



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 février 2024

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.

**Examen — Extension d'indication — KEYTRUDA 25 mg/mL (adénocarcinome gastrique) (pembrolizumab) — MSD FRANCE (CT-20574)**

**M. le Pr COCHAT, Président.**- On va passer pour changer à KEYTRUDA, dans une autre indication qui est l'adénocarcinome gastrique, présenté par la chef de projet et avec Hugues et Sylvie comme rapporteurs internes.

**M<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.**- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

**Une chef de projet pour la HAS.**- Avant de commencer la présentation, je tenais à vous informer que c'est ma dernière commission. Cela a été un réel honneur de travailler avec vous.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- On te remercie, on regrette ton départ parce que nous aussi, on a eu le plaisir de travailler avec toi, mais on espère que c'est pour une option meilleure.

**Une chef de projet pour la HAS.**- J'espère aussi. Aujourd'hui, vous évaluez l'extension d'indication KEYTRUDA 25 milligrammes par millilitre à base de pembrolizumab dans l'indication : en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidines dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé, non résécable ou métastatique, HER-2 négatif et dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un CPS supérieur ou égal à 1.

Le laboratoire revendique une inscription sur la liste des spécialités agrégées à l'usage des collectivités avec un SMR important, une ASMR de niveau III et un ISP dans une indication restreinte de l'indication de l'AMM, à savoir chez les patients dont la tumeur exprime le PD-L1 avec un CPS supérieur ou égal à 10.

Les évaluations de KEYTRUDA reposent sur une étude de phase III qui s'appelle Keynote-859, de supériorité multicentrique, randomisée, en ratio 1 :1 en double aveugle, comparative versus placebo plus chimiothérapie, qui a été réalisée chez 1 579 patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique localement avancé, non résécable ou métastatique, HER-2 négatif dont la tumeur exprime le PD-L1.

Dans cette étude, trois populations ont été considérées, la population CPS supérieur ou égal à 10, qui est l'indication revendiquée ; la population CPS supérieur ou égal à 1 qui est l'indication de l'AMM ; et la population globale qui incluait tous les patients randomisés.

Lors de l'analyse intermédiaire à la date du 3 octobre 2022 avec un suivi médian des patients dans la population CPS supérieur ou égal à 10 de 13,3 mois, dans la population CPS supérieur ou égal à 1 de 11,9 mois et dans la population globale de 12 mois, KEYTRUDA, en association à la chimiothérapie, a démontré sa supériorité par rapport au placebo plus chimiothérapie sur l'ensemble des critères de jugement avec gestion du risque alpha. Soit sur la survie globale qui était le critère de jugement principal dans la population CPS supérieur ou égal à 10, avec une différence de médiane de survie globale de 3,9 mois en faveur du traitement, dans la

population CPS supérieur ou égal à 1 avec une différence médiane de survie globale de +1,6 mois en faveur du traitement, et dans la population globale avec une différence de médiane de survie globale de +1,4 mois en faveur du traitement aussi.

La supériorité a aussi été démontrée sur la survie sans progression dans les trois populations, qui était un critère de jugement secondaire hiérarchisé, et sur le taux de réponse objective également critère secondaire hiérarchisé dans les trois populations.

À noter aussi que le test d'hétérogénéité qui était demandé au laboratoire a montré un effet significatif dans le sous-groupe CPS supérieur ou égal à 10.

La qualité de vie a été analysée dans l'étude avec trois questionnaires, mais étant donné le caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle n'a pu en être tirée.

Au niveau de la tolérance, le profil de tolérance du pembrolizumab dans l'étude Keynote-859 a été marqué par une incidence des dysthyroïdies, noté chez environ 20 % des patients.

À noter aussi que vous aviez octroyé un SMR important, une ASMR de niveau III, et l'absence d'ISP sur la base d'études de phase III de supériorité comparative versus chimiothérapie seule, et ayant démontré des supériorités sur les co-critères de jugement principaux, survie globale et survie sans progression, dans le traitement OPPOU en mars 2022, dans l'adénocarcinome gastrique, de la jonction de gastrique ou de l'œsophage avancé métastatique HER-2 négatif, dont la tumeur exprimait un PD-L1 avec un CPS supérieur ou égal à 5, et pour KEYTRUDA, en décembre 2021, dans le cancer de l'œsophage et l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique HER-2 neg, localement avancé, non résecable ou métastatique, dont la tumeur exprime le PD-L1 avec un CPS supérieur à 10.

Je laisse maintenant la parole à Hugues Blondon et à Sylvie Chevret, qui ont expertisé le dossier. Merci.

**M. le Pr COCHAT, Président.** - Merci.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.** - Bonjour à tous, nous voyons aujourd'hui le KEYTRUDA en association de la chimiothérapie classique dans le cancer de l'estomac. Je vous fais un très rapide point sur le cancer de l'estomac, mais qu'on a déjà vu par le passé. C'est un cancer qui est maintenant relativement rare en France, mais qui est fréquent dans le monde, avec une épidémiologie qui est un peu différente et probablement une histoire naturelle qui est très différente selon les zones géographiques. C'est ce qui fait notamment qu'il est rappelé par les recommandations françaises que les résultats obtenus sur des populations, notamment asiatiques où la maladie est fréquente ne sont pas directement transposables pour les populations occidentales.

C'est une pathologie, lorsqu'elle est métastatique ou avancée, qui est grave, puisque dans les études dont on dispose, la médiane de survie globale est inférieure ou atteint à peine un an, quels que soient les traitements proposés.

Actuellement, le traitement de référence, et ce depuis deux ans environ, est l'association d'une chimiothérapie qui est associée du 5-FU et des sels de platine, qui est une chimiothérapie classique connue de longue date, avec une immunothérapie. Il y a deux ans, on avait accordé un accès précoce et le remboursement suite à l'AMM au nivolumab dans cette indication. L'association d'une chimiothérapie classique et du nivolumab est maintenant la référence, du moins dans un sous-groupe de cancers de l'estomac qui exprime le PD-L1 selon un score dit CPS, avec un score qui est supérieur à 5.

Les cancers de la jonction œsogastrique sont des cancers qui sont intermédiaires sur le plan anatomique entre l'estomac et l'œsophage, et qui, globalement, que ce soit dans les études ou selon les recommandations, peuvent se traiter indifféremment, pour faire très simple, comme des cancers de l'estomac ou comme des cancers de l'œsophage.

En pratique, cela ne change pas grand-chose, sinon que pour le sous-groupe dit Siewert 1, c'est-à-dire ceux qui sont le plus haut situé, qui s'apparentent à des adénocarcinomes du bas-œsophage, il existe une alternative qui est le pembrolizumab pour les patients qui ont un score CPS supérieur à 10.

Voilà un peu le panorama actuel.

Nous avons maintenant devant nous l'étude Keynote-859, qui a été rappelée par notre chef de projet, qui a été tout récemment publiée dans le *Lancet Oncology*. Elle montre, dans la population particulière des patients qui ont un CPS supérieur à 10, un bénéfice en survie globale par rapport à la chimiothérapie classique. Lorsque ce médicament, cet anti-PD-L1, est associé à la chimiothérapie classique.

Cette étude a une particularité, c'est qu'elle a été commencée avec comme objectif la survie globale dans la population globale de l'étude, qui n'était pas sélectionnée initialement sur le taux de CPS. En sachant qu'il y avait eu tout de même une stratification selon l'expression du PD-L1, avec un seuil de CPS qui avait été choisi pour la stratification à 1, plus ou moins 1. Ensuite, secondairement, en cours d'étude, à partir des données obtenues dans des études antérieures, il a été suggéré que le bénéfice du traitement pouvait être restreint à un groupe exprimant plus le PD-L1. Finalement, par amendements successifs, il a été proposé comme critère principal à la fois la survie globale dans le sous-groupe de patients surexprimant PD-L1 avec un CPS supérieur à 10, population qui n'avait pas été stratifiée initialement. La survie globale dans le sous-groupe stratifié surexprimant le PD-L1 avec un CPS supérieur à 1, enfin, la population globale.

Le bénéfice en survie globale a été démontré sur ces trois populations, avec un bénéfice décroissant selon les différents sous-groupes, et avec un test d'interaction positif, comme cela a été rappelé, qui suggère effectivement que l'ensemble du bénéfice est porté par le sous-groupe CPS supérieur à 10, et malgré le fait qu'il n'y ait pas eu de stratification sur ce sous-groupe, et que l'échangeabilité de la randomisation entre les deux populations de ce sous-groupe n'est pas assurée, avec un niveau de preuve qui paraît toutefois satisfaisant, notamment du fait du test d'interaction.

Les critères secondaires hiérarchisés que sont les survies sans progression et les taux de réponse dans ces sous-populations, qui ont été évalués par un comité indépendant, sont en cohérence avec le résultat obtenu sur le critère principal. C'est-à-dire que c'est en faveur d'un bénéfice supérieur du traitement expérimental par rapport au bras contrôle, un bénéfice bien sûr statistiquement significatif et là aussi décroissant selon les groupes grossièrement.

Sur le plan de la tolérance, elle a été un peu dégradée en termes numériques dans le groupe expérimental par rapport au groupe contrôle, et là encore avec principalement des effets attendus liés à l'immunothérapie et des effets secondaires immunomédiés, des courbées, des dysthyroïdies notamment et des atteintes pulmonaires.

En revanche, sur les données qui restent des données exploratoires de qualité de vie, il ne semble pas y avoir de dégradation supplémentaire dans le groupe expérimental par rapport au groupe contrôle, voire pour certains paramètres, peut-être que cela pourrait suggérer une discrète amélioration.

En conclusion, le pembrolizumab a eu un développement parallèle au nivolumab qui lui a déjà l'AMM et le remboursement dans cette indication. Il donne des résultats positifs en termes de survie globale dans un sous-groupe bien identifié, et finalement sur des données qui sont très similaires aux dossiers qu'on avait pour le nivolumab. La tolérance est également tout à fait similaire puisque le nivolumab a également des effets secondaires supplémentaires immunomédiés, ce qui est tout à fait logique étant donné le mode d'action de ces médicaments. Bien entendu, ces deux médicaments, nivolumab et pembrolizumab, n'ont pas été comparés du fait d'un développement parallèle.

Sur l'ensemble de ces données, je pense qu'il faut aligner ces deux traitements qui, pour moi, sont très similaires et qui, comme je le rappelle, ont un développement concomitant. Je proposerai volontiers, comme le revendique le laboratoire, un SMR important et une ASMR III dans la sous-population CHS supérieure à 10, mais en revanche, je ne vois pas d'éléments pour soutenir la revendication d'ISP que formule le laboratoire.

Je suis ouvert aux questions éventuelles.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.** - Je ne peux pas ajouter grand-chose, comme Hugues a pratiquement tout dit. Ce que je voulais ajouter, c'était le fait qu'il y avait un parfait contrôle du risque alpha avec là, un dossier qui nous présente des méthodes diverses et variées, avec un schéma que j'ai recopié là, qui montre que dans toutes ces hypothèses, il y avait tout de même une hiérarchie.

Il y a trois hypothèses sur la survie, trois hypothèses sur la PFS et trois hypothèses sur le taux de réponse en fonction des populations. Tout cela a été hiérarchisé, c'est-à-dire que l'on commençait tout de même par le haut de la pyramide et on descend.

J'ai trouvé que c'est très mal rapporté dans les résultats. On nous les présente de manière quasiment indépendante de la stratégie initiale. Cela ne pose pas de problème puisque tout est significatif, mais cela m'a tout de même un peu gênée.

La deuxième chose sur laquelle je voulais insister par rapport à ce que vient de dire Hugues, quand il dit que l'effet est décroissant selon les groupes, je voulais tout de même rappeler que ces groupes sont tous emboîtés, c'est ce qui était gênant. C'est pour cela qu'on a demandé un test d'interaction. Les CPS supérieur ou égal à 10 représentent un tiers des malades à peu près. Vous en rajoutez encore à peu près la même quantité qui est entre 1 et 10, et encore un tiers qui a moins de 1. Donc on a trois tiers, j'ai l'impression qu'on a une population qui a trois tiers de malades en fonction de leur valeur de CPS.

Ils nous ont donné le test d'interaction uniquement sur les CPS supérieurs à 10 versus inférieurs à 10, supérieurs à 1 versus inférieurs à 1, et là, il n'y a pas de différence. Je trouve dommage qu'on n'ait pas eu les trois groupes sur ce test pour vraiment tester le fait que l'hétérogénéité du traitement, semble-t-il, ne provient que de la catégorie CPS supérieur à 10.

La dernière chose qui me chiffonne un peu, tout de même, c'est que, comme l'a dit Hugues, la randomisation n'a pas été stratifiée du tout sur ce sous-groupe. Cela représente un tiers des malades et j'aurais bien aimé avoir une description à l'inclusion des malades dans les deux groupes de traitement pour m'assurer qu'il n'y a pas eu potentiellement un biais de confusion, et que, par malchance ou que sais-je, les malades qui ont été affectés au groupe pembrolizumab n'étaient pas plus à même de bénéficier du traitement du fait d'un pronostic plus favorable. C'est ce qui nous manque ici. C'est sur cet effectif, qui représente un tiers des malades, de l'essai, de pouvoir nous assurer qu'il n'y a pas eu de biais de confusion introduit du fait de l'absence de stratification du tirage au sort.

Le test d'interaction ne nous informe de rien là-dessus. L'interaction nous dit que l'effet estimé du pembrolizumab dépend du niveau de CPS inférieur ou supérieur à 10. Mais il ne nous dit pas si l'estimation produite est correcte ou biaisée. C'est ce que je voulais rajouter.

Enfin, tout de même, je trouve à regarder les courbes que dans ces situations, j'aimerais bien avoir des différences de RMST, par exemple, je ne sais pas moi, au bout du suivi médian ou dans les deux premières années. Parce que tout de même, on voit des différences de médianes très faibles. Et la différence de temps moyen de survie entre les deux traitements est très proche. Je m'interrogeais sur la qualité de vie, parce que c'est bien beau d'augmenter leur survie. On augmente très peu leur survie sans progression, c'est encore pire.

Il y a une différence de médiane de 2,5 mois. En moyenne, je ne sais pas ce que ça donne. Je me demande aussi si c'était la même chose avec le nivolumab, je ne me souviens plus. Ce sont des maladies à pronostic catastrophique, mais je voulais tout de même qu'on entende que l'on n'est pas en train de les guérir manifestement tous non plus. Merci.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.** - Je reprends la parole juste pour ajouter deux éléments que j'ai oubliés. Le premier, c'est effectivement pour le nivolumab où les études avaient été *designées* de la même façon, c'est-à-dire que finalement, le bénéfice qui avait été mis en évidence dans une sous-population avait été aussi mis en évidence dans une population définie a posteriori, sur laquelle il n'y avait pas eu de stratification avec ce niveau de CPS qui avait été retenu. C'était 5 pour le nivolumab, mais qui est également défini a posteriori. Il n'y avait pas eu de stratification de la population non plus. La démonstration était à peu près la

même, parce qu'effectivement, cette restriction tout à fait logique à cette sous-population qui porte seule le bénéfice, a été découverte après le *design* de l'étude.

Le deuxième point que je voulais ajouter, parce que j'ai oublié d'en parler alors que j'ai bien insisté sur les différences de pronostic et d'histoire naturelle de la maladie selon les zones géographiques. C'est que lorsqu'on regarde les études de sous-groupes, on voit tout de même que le bénéfice obtenu en survie globale dans cette population d'intérêt paraît moins bon dans la population qui vient des pays occidentaux que dans celles des pays asiatiques ou du reste du monde. Cela reste aussi un point d'interrogation pour l'avenir, même si cela ne change pas les recommandations que j'ai faites tout à l'heure.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.**- On aimerait bien vérifier que la proportion d'Asiatiques était la même parmi le sous-groupe qui représente qu'un tiers des malades.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Tout à fait d'accord. Cela n'a pas été stratifié sur le critère qui a été retenu pour le critère du jugement principal, donc c'est vrai que cela reste un problème. Mais c'est exactement équivalent pour l'autre médicament similaire, pour lequel on a donné, sur des données très similaires, un SMR important et une ASMR III, il y a deux ans.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.**- Mais c'était le premier, on va dire.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Oui, mais le développement est concomitant. Là encore, ce n'est pas un nouvel entrant au sens strict.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.**- J'ai une autre question pour toi. Si sur le nivolumab, ils ont choisi 5 comme seuil, pourquoi eux n'ont pas repris 5 ? Ces décisions *post-hoc* posent tout de même des questions aussi. Pour la maladie, y a-t-il un sens 5 plutôt que 10 ?

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Je ne saurais pas dire. Ce sont des seuils qui ont tout de même un côté arbitraire, des *cut off* qui ont un côté arbitraire. La seule chose que je peux dire, c'est que c'est le même seuil que dans le développement ils ont retenu dans le cadre des cancers de l'œsophage, c'est-à-dire adénocarcinome et épidermoïde, CPS 10.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Clairement c'est tout de même conjoncturel et *post-hoc*.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Je ne suis pas sûr que ce soit réellement *post-hoc*. Ce qu'ils disent, c'est que ce n'est pas après l'analyse des résultats de l'étude et que les amendements ont été faits en cours d'études et que c'est probablement à partir des données antérieures d'autres études. Ce n'est pas strictement *post-hoc*, mais ce n'était pas le *design* initial de l'étude, absolument.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.**- C'est pendant les inclusions, c'est la définition de *post-hoc*. Après, il faut les croire. On n'a aucun moyen de vérifier si vraiment ça a été fait indépendamment des données d'études. On ne peut pas le vérifier.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Certes.

**M. le Pr COCHAT, Président.** - OK. Merci à vous deux. Jean-Christophe Lega.

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.** - Merci beaucoup aux experts, c'est toujours très agréable de les entendre. Hugues, tu insistes beaucoup sur le fait qu'il y a un sous-groupe qui tire l'ensemble de l'effet, mais c'est une interaction qui est dite quantitative. C'est-à-dire que les deux sous-groupes, CPS inférieur à 10 et supérieur à 10, numériquement ont un effet statistiquement différent de 0. J'arrive à ma question : considère-t-on qu'on décale juste malheureusement le décès ? Ou y a-t-il effectivement des patients dont on peut espérer une survie prolongée, voire une guérison ? Notamment dans ce sous-groupe CPS inférieur à 10 ou le *hazard ratio* à 0 pour 85. Ce n'est pas nul, complètement.

Autrement dit, la demande du laboratoire de restreindre l'utilisation du médicament ne prive-t-elle pas tout de même des patients avec un CPS inférieur à 10 qui pourraient avoir une réponse importante et prolongée sous traitement, si numériquement peu nombreux ?

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.** - La réponse est qu'ils ont fait une étude *post-hoc* dans la sous-population qui a un CPS de 1 à 10 et qui montre un *hazard ratio* qui est proche de 1, et l'ensemble de population est supérieur à 1 et bien entendu très inférieur à celle de la population supérieure à 10. Je ne l'ai plus de tête, sous les yeux, mais j'avais indiqué ce point dans mon rapport.

Il semble que la population avec un CPS entre 1 et 10 ne tire pas bénéfice du traitement, ou vraiment très marginalement. D'un traitement qui, comme l'a rappelé Sylvie, pour rebondir sur ta toute première question, n'est clairement pas un traitement à visée curative. Il apporte un petit bénéfice en termes de durée de vie médiane, mais c'est un traitement qui ne transforme pas l'histoire naturelle de la maladie.

**M. le Pr COCHAT, Président.** - Merci.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.** - Il suffit de regarder les courbes.

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.** - Justement, j'ai regardé les courbes et elles ne se rejoignent pas, en PFS, que ce soit en OS... Il y a des données, des patients...

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.** - Il suffit d'attendre, la PFS regarde même chez ceux supérieur ou égal à 10, elles sont en train de se rejoindre là, je pense qu'il suffit d'attendre.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.** - La durée d'observation est de 12 mois. C'est une analyse intermédiaire qui est devenue l'analyse finale parce qu'elle est devenue significative. On a encore assez peu de recul dans cette étude. Je pense que les courbes vont se maturer. Il faut attendre un peu.

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.** - Merci encore.

**M. le Pr COCHAT, Président.** - Merci. Serge.

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.-** Je voudrais demander à nos deux experts, peut-être qu'ils ne le savent pas, mais y a-t-il eu des analyses pour montrer qu'il y a un gradient continu de bénéfices entre CPS 0 et CPS 100 % ? Premièrement.

Deuxièmement, ont-ils une idée si l'industriel fait tourner ses machines 3 000 fois pour choisir le meilleur *cut off* ? Y a-t-il d'autres pathologies où il y a ce *cut off* de 10 %, parce qu'en poumons, on n'a pas ça. Il y a un 50.

Je voulais demander aussi à Hugues, que va-t-il choisir s'il a un patient qui a 7 %, il va le mettre au nivolumab, mais pas au pembrolizumab, je suppose ?

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.-** Pour répondre, vas-y Sylvie si tu veux.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** C'est ce qu'on dit depuis tout à l'heure, c'est l'arbitraire du choix d'essai dans cette situation. Ce qui est dommage, c'est que là, en plus, l'industriel a utilisé trois populations qui sont emboîtées, plutôt que de se dire je veux tester l'interaction et savoir si l'effet dépend du CPS de façon soit continue, soit avec plus de seuil, quitte à dire je cherche à définir la population cible la plus optimale, pourquoi pas ?

Là, on ne sait pas, c'est ce que je disais tout à l'heure, le choix du 10, on nous dit que c'est d'après d'autres résultats, mais comme tu dis, il y a d'autres endroits où c'est 5, ou 50, ou que sais-je. Je trouve ça un peu magique, et je ne peux pas m'empêcher, parce que vous connaissez mon esprit, à penser à Pocock et ses signes du Zodiaque. Il arrive un moment où on finit par se dire : est-ce que je ne choisis pas juste quelque chose qui marche sur mon échantillon ? C'est juste ce que je veux dire, c'est la validité externe de ces choix. Surtout pour le malade, parce que comme on vient de le dire, on écarte potentiellement un traitement « efficace » pour des malades qui, somme toute, peuvent en bénéficier. Parce que comme l'a dit Jean-Christophe, la différence entre les estimations est tout de même... Il y a des courbes de survie, il y a des événements... Il y a des malades qui ont un CPS entre 1 et 10, qui survivent plus longtemps que certains malades qui ont un CPS supérieur à 10, c'est sûr. C'est compliqué, je trouve.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.-** Je pense tout de même qu'il y a une cohérence physiopathologique à fixer des seuils. Concernant les tumeurs qui surexpriment le plus le PD-L1, que ce soit d'ailleurs dans la tumeur, ou dans l'environnement péri-tumoral, parce que c'est ça le score CPS, il y a une logique claire à penser que plus il y a une surexpression, plus le traitement est efficace. Après reste à savoir comment fixer le seuil, il y a toujours un côté arbitraire. Des seuils très tranchés, 10, 1, 5, ont forcément une part d'incertitude qui est liée à leur usage pragmatique dans la vie de tous les jours, c'est cohérent. Par ailleurs il y a une cohérence aussi pour ce seuil de 10, pour les tumeurs œsogastriques, puisqu'il a déjà été retenu, au moins pour les tumeurs de la jonction et les tumeurs de l'œsophage, avec le même médicament.

Après, pour l'autre question de Serge, elle est bien délicate, parce que ces traitements sont très similaires. Pour les patients qui ont un seuil supérieur à 10, je n'ai pas vraiment d'arguments à part les habitudes locales pour trancher entre les deux. La seule chose qu'on

peut dire, c'est que si on s'en tient *stricto sensu* au fait qu'on ait un seuil supérieur à 5, le nivolumab permet de couvrir tous les cas de figure, mais ce n'est pas une réponse satisfaisante. Il n'y a pas d'élément de comparaison pour les seuils supérieurs à 10 entre les deux médicaments.

**M. le Pr COCHAT, Président.** - Merci. Julien Péron.

**M. le Dr PERON, membre de la CT.** - Oui, juste pour répondre à la question de Jean-Christophe, mais Hugues a déjà un peu répondu. Je ne suis pas surpris personnellement du choix de faire 10-1, parce que c'est ce qui a été réalisé également par le même laboratoire dans les cancers gynécologiques et notamment le cancer du sein. Le seuil à 10, et pour exactement les mêmes raisons que dans le dossier examiné aujourd'hui, celui qui a été retenu dans le cancer du sein métastatique. C'est-à-dire qu'ils ont tout testé et il y avait l'air d'avoir un effet principalement dans la population CPS supérieur à 10, et entre 1 et 10, le *hazard ratio* était quasiment à 1, donc les mêmes conclusions ont été tirées.

**M. le Pr COCHAT, Président.** - OK. Il me semblait qu'on avait déjà vu un 10 par le passé. Très bien. Je propose qu'on passe au vote et le bureau était complètement favorable à la proposition de Hugues, c'est-à-dire premièrement limitation au CPS supérieur à 10, ce qui veut dire qu'il faudra faire un miroir avec un SMR important, pas d'ISP, et une ASMR III. Pensez bien à voter le miroir pour les pas supérieurs à 10, si toutefois, vous êtes d'accord sur cette séparation du supérieur à 10. Cela me paraît venir de source au vu des données que l'on a. Si vous êtes d'accord, on peut passer au vote.

*(Il est procédé au vote par appel nominal.)*

**M<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.** - Vous étiez 22 votants, et sauf erreur de ma part, concernant l'ISP, vous avez 21 voix contre et 1 voix pour. Pour le SMR, 22 voix pour important. Pour le niveau d'ASMR, 22 voix pour le niveau III. Pour le miroir, 21 voix pour insuffisant, 1 voix pour faible. Pour l'ASMR du miroir, 22 voix pour niveau V.

**M. le Pr COCHAT, Président.** - Très bien. Le chef de projet.

**Un chef de projet pour la HAS.** - C'est juste si on peut l'adopter sur table.

**M. le Pr COCHAT, Président.** - Oui, je pense que l'on peut l'adopter sur table.

## Index

*Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :*

Pocock .....10

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