de la CT.- De toute façon, c'est toujours le cas. Ce sont les autorités des pays qui donnent l'autorisation.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Si on doit arrêter de faire tout essai pour lequel il n'y a pas une évaluation centralisée, on va perdre beaucoup.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'ai un dernier commentaire par rapport à la discussion sur un avis conditionnel. Je vais revenir sur le document préparatoire. Nous en reparlerons mais c'était simplement pour vous préciser quelles étaient les données attendues dans cet essai. Les données attendues dans cet essai, en termes d'analyse planifiée, c'est uniquement ce qui continue, c'est la survie globale. Il y a plusieurs analyses intermédiaires de survie globale qui ont été prévues et là, il y a eu, avec des données d'avril 2022, la deuxième analyse intermédiaire de survie globale planifiée. C'est sur la population ITT que nous n'avons pas de différence mise en évidence.

En revanche, en ce qui concerne les données sur la population AMM, voici les données que nous avons en termes de survie globale. Elles sont ici. Si c'est un avis conditionnel, il faudra me préciser ce que vous attendez comme données. Je vous rappelle que l'AMM est uniquement sur cette population. Attendez-vous quelque chose de plus par rapport à cette analyse, et quoi, ou est-ce éventuellement en lien avec l'analyse en population ITT mais qui du coup n'est pas la population AMM ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Pouvez-vous rappeler le suivi dans l'étude ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est à dire ? Le suivi médian ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui.

Un chef de projet, pour la HAS.- En 2022, on est à peu près à 45 mois.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce n'est donc pas négligeable. C'est pour savoir si les données sont ce qu'ils appellent immatures ou pas. Par rapport à cette maladie et à la population, est-ce que les cliniciens pensent qu'avoir 4 ans de médiane de suivi suffit ?

Serge Korman, membre de la CT.- De mon point de vue, je pense que nous avons besoin de données à plus long terme, aussi bien dans la population ITT que dans la population AMM, parce qu'aujourd'hui nous ne sommes pas capables de dire quel est le rapport entre la mortalité précoce et l'avantage de mortalité tardive.

Personnellement, ce qui m'intéressera dans la discussion avec les patients, c'est de bien leur exposer la prise de risque initiale versus le bénéfice escompté. Pour le moment, nous ne l'avons pas encore de manière très claire. Même en dépit du fait que l'on a peut-être un avantage de survie globale, mais qui n'apparaît pas sur le critère DFS, nous devons avoir des données plus consolidées.

Pierre Cochat, Président.- Je suis désolé, Jean-Pierre.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Très rapidement. Nous n'avons pas parlé du critère de qualité de vie. Si on est conditionnel, il devra être hiérarchisé correctement.

Un chef de projet, pour la HAS.- La qualité de vie n'a pas été évaluée dans cette étude.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- C'est étonnant.

Pierre Cochat, Président.- Nous sommes d'accord. Compte tenu de la teneur de la discussion, je propose que nous commençons à voter entre suffisant et insuffisant. Sophie, je ne sais pas si nous revenons sur cette histoire de vote suffisant ou insuffisant, dans la mesure où nous ne l'avons pas rediscutée en commission. A priori, Sophie n'est pas là. Nous allons voter entre suffisant et insuffisant et nous verrons.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Nous avons 15 voix pour un SMR insuffisant, 4 voix pour un SMR suffisant et 3 abstentions.

Pierre Cochat, Président.- C'est un SMR insuffisant. C'est assez cohérent avec notre avis sur l'accès précoce aussi.

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