



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 octobre 2023

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. OPDIVO - Examen – Extension d'indication

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons au dernier dossier avant la pause, c'est-à-dire OPDIVO. Nous avons une contribution de l'association Patients en réseau et nous avons Serge et Clara comme rapporteurs.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, vous examinez la spécialité OPDIVO, le nivolumab 10 milligrammes par millilitre, solution à diluer pour perfusion, dans le cadre de sa demande d'extension d'indication sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante. OPDIVO est indiqué 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 fait suite à l'obtention d'une AMM européenne le 26 juin 2023.

Pour rappel, le Collège de la HAS a émis, le 7 septembre 2023, un avis favorable à l'accès précoce post-AMM pour OPDIVO dans une indication restreinte par rapport à l'indication de l'AMM. La restriction concernait les patients dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue ni de translocation ALK connue.

Pour cette demande d'extension de prise en charge, le laboratoire sollicite un SMR important, une amélioration du service médical rendu de niveau III versus la chimiothérapie, et ne revendique pas d'intérêt de santé publique.

Cette demande repose essentiellement sur des données d'efficacité et de tolérance de l'étude CheckMate 816, qui est une étude de phase 3 contrôlée versus une bichimiothérapie seule, randomisée, en ouvert, multicentrique, en groupes parallèles, réalisée chez des patients atteints de CBNPC résecable de stade IB, II ou IIIA selon la 7^e classification TNM.

Il est à noter que les patients avec mutation EGFR ou translocation ALK étaient exclus. Les critères de jugement étaient la réponse pathologique complète et la survie sans événement.

Le critère de jugement secondaire avec gestion du risque alpha était la survie globale.

Pour expertiser ce dossier, nous avons sollicité le Docteur Serge Kouzan, qui vous présentera les données cliniques issues de cette étude CheckMate 816, et le Docteur Clara Locher, qui a été sollicitée pour des questions sur la méthodologie et les résultats de cette étude.

Une contribution de l'association Patients en réseau a également été reçue pour ce dossier.

M. le Pr COCHAT, Président.- Auparavant, je vais repasser la parole à Alice pour les conflits.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je veux juste vous mettre en garde sur le timing. Merci de faire le plus vite possible, parce que nous ne pourrions pas décaler le début de la séance de l'après-

midi. C'est une audition, donc nous ne pourrions pas trop la décaler. Je passe la parole pour l'association Patients en réseau.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Patients en réseau est une association non agréée que nous avons vue à plusieurs reprises dans la même indication. Elle a 20 000 membres sur ses réseaux sociaux privés, dont 3 500 pour le cancer du poumon.

Je vais passer assez vite sur le fardeau de la maladie. Nous avons vu qu'il était très important. Elle apporte au dossier les résultats d'une étude européenne qui s'appelle LUCE, dans laquelle on apprend quand même que chez les patients non à petites cellules, 68 % présentaient une tumeur avec un marqueur moléculaire et 60 % étaient au stade IV.

Ce qu'il faut retenir, vu le risque de récurrence, c'est évidemment l'impact important, puisqu'on parle d'épée de Damoclès. Ensuite, l'association souligne évidemment le risque de récurrence même au stade précoce, puisque 20 % à 30 % des personnes sont exposées, d'où le terme d'épée de Damoclès.

Ensuite, elle revient sur l'AMM européenne d'OPDIVO et l'autorisation d'accès précoce donné le 7 septembre 2023. Elle souligne les limites des prises en charge actuelles de chimiothérapie avec les effets secondaires invalidants. Elle n'a pas d'expérience directe dans son réseau du médicament évalué.

En conclusion, et après avoir cité CheckMate 816, l'association écrit qu'OPDIVO réduit de 37 % le risque de récurrence de la maladie dans cette indication. Elle ajoute « la survie des patients est améliorée, avec une réduction du risque de décès de 43 % », d'après une source d'un médecin dans un centre de lutte contre le cancer. Au final, elle demande l'accès à cette molécule en parlant même d'un enjeu de santé publique important, parce qu'elle offre une nouvelle option de traitement prometteuse pour les patients à un stade précoce et à haut risque de récurrence.

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

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je vais essayer d'être assez synthétique et rapide dans la mesure où nous avons déjà discuté ce dossier lors de l'accès précoce. Je vais donc passer sur certains détails.

La problématique des cancers du poumon opérés a été rappelée. Ce n'est qu'une minorité qui peut être opérée, et en plus il y a des cellules qui circulent et la moitié va récidiver dans les 5 ans, avec un gradient de fréquence, puisqu'il y en a plus qui vont récidiver au stade IIIA qu'au stade IIB. Néanmoins, la fréquence de récurrence est très importante, d'au moins un sur deux.

Il y a une quinzaine d'années, la chimiothérapie adjuvante avait été validée. Globalement, cela confère un bénéfice de 5 % à 5 ans, mais là aussi il y avait un gradient en fonction du stade. Le bénéfice était de 3 % dans les stades limités et à 13 % dans les stades plus étendus.

Il y a donc la nécessité d'approches en périopératoire. Il y a quelques approches qui sont en cours d'évaluation. Nous reviendrons sur l'osimertinib bientôt parce que ce sont les EGFR mutés, et là nous parlons des EGFR non mutés. Nous avons déjà vu en adjuvant l'atézolizumab. Il y avait des problèmes méthodologiques et un excès de mortalité initial.

Il y a un essai adjuvant avec le pembrolizumab qui a été publié en 2022 avec des résultats contre-intuitifs. C'est-à-dire que dans un sous-groupe supérieur à 50 %, il n'y avait pas d'effet dans l'analyse de sous-groupe. Il faut savoir aussi que le nivolumab, que nous examinons aujourd'hui, a déjà eu d'autres validations en adjuvant dans le mélanome, l'œsophage et le cancer urothélial. J'y reviendrai un peu dans la discussion tout à l'heure.

On ne parle pas d'adjuvant, c'est-à-dire de traitement postopératoire pendant une certaine durée, mais de néoadjuvant, c'est-à-dire de traitement préopératoire. C'est un traitement pendant trois cycles, et une intervention chirurgicale par la suite.

Nous avons déjà vu l'étude. Je vais juste souligner les points qui semblent importants. Les patients inclus étaient tous PD-L, qu'ils soient positifs ou négatifs, supérieurs ou inférieurs à 1 %. Bien sûr, il fallait qu'ils soient opérables.

Il y avait eu donc trois cycles et une intervention chirurgicale, suivie ou non d'une chimiothérapie adjuvante selon les standards depuis une quinzaine d'années, au gré de l'investigateur. L'évaluation de l'efficacité, c'était d'une part l'histologie de la pièce opératoire, avec persistance ou non de cellules tumorales, et ensuite une évaluation clinico-radiologique avec soit la récurrence d'un côté, qui était le critère principal, soit la survie, qui était un critère secondaire.

Nous en avons déjà parlé la dernière fois, il y avait eu des modifications dans les bras thérapeutiques. Initialement, ils étaient partis sur un bras double immunothérapie et ils avaient ajouté un bras monoimmunothérapie par le nivolumab, et ils avaient finalement retiré le bras double immunothérapie. Clara en redra un mot, mais la dernière fois, on avait estimé que cela ne compromettait pas l'intégrité des conclusions.

Par contre, le critère de jugement principal, outre la réponse histologique complète, est un équivalent de PFS, avec soit une progression avant l'intervention, soit une récurrence, soit un décès, sur la population ITT, c'est-à-dire tout-venant.

Le critère de jugement secondaire hiérarchisé était également la survie globale sur la population tout-venant.

Il y a eu trois analyses, la première assez précoce pour l'histologie, ce qui était simple, et deux autres pour la DFS et la survie globale. Je vais surtout parler de l'analyse d'octobre 2022.

Je passe sur les patients inclus. Grosso modo, il y en avait la moitié qui étaient PD-L négatifs et la moitié qui étaient PD-L positifs. L'histologie était équilibrée. C'était des stades IIIA en majorité. Il y avait 50 % d'asiatiques. Nous allons y revenir tout à l'heure.

En ce qui concerne les résultats sur la population ITT, il y a une significativité sur la PFS avec un hazard ratio à 0,68, une médiane de récurrence qui n'est pas atteinte d'un côté versus 21 mois dans le bras contrôle, un taux de récurrence à distance qui est diminué. Ça, c'est sur la PFS.

J'ai oublié de dire aussi que concernant la réponse histologique, il y a 24 % de réponses complètes dans le bras chimioimmunothérapie versus 2 % dans la chimiothérapie seule. C'est un chiffre bas, mais qu'on retrouve dans toutes les études randomisées récentes.

En ce qui concerne la survie globale, on voit un différentiel qui s'ébauche à partir de 12 mois, mais pour le moment, le différentiel n'atteint pas le seuil fixé par les consommations du risque alpha, puisque le p est à 0,012 alors que le seuil est à 0,06. Les médianes de survie ne sont atteintes dans aucun des bras, comme on le voit sur le graphique. On est en postopératoire, et il y a un certain nombre de gens qui sont guéris, même si c'est une proportion non majoritaire.

Nous n'allons pas tout regarder en détail sur cette diapositive. L'encadré en rouge, ce sont les PD-L1 inférieurs à 1 %. On voit que le résultat est proche du 1 et que l'intervalle de confiance chevauche le 1, alors que pour les PD-L1 supérieurs à 1 %, dans l'encadré vert, il n'y a pas de problématique, aussi bien l'intervalle de confiance que la valeur du point sont clairement du côté du bénéfice.

Hormis cela, on peut voir qu'il y a d'autres sous-groupes pour lesquels on peut avoir des résultats « litigieux ». Si on regarde l'origine géographique, qui est le troisième item à partir du haut, on voit que chez les Asiatiques c'est tout bon et que chez les Européens et les Nord-Américains, c'est « litigieux », mais tout cela est bien sûr lié aussi au nombre des effectifs dans chacun des sous-groupes, et avec des effectifs plus faibles, bien sûr, l'intervalle de confiance va s'élargir.

Ceci pose la question d'une part de la pertinence des analyses de sous-groupes, d'autre part de la pertinence de ce qu'on va considérer comme significatif et pertinent cliniquement versus une fluctuation statistique. C'est pour la discussion de tout à l'heure.

L'AMM a été octroyée pour un sous-groupe. Quand on regarde les taux de réponse pathologique dans ce sous-groupe, c'est un peu meilleur. Pour la survie, c'est un peu meilleur en termes de hazard ratio, mais la problématique numéro 1, sur laquelle Clara va sûrement revenir, c'est que les analyses faites n'étaient pas prévues a priori et que les tests qui sont indiqués là, ou même les chiffres, sont faits sans tenir compte de la consommation du risque alpha.

Concernant la tolérance, c'est un traitement de trois cycles préopératoire, et en gros, il n'y a aucun problème de tolérance. Ce n'est pas du tout un point de discussion.

La conclusion, c'est que l'approche préopératoire de l'immunothérapie est une approche extrêmement intéressante comme le montre le fait que, abstraction faite de la significativité statistique, cela diminue la récurrence des cancers, cela améliore la survie globale mais il y a un problème de seuil, et il n'y a pas de surplus de iatrogénie notable. Le problème, c'est qu'en ce qui concerne la mortalité ITT, elle n'est pas encore significative et le sous-groupe pour lequel l'AMM a été octroyée n'était pas prévu dans les analyses statistiques.

Ceci est assez étonnant dans la mesure où j'ai regardé un peu les trois autres études de nivolumab en adjuvant, et dans l'œsophage, il y avait une analyse statistique prévue en différenciant et en prévoyant le risque alpha sur des strates de PD-L1. Je ne comprends pas, mais la problématique est celle-là. C'est que le sous-groupe n'était pas prévu dans l'analyse a priori.

En conclusion, pour moi le SMR est important, sans discussion. En ce qui concerne l'ASMR, je ne suis pas sûr qu'on puisse valoriser le gain de survie à une ASMR III compte tenu des limites statistiques et je pense que je pencherais plutôt vers l'ASMR IV, bien que je sois un peu hésitant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Clara ?

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- J'essaie de faire rapidement. Nous sommes sur un dossier pour lequel nous avons un seul essai pivot, qui s'appelle CheckMate 816. Nous avons déjà soulevé la dernière fois le fait qu'il y avait eu beaucoup de changements au protocole et notamment une modification du bras traitement étudié. On était passé d'une double immunothérapie à une immunochimiothérapie, mais la dernière fois, on avait bien expliqué qu'on avait globalement les garanties pour considérer que l'intégrité de l'étude n'était pas compromise et que même si on préférait que toutes ces modifications soient prévues au protocole et soient parfaitement tracées de manière transparente, on pouvait considérer que les données restaient interprétables. Disons que le premier problème est éludé.

Le deuxième problème qu'on a, c'est vis-à-vis de la restriction d'indication qui est demandée par l'EMA. Dans CheckMate 816, nous avons environ 350 patients qui étaient inclus avec des critères assez larges, notamment vis-à-vis du stade des tumeurs et des taux d'expression PD-L1.

L'EMA, compte tenu des résultats et de la présence d'une hétérogénéité de l'effet traitement en fonction notamment du taux d'expression de PD-L1, a demandé une restriction de l'indication. Cette restriction d'indication fait qu'on élimine quasiment la moitié des patients si on veut aller regarder quels sont les résultats dans cette sous-population qui correspond à l'indication. Comme Serge l'a déjà dit, c'est là que l'on est en difficulté parce que finalement, les données qui nous intéressent pour évaluer la balance bénéfice/risque de ce traitement reposent sur une analyse exploratoire qui n'était pas prévue au protocole.

Si j'essaie de résumer, sur la population en ITT qui prend en compte tous les patients, y compris les patients qui n'expriment pas ou très peu PD-L1, on a des résultats sur la réponse complète pathologique, avec une différence significative, on a des résultats sur la survie sans événement, et pour l'instant, les résultats sur la mortalité sont non significatifs et il faut attendre la prochaine date de mise à jour qui doit être début 2024. Nous avons donc des résultats sur deux critères intermédiaires et nous n'avons pas de résultats sur la survie globale.

Partant de ce principe, si on avait dû évaluer l'efficacité dans la totalité des patients inclus, on n'aurait pas pu se permettre de mettre une ASMR III, puisque la démonstration d'une amélioration sur la survie n'est pas encore établie. À partir du moment où maintenant on restreint l'indication et où n'a pas de plan d'analyse statistique qui nous permette de contrôler le risque alpha dans cette analyse en sous-groupes, on a un niveau de preuve qui est largement diminué. On peut potentiellement manquer de puissance, en plus, puisqu'on n'a plus que la moitié des patients qui sont inclus.

En tout cas, on est en difficulté pour évaluer de manière rigoureuse les résultats qui correspondent à l'indication concernée par l'autorisation de mise sur le marché. Serge l'a un peu dit, mais mon point de vue, c'est que nous ne pouvons pas mettre au-delà d'une ASMR IV

dans un contexte où sur la population globale il n'y a pour l'instant pas d'amélioration de la survie démontrée de manière rigoureuse, et où les résultats que nous observons dans la population en sous-groupe doivent être interprétés comme des résultats exploratoires.

Voilà pour ce que j'avais à dire sur la difficulté que nous avons à évaluer des restrictions d'indication qui nous conduisent à analyser des données exploratoires.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci à tous les deux. Julien ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- J'ai une petite question. Y a-t-il une différence entre les deux groupes dans la proportion de patients qui atteindront la chirurgie ? En gros, est-ce qu'il y a plus de patients qui n'ont pas été jusqu'à la chirurgie pour toxicité ou pour progression ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Le nivolumab a amélioré un peu l'opérabilité des patients. Il y a eu plus de patients qui ont atteint la chirurgie dans le groupe nivolumab. Je recherche les chiffres dans mon rapport.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- C'est quelque chose comme 90 % et 95 %, il me semble.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui, c'est marginal, ce n'est pas très important, mais cela va dans le bon sens.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Ok, merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Jean-Christophe ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Si je comprends bien, à partir de quelques centaines de patients, on va prendre des décisions qui vont impacter des centaines de milliers de patients quant à l'exposition à de telles stratégies. Pourquoi ne demande-t-on pas à l'industriel de refaire un essai — comme cela se faisait dans les années 2000, au sens où il y avait deux essais confirmatoires et où là, nous n'en avons même pas un seul -, testant un critère de jugement qui soit pertinent, c'est-à-dire la mortalité toutes causes en ITT, et en réallouant une partie du risque alpha sur le test d'interaction ? Je ne comprends pas pourquoi nous sommes obligés de nous suradapter à des données qui n'emportent pas la conviction.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- La seule réponse que je puisse faire, c'est que nous sommes dans l'évolution qui a été enclenchée dans le cancer je ne sais plus quand, il y a une quinzaine d'années, qui a été un peu drivée par la FDA, où on a levé les barres et où on est passé systématiquement déjà de deux études à une.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est toujours pareil, c'est le facteur temps, mais je suis d'accord que ce n'est pas un argument.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- La question de l'hétérogénéité de l'effet traitement en fonction du taux d'expression de PD-L1 ne date pas d'hier. Cela fait un moment qu'on est en difficulté avec cela. Quelque part, on pourrait dès le départ se poser la question de la légitimité à inclure ces patients, puisqu'ils sont en dehors de la cible thérapeutique, ils n'expriment pas la cible thérapeutique.

Que l'industriel fasse cela avec l'espoir qu'ils en bénéficient ou que l'effet global soit positif mais soit emporté par ceux qui l'expriment fortement, dans les deux cas, c'est une situation qui ne nous satisfait pas. C'est quand même quelque chose qui est directement lié au mécanisme d'action. On doit aller comprendre cette hétérogénéité de l'effet traitement qui a déjà été vue et revue en fonction de différents inhibiteurs de checkpoints et en fonction de différentes situations. Moi, je n'ai pas les idées claires, ni quant à savoir si toutes les indications sont systématiquement adaptées de manière équivalente, ni même quant à savoir si le seuil choisi est le bon. On est en difficulté pour évaluer cette hétérogénéité.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Si je peux donner un petit éclairage sur le flou, en fait, initialement, dans les traitements métastatiques pulmonaires, il était clair que plus il y avait de PD-L, mieux cela marchait. D'ailleurs, par exemple, initialement, le pembrolizumab, c'était +50 %.

Après, il se trouve que le pembrolizumab a étendu, avec un essai tout à fait correct, aux moins de 1 %, c'est-à-dire tous PD-L, en associant de la chimiothérapie, en supposant que la mort cellulaire expose un flot d'antigènes qui permet au système immunitaire de réagir. Parallèlement, il y a d'autres marqueurs qui ont été essayés. D'ailleurs, BMS, le fabricant du nivolumab, à un certain moment, a beaucoup exploré le TMB qui était le taux de mutation. D'ailleurs, dans les analyses de sous-groupes que j'ai projetées tout à l'heure, il y avait le TMB haut versus le TMB bas, qui ne montrait pas de différence.

En fait, depuis 10 ans qu'on est dans l'immunothérapie, on n'a toujours pas les idées claires. On ne sait pas exactement quels sont les groupes qui vont bénéficier. Il y a parfois un gradient « logique ». PD-L1 négatif marche moins bien que PD-L1 positif, mais par exemple, dans l'essai adjuvant de pembrolizumab, qui s'appelle PEARLS, bizarrement, le pembrolizumab ne marche pas chez les gens qui ont plus de 50 % de PD-L1. Aujourd'hui, on est dans le flou.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Oui, mais c'est un argument de plus sur la nécessité d'inclure, dans le plan d'analyse statistique, une gestion du risque alpha sur ces analyses en sous-groupes.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Absolument, Clara, là je te rejoins. Par contre, on ne peut pas reprocher à l'industriel d'avoir exclu les PD-L1 négatifs. Je suis tout à fait d'accord avec toi.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ai juste une petite question pratique, Serge. À quel moment le PD-L1 est-il fait dans le parcours du patient ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Il est fait sur les biopsies et les pièces opératoires. En occurrence, là, c'était sur les biopsies.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a une chose qui m'a frappée et que je n'avais pas remarquée la dernière fois dans l'accès précoce. C'est que quand même, si je comprends bien, ils ont commencé l'étude en mars 2017 et en juillet, ils ont ajouté un bras nivolumab + bichimiothérapie. À la fin des fins, ils arrivent au même effectif de malades dans les deux

groupes et je ne comprends pas comment c'est possible, sauf à avoir déséquilibré la randomisation à un moment ou à un autre.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Non, ils ne déséquilibrent pas, ils ont exclu les patients chimiothérapie qui n'étaient pas inclus de manière concomitante à l'ouverture du bras chimioimmunothérapie.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- D'accord, donc effectivement, ils ont exclu une partie des malades. Sinon, je ne voyais pas comment c'était possible.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- C'est juste qu'ils ont inclus les patients qui étaient randomisés de manière concomitante.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- D'accord, je comprends mieux. La deuxième chose, c'était par rapport à vos commentaires sur le PD-L1. D'abord, la randomisation était quand même stratifiée sur ce critère. Cela permet quand même de s'assurer qu'il n'y ait pas de biais de confusion.

La deuxième chose qui me semble importante ici, parce qu'on le voit rarement, c'est qu'ils ont fait un test d'interaction quand même, et le test d'interaction est significatif sur la PFS. Autrement dit, cela veut dire pour moi, sur un plan statistique, que quand j'ai un test d'interaction significatif, je suis autorisée à interpréter comme Serge l'a fait tout à l'heure en disant « dans un bras c'est significatif et dans l'autre bras, ça ne l'est pas ». Cela, stricto sensu, on ne peut le faire que si le test d'interaction est significatif.

Je trouve que cela change un peu la donne. Le test d'interaction étant significatif, cela autorise le laboratoire à donner des résultats dans chaque sous-groupe, en tout cas sur la PFS. Manifestement, cela n'a pas été fait sur les autres critères. C'était juste pour vous rappeler que le plus souvent, dans ces analyses en sous-groupes, on n'a jamais de test d'interaction alors que sur les forest plots, ce serait facile à ajouter. Je pense qu'on ne le demande pas assez.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Je ne sais pas si ce sont eux qui l'ont fait ou si justement c'est l'EMA qui l'a demandé dans le cadre de sa restriction d'indication. Peu importe, de toute façon, nous l'avons.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pour moi, c'est quand même une preuve statistique du fait qu'il y a effectivement une hétérogénéité d'effet selon le PD-L1.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Oui, mais après, la question est de savoir si cette hétérogénéité d'effet est qualitative ou quantitative.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est 0,85 ou 0,41. Elle est quantitative, Clara.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Oui, mais cela veut dire qu'inversement, si on considère que la PFS est à 0,85 chez les patients qui n'expriment pas PD-L1, dans ce cas, ils en bénéficient quand même a priori un peu.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Excuse-moi, pour moi, quand le test d'interaction est significatif, je peux interpréter chaque résultat de manière indépendante dans chaque sous-groupe. C'est ce que j'ai appris à l'école.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- En tout cas, cela peut manquer de puissance.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il n'y a pas de preuve d'efficacité du traitement chez les PD-L négatifs, alors qu'il y en a une chez les PD-L1 supérieurs ou égaux à 1 %. C'est ce que nous disent les chiffres. C'est tout. Après, que vous soyez convaincus ou pas de cela, chacun décide pour soi, mais je trouvais qu'on n'était pas assez vigilant sur la demande aux laboratoires d'associer systématiquement des tests d'interaction, qui sont en plus peu puissants, donc il est rare de les avoir significatifs.

Je trouve que cela permet d'aider à l'interprétation par rapport à ce que disait Serge quant à savoir si ce sont des fluctuations ou pas. Le test sert à cela, à nous dire que l'hétérogénéité qu'on observe entre ces deux effets, avec un HR à 0,4 ou à 0,8, n'est pas simplement expliquée par des fluctuations d'échantillonnage.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Étienne ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- J'avais une question, non pas sur les sous-groupes mais sur les événements de PFS. Je voulais savoir si c'était des événements de récurrence locale ou de récurrence métastatique. Est-ce que c'était les mêmes types d'événements qui étaient observés dans les deux groupes ?

Je voulais surtout savoir si les patients, après récurrence, recevaient la même proportion de traitement dans les deux groupes, et notamment s'ils avaient des inhibiteurs de checkpoint dans les deux groupes. Une des critiques qui sont faites en ce moment sur les essais de traitements adjuvants, c'est de savoir si finalement on ne « grève » pas l'efficacité du traitement ultérieur en traitant d'ailleurs des patients qui n'auraient jamais rechuté dans le groupe traitement adjuvant.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Pour répondre à la dernière partie de ta question, ici ce n'est pas adjuvant, c'est néoadjuvant.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Oui, néoadjuvant ou adjuvant, ce sont les mêmes problématiques.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui, sauf que ce sont trois cycles. Ce n'est pas du tout comme s'ils avaient un an ou deux ans d'immunothérapie avec un échec par la suite.

Sinon, pour répondre à tes premières questions, j'ai les chiffres sous les yeux. Les récurrences à distance sont de 7,8 % dans le bras nivolumab versus 14 % dans le bras chirurgie, donc cela diminue les récurrences à distance alors que les récurrences locorégionales, en termes de proportion, ne diminuent pas. Par contre, il y a une diminution du nombre, bien sûr.

Sinon, je n'ai pas, moi, de détail sur les traitements post-progression.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Je propose que nous passions au vote. Le Bureau proposait un SMR important. Sur l'ASMR c'était un peu partagé entre IV ou V, en tout cas dans le périmètre restreint déjà auparavant par l'accès précoce en fonction des populations PD-L1. Je vous laisse voter.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Nous votons donc sur le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Nous avons 20 voix pour un SMR important, 1 voix pour un SMR insuffisant et 1 abstention, donc c'est un SMR important. Pour le vote de l'ASMR, nous avons 17 voix pour une ASMR IV, 4 voix pour une ASMR V et 1 abstention. C'est donc un SMR important et une ASMR IV pour cette spécialité.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous avons une petite demi-heure pour nous restaurer et nous nous retrouvons si possible à 13 heures 45.

Un chef de projet, pour la HAS.- Excusez-moi, est-ce qu'il n'y a pas un vote à faire dans l'indication miroir, vu qu'il y a une restriction ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Tu as totalement raison. J'aurais dû te donner la parole avant.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Est-ce qu'on ne peut pas la faire après ?

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Pourquoi y aurait-il un miroir ? C'est l'indication qui est restreinte.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Non, parce que nous avons restreint aussi aux patients qui ne présentent pas la mutation EGFR et la translocation ALK.

M. DIATTA, pour la HAS.- Si tout le monde est d'accord, nous adoptons.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je vais procéder différemment. Est-ce que quelqu'un s'oppose à un SMR insuffisant en miroir ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. C'est un vote en miroir insuffisant. Es-tu d'accord pour une adoption sur table ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui.