



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 30 août 2023

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. OPDIVO - Examen — Post-AMM — Première demande

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous avons un peu d'avance. Nous allons faire OPDIVO dans le cancer bronchique. Il y aura donc le chef de projet et deux rapporteurs internes, Serge et Clara.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je prends la main. Vous examinez aujourd'hui la spécialité OPDIVO, le nivolumab 10 milligrammes par millilitres, solution à diluer pour perfusion dans le cadre de sa demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM.

Cette demande fait suite à l'obtention d'une AMM pour cette spécialité octroyée le 26 juin 2023 dans l'indication en association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résecable à haut risque de récurrence dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil supérieur ou égal à 1 %.

Cette demande repose essentiellement sur des données d'efficacité et de tolérance de l'étude CHECKMATE 816 qui est une étude de phase 3 de supériorité, contrôlée versus une bichimiothérapie seule, randomisée en ouvert et en groupes parallèles, réalisée chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résecables de stade Ib, II ou IIIa selon la 7^e classification TNM.

Il est à noter que les critères d'exclusion stipulaient que les patients avec une mutation EGFR ou translocation ALK devaient être exclus. Les critères de jugement principaux étaient la réponse pathologique complète et la survie sans événement. Sur ces critères, OPDIVO en association à une bichimiothérapie a démontré sa supériorité par rapport à la bichimiothérapie seule. En effet, il a été observé un OR ajusté de 13,94 pour la réponse pathologique complète et un HR de 0,63 pour la survie sans événement.

La médiane de survie sans événement était de 31,57 mois dans le groupe nivolumab + chimiothérapie et de 20,80 mois dans le groupe bichimiothérapie, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 10,8 mois.

Le critère de jugement secondaire était la survie globale. Sur ce critère, aucune différence significative n'a été démontrée durant la deuxième analyse intermédiaire. Dans cette étude, l'analyse de la qualité de vie des patients était exploratoire. Concernant le profil de tolérance d'OPDIVO, il est équivalent à celui observé avec la bichimiothérapie à base de sels de platine malgré un surcroît d'événements indésirables d'origine immunologique, mais connu pour OPDIVO et retrouvé dans le PGR.

Pour rappel, le périmètre de l'indication de l'AMM est restreint aux patients dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil supérieur ou égal à 1 %. Cette restriction est issue de l'analyse en sous-groupes de l'étude CHECKMATE 816. Cette analyse en fonction du statut PD-L1 suggère des résultats hétérogènes selon le niveau de PD-L1. En effet, les résultats en sous-groupes pour les critères de jugement principaux sont, pour la réponse pathologique complète, un

OR de 12,43 dans le sous-groupe PD-L1 supérieur ou égal à 1 % et de 5,49 dans le sous-groupe PD-L1 inférieur à 1 %.

Pour la survie sans événement, c'est un HR de 0,41 dans le sous-groupe PD-L1 supérieur ou égal à 1 % et un HR de 0,85 dans le sous-groupe PD-L1 inférieur à 1 %. Concernant la survie globale, il a été observé un HR de 0,37 dans le sous-groupe PD-L1 supérieur ou égal à 1 % et de 0,81 dans le sous-groupe PD-L1 inférieur à 1 %.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Docteur Serge Kouzan et du Docteur Clara Locher. Je laisse la parole à nos experts.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Merci. La problématique des traitements adjuvants des cancers du poumon, c'est que malgré le geste opératoire, il y en a beaucoup qui vont récidiver et la problématique est donc d'essayer d'éradiquer les cellules tumorales qui n'ont pas été réséquées. Ceci a été réalisé dans les vingt dernières années par la chimiothérapie qui montre un petit bénéfice de survie initial que l'on chiffre à 4 ou 5 % de survie additionnelle à 5 ans, en sachant que cela se paie sur la courbe de droite par une surmortalité un peu au-delà, mais une surmortalité qui n'est pas liée à la pathologie tumorale.

Dans ce contexte, il était logique que les immunothérapies soient essayées. Les approches adjuvantes ont déjà été validées dans certains cas très précis, en particulier pour les cancers avec une mutation de l'EGFR où l'administration d'un inhibiteur spécifique améliore le taux de récurrence, en sachant que nous n'avons pas encore les données de mortalité mais elles vont arriver très bientôt. Nous avons donc valorisé ce dossier en janvier de l'année dernière.

Nous avons aussi vu, dans le cadre adjuvant, une immunothérapie anti-PD-L1 par atézolizumab, mais il y avait de grosses problématiques méthodologiques, d'une part parce que l'amélioration n'avait été retrouvée que dans un seul sous-groupe, et il y avait un excès de mortalité initiale et donc l'évaluation de la commission de transparence a été négative. Il y a par ailleurs un essai publié avec le pembrolizumab qui semble positif mais avec des résultats en sous-groupes un peu contre-intuitifs puisque le sous-groupe des patients ayant un PD-L1 supérieur à 1 % ne montre pas de bénéfice.

Le dossier que nous allons considérer aujourd'hui concerne le nivolumab, en sachant que le nivolumab a déjà été validé en adjuvant dans d'autres pathologies extra-thoraciques comme le mélanome, l'œsophage et le cancer urothélial.

L'étude princeps est l'étude CHECKMATE 816. C'est une étude ouverte qui a inclus les patients quel que soit leur niveau de PD-L1, qui bien sûr n'avaient pas de pathologie avec un driver oncogénique, où l'on sait que l'immunothérapie est inefficace, et c'était bien sûr des patients opérables. L'approche, ici, contrairement aux autres approches que j'avais mentionnées auparavant, ce n'est pas de l'adjuvant, c'est-à-dire en post-opératoire, mais du néoadjuvant en préopératoire. La stadification était donc une stadification préopératoire. Cela consistait à administrer trois séquences thérapeutiques, A, B ou C, à opérer dans les six semaines, et les suites opératoires pouvaient être accompagnées de la chimiothérapie adjuvante traditionnelle au gré de l'investigateur. Il y avait une histologie opératoire qui était réalisée après la séquence néoadjuvante et il y avait des scanners réguliers.

Clara va y revenir, mais il y avait eu des variations méthodologiques. Initialement, il y avait un bras avec une double immunothérapie, puisque l'industriel a souvent cherché à promouvoir sa double immunothérapie. C'était la double immunothérapie versus chimiothérapie. Ensuite, quatre mois après le début, il y a eu un troisième bras qui était la monoimmunothérapie + chimiothérapie et 18 mois plus tard, le bras double immunothérapie a été retiré. En fait, la comparaison finale se faisait entre chimiothérapie néoadjuvante ou chimiothérapie associée à l'immunothérapie néoadjuvante en trois cures avant l'opération.

Il y avait deux critères de jugement principaux. Le premier, qui avait l'ambition d'être un peu un surrogate marqueur de la clinique postérieure, était la réponse histologique complète. Le deuxième critère était la disease-free survival, qui se manifestait soit par une progression préopératoire, soit par une récurrence, soit par un décès postopératoire. Il y avait des critères de jugement secondaires, dont le critère principal hiérarchisé était la survie globale, et un certain nombre d'autres critères secondaires ou accessoires.

L'étude est toujours en cours et ce que l'on voit aujourd'hui, ce sont des analyses intérimaires de 2020 pour l'histologie et d'octobre 2021 pour le disease-free survival.

Il y a eu 358 patients inclus, 179 dans les deux bras qui ont été menés jusqu'à leur terme et 113 dans le bras dont le recrutement avait été interrompu mais dont le suivi a été poursuivi. C'est ce qui explique ce déséquilibre entre les trois bras. Le recrutement montre des patients un peu standards du cancer du poumon, avec quand même un certain nombre — la moitié — de patients asiatiques, dont on sait que le génotype peut être un peu différent de celui des blancs européens. Il y a une majorité d'hommes, ce qui est le reflet un peu du tabagisme. Il y avait pour moitié des épidermoïdes et pour moitié des adénocarcinomes, et la plupart avaient un stade IIIA. Il y avait grosso modo une petite moitié PD-L négative et 49 % de PD-L positifs.

La réponse histologique montre que l'adjonction de trois cycles de nivolumab améliore de manière très significative le pourcentage de patients qui ont une réponse histologique complète, c'est-à-dire plus de cellules tumorales retrouvées sur la pièce opératoire. Cela passe de 2 % à 24 %.

Sinon, le cocritère principal de survie sans maladie évolutive montre un effet tout à fait favorable, avec des taux de récurrence qui passent de 14 % à 7,8 %. On a la progression locorégionale qui diminue un peu et la médiane de récurrence qui s'allonge et, de manière importante aussi par rapport à un autre dossier, pas d'excès de mortalité.

Sur la survie globale, il y a deux types de données présentées. Il y a celles dans le dossier et des données rapportées récemment. Je vous montre les données rapportées récemment. Stricto sensu, elles ne passent pas le seuil prédéterminé et donc elles sont toujours considérées comme immatures, mais on voit qu'il y a un différentiel de survie globale qui est net pour cette situation postopératoire.

Quand on regarde les données de sous-groupes, le rectangle rouge qui est le plus bas est celui où il y a les PD-L qui sont inférieurs à 1 %, et on voit que l'intervalle de confiance franchit le 0. C'est pour cela qu'à l'EMA, ils ont restreint aux PD-L supérieurs à 1 %. Ceci dit, les « hasards » des analyses de sous-groupes montrent que par exemple, on pourrait aussi dire que chez les épidermoïdes, cela ne marche pas, voire les Européens ou les Américains du Nord. Cela

souligne l'intérêt et les limites des analyses de sous-groupes. Je pense que le PD-L inférieur à 1 % a été retenu parce que cela a une pertinence biologique. Pour les autres, je pense qu'on ne peut rien en dire.

Sur la moitié de droite, je vous montre le bras qui avait une double immunothérapie, qui montrait que c'était initialement délétère d'ajouter l'inhibiteur de CTLA4, et qu'au bout d'un an et demi, cela rejoignait le bras où il y avait eu chimiothérapie + monoimmunothérapie. Ils ont donc bien eu raison de stopper ce bras et d'arrêter de promouvoir ce bras de double immunothérapie.

En ce qui concerne la tolérance, il faut garder à l'esprit que c'est une immunothérapie courte puisque ce sont trois cycles préopératoires. Il n'y a pas de déséquilibre de iatrogénie entre les deux bras. Il n'y a pas d'excès de mortalité, au contraire, puisqu'il y a 20 % de mortalité dans le bras expérimental versus 33 % dans le bras chimiothérapie. En conclusion, ce traitement préopératoire néoadjuvant par trois cycles de nivolumab diminue les récurrences postopératoires des cancers du poumon qui ont été réséqués. Cela améliore la survie globale. Il n'y a pas de surplus de iatrogénie. De mon point de vue, on pourrait répondre « oui » aux quatre questions de l'accès précoce.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Je continue sur l'analyse méthodologique de l'essai. Comme vous l'avez compris, une des principales questions qui étaient posées est de savoir si les nombreuses modifications au protocole sont susceptibles de modifier la validité de l'étude et par conséquent, fait qu'on ne pourrait pas prendre en compte ces résultats. C'est vrai qu'il n'est pas banal de changer le bras de traitement à l'étude en cours d'étude mais inversement, arrêter un bras de traitement pour lequel on pense qu'il y a à minima une absence d'efficacité voire une perte d'efficacité, c'est quelque chose que l'on peut considérer comme éthique pour les patients et c'est quelque chose qui est susceptible d'être fait à partir des données externes.

C'est en effet la responsabilité du promoteur et du comité directeur qui encadre l'essai clinique de s'assurer qu'il n'y ait pas de nouvelles données qui remettent en cause la question posée et qui font qu'il est nécessaire et utile d'arrêter le traitement.

Nous pourrions nous poser la question de savoir pourquoi avoir introduit un nouveau bras de traitement et n'avoir pas recommencé une nouvelle étude de zéro. Je pense que c'est simplement parce que cela fait gagner énormément de temps. Il y a un réseau d'investigateurs qui est déjà au fait du protocole, il n'y a pas de changement sur les critères d'inclusion ou de non-inclusion et l'idée derrière le fait d'ajouter un nouveau bras de traitement puis de supprimer le premier bras de traitement, je pense que c'était vraiment uniquement pour gagner du temps en termes réglementaires et bénéficier du réseau d'investigateurs qui avait déjà été créé.

La difficulté, c'est que des essais adaptatifs sont possibles mais ils sont normalement prévus au protocole dès le départ et surtout, on prévoit la façon dont seront prises les décisions. Sont-elles prises par le comité directeur de l'étude ou par un comité complètement indépendant qui va établir des recommandations sur le fait d'arrêter un traitement ou d'introduire un nouveau traitement ?

Pour moi, en lisant les documents ce n'était pas très clair sur la façon dont la chaîne de décisions a été prise. La seule chose que l'on sait c'est que cela repose sur des données externes et donc les résultats de deux autres essais précoces qui laissaient à penser qu'il y aurait moins d'efficacité pour la bi-immunothérapie que l'association nivolumab et chimiothérapie.

Cela reste un essai clinique contrôlé randomisé. Les modifications ont, tel que cela est décrit, été faites sans aller regarder les résultats, uniquement sur la base de données externes. Je vois Sylvie qui hoche la tête, c'est une étude en ouvert donc nous n'avons pas ces garanties-là et c'est ce qui nous met un peu en difficulté.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils ont quand même inclus 113 malades dans ce bras-là. Je n'ai pas fait attention donc je voulais te demander quand ont été réalisées les analyses intermédiaires de cet essai par rapport aux 113 inclus. Étaient-ils dedans ?

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Non.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Quand ils ont fait les analyses intermédiaires, avaient-ils les données de ce troisième bras ?

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Pour moi, non. Le bras initial a été ajouté à quatre mois du début des inclusions, il y avait uniquement 13 patients inclus. C'est une de mes remarques. C'est qu'ils ont mis 16 mois pour finalement interrompre ce bras-là. C'est cela qu'il nous manque comme information. C'est vraiment tout le protocole de décision qui a conduit à ajouter un nouveau bras et à interrompre un nouveau bras.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- As-tu les dates d'analyses intermédiaires ?

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Ils ont arrêté en septembre 2018.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Quand ont été réalisées les analyses intermédiaires ?

Un chef de projet, pour la HAS.- La première analyse du premier critère, c'était le 16 septembre 2020.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est un argument pour penser qu'ils ne se sont pas servi des résultats de ces analyses.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Il est effectivement censé y avoir presque deux ans entre l'arrêt du premier bras de traitement et la première analyse intermédiaire.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Dans l'analyse intermédiaire, ils ont analysé les trois bras. En fouillant dans le dossier, j'avais montré cette courbe.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Je trouve que conceptuellement, notamment à un moment où il y a très peu d'inclusions, il y a forcément un intérêt éthique à avoir des essais qui s'adaptent si on évite que des patients soient exposés à des traitements pour lesquels on a une présomption d'inefficacité, mais nous pourrions envisager que si les industriels savent le faire sur le bras de traitement expérimental, ils seront amenés à le faire sur le bras de

traitement contrôle et on aura enfin des comparaisons directes dans un contexte de développement concomitant avec le nouveau traitement de référence et pas uniquement sur le traitement de référence au moment où ils ont conçu l'essai.

J'ai tendance à considérer que même si c'est surprenant, que cela n'a pas été prévu au protocole et que ce n'est pas suffisamment décrit sur la façon dont ces décisions ont été prises, il y a quand même peu de risque que cela rende les résultats complètement ininterprétables et qu'on ne puisse pas regarder ces résultats-là.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'imagine que lors de l'amendement 3, quand ils ont arrêté le bras, ils ont modifié complètement le calcul d'effectif, ou sont-ils restés sur les mêmes hypothèses concernant l'effet ? Je n'ai pas vu comment cela avait été changé. Tout ce que j'ai lu, c'est avec le nouvel essai à deux bras mais je ne sais pas si initialement le nombre de malades était différent. Est-ce que les hypothèses ont changé ?

Je voudrais vérifier qu'ils l'ont adapté, justement. De toute façon, je suis d'accord avec toi. Tu as raison, à partir du moment où c'est externe, c'est la vraie vie. Après tout, il est éthiquement discutable de continuer un bras s'il y a des informations extérieures qui nous disent que ce n'est pas bien, même si on ne l'a pas prévu.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Ça aurait été plus simple à analyser s'ils avaient stoppé cet essai-là et repris de zéro. Nous n'aurions pas eu des doutes et nous ne serions pas en train de nous poser la question de savoir s'il y a eu des analyses et s'ils ont regardé les résultats. On comprend aussi que cela fait gagner un temps utile.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils auraient pu prévoir au départ que quand on a un essai à trois bras, on se pose des questions sur la poursuite de tous les bras. C'est le côté adaptatif.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- En soi, concernant ce type de décision, si cela avait été prévu au protocole de manière très claire avec vraiment une chaîne de décision sur qui prend les décisions, comment on forme le comité, etc., nous aurions été rassurés. Là, je sais qu'il y a un DSMB. Il y a donc des éléments rassurants et cela reste un essai clinique contrôlé randomisé donc je pense que nous pouvons tenir compte des résultats sans nous dire qu'ils sont biaisés par le fait d'avoir regardé les résultats en cours d'étude et d'avoir finalement pris ces décisions sur la base des résultats et non pas uniquement sur la base des données externes.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Et sur la justification du critère de jugement principal, pourquoi n'ont-ils pas choisi la survie ? C'est vraiment le besoin que vous présentez au départ comme un objectif et une nécessité dans cette pathologie, à savoir d'améliorer la survie. C'est le premier critère clef et il n'est pas en premier critère. Il y a toujours un côté un peu décevant. Non ?

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Maintenant ils sont là aujourd'hui et ils peuvent dès à présent justifier d'une autorisation précoce, alors que sur la survie, ils ne seraient pas arrivés en amont. Je pense que c'est juste le fait de gagner du temps. Le taux de réponse complète, on l'a à 3 mois.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- C'est vrai que si on veut des données de survie globale sur des gens qui ont été opérés et totalement réséqués, il faut attendre trois ou quatre ans. Ce n'est pas unique à cet essai, d'ailleurs. Le critère principal, en général, c'est un genre de PFS. Ici, il s'appelle EFS.

Comme c'est un essai néoadjuvant, ils avaient ajouté la réponse complète histologique dans l'espoir que cela puisse être un marqueur de substitution par la suite, une influence favorable sur l'EFS et/ou la mortalité. C'est un peu comme cela que c'était présenté dans la littérature il y a 4 ou 5 ans quand les premiers essais néoadjuvants sont sortis avec comme critère principal la réponse histologique complète. Il y a eu un ou deux essais pilotes de ce point de vue.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Après, je ne pense pas qu'il y ait de démonstration formelle du fait que ce soit un surrogate marqueur de la survie.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Tout à fait.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- C'est juste que conceptuellement, on considère que s'il n'y a plus rien au moment d'opérer, il y a plus de chance de survie que s'il reste des cellules.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Pour Sylvie, je voudrais juste ajouter que l'hypothèse du test statistique pour la survie globale a été ajoutée en juin 2019.

M. le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Il y a une question que nous nous sommes posée au niveau du Bureau, c'est la restriction du périmètre en fonction de l'expression de PD-L1. Qu'en penses-tu, Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Le problème, c'est que quand on regarde l'analyse en sous-groupes, il y a plusieurs sous-groupes pour lesquels l'intervalle de confiance dépasse le 0. Après, c'est aussi fonction de la taille des échantillons, qui fait que cela élargit l'intervalle de confiance.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il n'y a pas de test d'interaction ? C'est la première chose à regarder avant de regarder les intervalles de confiance.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Je regardais sur l'EPAR si cela avait été ajouté. Il ne me semble pas l'avoir vu dans les données fournies par le laboratoire mais je regarde si cela a été ajouté dans l'EPAR. Je ne suis pas sûre de le trouver tout de suite.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'ai vu qu'il y avait un test d'interaction significatif sur les PD-L1.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, il y a eu un test d'interaction et le p de 0,04 était significatif.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Cela veut dire que la taille de l'effet dépend du niveau de PD-L1.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais allons-nous jusqu'au fait de restreindre ? C'est la question.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- De toute façon, c'est l'AMM. Nous n'avons pas le choix ?

Mme KELLEY, pour la HAS.- On ne peut pas étendre, mais on peut restreindre.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Mais l'AMM est restreinte, donc nous ne pouvons pas nous poser cette question.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Je n'avais pas fait attention à cela.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils se sont sûrement basés là-dessus pour le restreindre.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, nous sommes d'accord. Sylvie Castaigne ?

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Vous dites que l'analyse pour la survie globale n'est pas mature. Est-ce parce qu'il n'y avait pas le nombre d'événements attendus qui étaient survenus ? Sait-on quand elle sera mature ? Pourrons-nous redemander les résultats une fois qu'il y aura le nombre d'événements ?

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Il y avait plusieurs analyses intermédiaires. Où avais-tu récupéré la figure sur l'OS que tu as mise ? Pour moi, la dernière qu'ils avaient donnée datait d'octobre 2021.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui. Celle-là, c'est le congrès de l'ASCO.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'ai lu qu'il fallait 185 décès au total ou cinq ans après le dernier inclus pour avoir l'analyse finale de la survie.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- C'est à cause de cela. Il n'y a pas le nombre attendu.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Cinq ans après la fin des inclusions ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Sauf s'ils observent 185 décès avant.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- C'est l'un ou l'autre.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- La bonne nouvelle, c'est qu'il y a moins de décès, puisqu'il faut attendre 185 décès pour pouvoir conclure.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Même s'ils n'arrivent pas dans le bras nivolumab-chimiothérapie, ils arriveront dans le bras chimiothérapie. C'est 185 au total.

M. le Pr COCHAT, Président.- Étienne ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- J'ai une dernière toute petite question pour Serge. Les 2 % de réponses pathologiques complètes dans le bras bichimiothérapie ne te semblent-ils pas faibles ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Non.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- J'avais l'impression que dans la littérature, ce qui était rapporté était un peu plus important.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Non. Malheureusement, c'est dans les zones auxquelles on s'attend et cela souligne le fait que la chimiothérapie ne peut régler la problématique de ces cancers opérables. Cela ne me choque pas du tout.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- J'ai une question naïve. Ils disent que la réponse complète a été évaluée en aveugle. En fait, j' imagine que le fait de traiter soit uniquement par chimiothérapie soit d'ajouter une immunothérapie se voit sur la pièce opératoire.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je ne suis pas capable de répondre à la question.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Dans d'autres types de cancers, cela ne se voit pas.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- S'il y a un gros envahissement de cellules immunitaires, je ne sais pas.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Oui, mais cela arrive aussi en dehors de l'immunothérapie d'avoir des réactions immunes.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Ok, donc on peut considérer que c'est un vrai aveugle.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Oui.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ai une autre question de limitation, surtout pour Serge. Les patients qui avaient une mutation EGFR transloqués ALK n'étaient pas dans l'étude. Les incluons-nous ou pas dans l'AP ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Il faut absolument les exclure.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il faut préciser qu'on les exclut.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- L'immunothérapie est plutôt délétère et ils ont été exclus. Il n'y a aucune raison de les inclure, d'autant qu'en ce qui concerne l'EGFR, on dispose d'un traitement adjuvant par un TKI.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok, il y a une alternative.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Ils ne sont par contre pas exclus dans l'AMM ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Bizarrement. Je ne comprends pas.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ils ne parlent que des PD-L1.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- C'est probablement un oubli parce que c'est totalement illogique.

M. le Pr COCHAT, Président.- En tout cas, on les exclut. Je ne savais pas ce que tu as dit et qui est intéressant, à savoir que cela peut être délétère.

Dans ce cadre-là, en excluant ce cadre, je vous propose de voter sur l'accès précoce globalement.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Vous êtes 20 pour l'autorisation d'accès précoce.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci.