



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 13 mars 2024

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. Examen — Pré-AMM — Première demande - KEYTRUDA

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à KEYTRUDA.

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

M. le Pr COCHAT, Président.- Il s'agit de KEYTRUDA dans le cancer bronchique non à petites cellules, parce que nous le reverrons après dans les voies biliaires et nous aurons Serge et Sylvie comme rapporteurs.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous avez donc une demande concernant KEYTRUDA en accès précoce dans une nouvelle indication en périopératoire du cancer bronchique non à petites cellules, dont l'indication est exactement en association à une chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence.

Il y a quelques jours, le CHMP a accordé une extension d'indication similaire à cette demande revendiquée dans l'accès précoce dans l'indication en association à une chimiothérapie à base de sels de platine en traitement néoadjuvant puis poursuivi en monothérapie en traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque.

Je vous rappelle les immunothérapies indiquées en néoadjuvant et en adjuvant dans cette pathologie du cancer bronchique non à petites cellules. En néoadjuvant, OPDIVO (nivolumab) a été évalué en octobre dernier et a eu un SMR important et une ASMR IV, avec une démonstration sur les RPC et la survie sans événement, et pas de démonstration en OS.

En traitement adjuvant, la commission a évalué TECENTRIQ (atézolizumab) et a octroyé un SMR insuffisant dans cette indication. Il y avait des limites méthodologiques qui étaient majeures dans les données qui nous avaient été présentées. C'était en décembre 2022.

KEYTRUDA, cette même spécialité que nous voyons aujourd'hui, a une indication en traitement adjuvant du cancer bronchique, mais le laboratoire n'a jamais déposé de demande en accès précoce ni en droit commun pour cette indication. Dans l'étude qui appuyait cette indication de l'AMM, il y avait une démonstration sur la DFS, mais pas sur l'OS.

Enfin, dans l'indication similaire à celle que nous voyons aujourd'hui, il y a IMFINZI (durvalumab) et il y a une demande d'accès précoce qui avait été suspendue, mais qui devrait être examinée lors de la prochaine commission.

Le laboratoire, pour cette indication en périopératoire dans le cancer bronchique non à petites cellules, s'appuie sur les résultats de l'étude KEYNOTE-671. C'est une étude de phase 3, de supériorité, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles versus placebo qui a comparé le pembrolizumab avec 400 patients environ dans ce groupe et 400 dans le groupe placebo. Ce pembrolizumab était associé à une chimiothérapie néoadjuvante, cisplatine +

gemcitabine ou de la cisplatine + pemetrexed pendant quelques cycles, puis était poursuivi après la chirurgie en monothérapie en traitement adjuvant durant 13 cycles versus la même chimiothérapie néoadjuvante, et un placebo. Il y a environ 400 patients dans chaque groupe.

Sur les deux critères de jugement principaux, il y a une démonstration d'efficacité sur la survie globale et sur la survie sans événement. Sur la survie globale, on a un hazard ratio à 0,72 avec une médiane qui était non atteinte dans le groupe pembrolizumab et à peu près 52 mois dans le groupe placebo. Pour la survie sans événement, c'était un hazard ratio à 0,58. Vous avez les résultats sur cette diapositive.

Sur le critère de jugement secondaire avec gestion du risque, il y a une démonstration de l'efficacité du pembrolizumab sur la réponse pathologique majeure et complète avec les résultats qui s'affichent ici.

En qualité de vie, nous avons des données uniquement exploratoires. Il faut noter la tolérance qui était diminuée dans le groupe pembrolizumab et notamment sur les effets indésirables de grade supérieur à 3 liés ou non au traitement, et des arrêts de traitement.

Cela mène à quelques questions que je vous présente ici, mais qui seront certainement développées par nos référents. Il faut préciser d'abord que KEYTRUDA a cette indication en monothérapie et on ne connaît pas l'intérêt d'un traitement périopératoire par rapport à un traitement en néoadjuvant avec ce même produit, le pembrolizumab, dans une indication similaire.

Il faut indiquer aussi dans le cadre de cet accès précoce que nous avons aujourd'hui OPDIVO qui a un SMR important en situation uniquement néoadjuvante dont l'indication est rappelée ici.

Je donne quelques informations sur les critères de jugement. Sur la survie globale, on a une médiane de survie qui est prolongée par rapport à la valeur attendue, mais l'effet sur la survie globale est retardé après 12 mois. En effet, on a un surcroît de mortalité au cours des 12 premiers mois de traitement.

Sur la survie sans événement, on a une démonstration d'efficacité surtout liée à une diminution de la progression et de la récurrence alors que les décès sont possiblement augmentés.

Enfin, il faut noter la tolérance en phase néoadjuvante, avec deux fois plus de décès dans le groupe pembrolizumab que dans le groupe placebo, mais en phase adjuvante, on a le même nombre de décès.

Voilà ce que je voulais brièvement vous indiquer. Je voulais également vous indiquer qu'il y avait nos deux membres référents, Serge Kouzan et Sylvie Chevret, dont nous vous avons transmis le rapport.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Bonjour tout le monde. La problématique des traitements adjuvants dans le cancer du poumon, c'est que quand il y a une résection complète, qui malheureusement n'implique que le quart des patients, puisque les autres sont soit inopérables du fait de l'extension carcinologique soit inopérables du fait de leurs

comorbidités, sur ce quart opéré, la moitié va récidiver dans les cinq ans, donc il y a une problématique de persistance des cellules tumorales.

C'est pour cela qu'il y a eu des développements, il y a déjà une quinzaine d'années, de chimiothérapies, que ce soit d'ailleurs adjuvant, c'est-à-dire juste après le geste opératoire, ou néoadjuvant, juste avant le geste opératoire. Les deux stratégies sont d'ailleurs équivalentes, en termes de bénéfice. Il y a un petit bénéfice, avec 4 % à 5 % de survie à 5 ans, en sachant que ce petit bénéfice est contrebalancé quelques années plus tard par une surmortalité non liée au cancer, mais probablement liée aussi à la chimiothérapie appliquée aux alentours de l'intervention chirurgicale.

En fait, le problème n'est absolument pas réglé et il était logique que les immunothérapies commencent à s'intéresser à cette problématique.

On a quelques séquences déjà validées dans le cancer du poumon. En ce qui concerne les cancers mutés, il y a l'osimertinib qui a été validé en adjuvant. En ce qui concerne les non-mutés, la seule séquence que l'on a validée jusqu'à présent, c'est le nivolumab en néoadjuvant, c'est-à-dire quatre cures avant le geste opératoire. On l'avait vu récemment. Ces quatre cures d'immunothérapie en préopératoire améliorent d'ailleurs la résécabilité de la tumeur et entraînent un avantage au niveau de la survie sans progression et de la survie également, bien que le seuil du p soit inférieur au seuil prédéterminé dans cette analyse intermédiaire. On le reverra, je suppose, dans les mois ou années qui viennent. Toujours est-il qu'on a ce nivolumab qui a été validé avec une valorisation de SMR important et ASMR IV.

Là, on est en train de regarder une séquence qui associe aussi bien le préopératoire que le post-opératoire, en sachant que nous verrons un autre médicament dans quinze jours dans cette même problématique.

Le protocole était tout à fait correct, avec un traitement en double aveugle aussi bien en préopératoire qu'en post-opératoire et centré sur l'intervention chirurgicale. Il y avait avant l'immunothérapie qui est poursuivie pendant 13 cycles en post-opératoire.

Les patients qui étaient inclus étaient tous les patients, et il y avait un petit chaland de patients mutés qui ont été inclus. Ils n'étaient pas exclus de ce protocole. Bien sûr, les patients inclus devaient être opérables, l'opérabilité étant tout à fait standard dans cet essai comme dans les autres.

Le critère de jugement principal est la survie sans événement, que ce soit une progression, un décès ou une récidive. Il y avait des critères de jugement secondaires hiérarchisés. Un critère qui a finalement peu d'importance est la réponse histologique sur la pièce opératoire. Les autres critères sont la survie globale et la tolérance, la qualité de vie.

L'étude a été débutée il y a quatre ans. Elle se poursuit. Nous avons deux analyses intermédiaires, l'une pour la PFS et l'autre pour la survie globale.

C'est un essai très conséquent. 800 patients ont été inclus. La typologie des gens est tout à fait celle des gens qui ont un cancer du poumon, avec une grande majorité de tabagiques, une histologie qu'on attend, c'est-à-dire moitié-moitié épidermoïdes et adénocarcinomes. Bien

sûr, la plupart étaient opérables et la lobectomie était le traitement majoritaire. En fait, c'est une typologie tout à fait attendue.

En ce qui concerne les PD-L1, la répartition était à peu près égale entre ceux qui étaient négatifs, ceux qui avaient moins de 50 % et ceux qui avaient plus de 50 %. Il y avait un petit chaland de patients qui avaient une mutation EGFR ou ALK pour laquelle normalement l'immunothérapie n'a pas lieu d'être appliquée, mais en fait, on ne sait pas très bien combien il y avait de patients mutés puisque pour les deux tiers des cas, le statut de mutation était inconnu.

Durant les phases du protocole, puisque les patients sont inclus avant l'opération, il y a un certain nombre de gens qui vont ne pas passer à l'étape suivante. Par exemple, il y a un certain nombre de gens qui n'ont pas pu finir la séquence néoadjuvante. Il y en a aussi un certain nombre qui n'ont pas été opérés, etc.

Sur ce tableau, un point à noter est que pendant la phase néoadjuvante et la phase chirurgicale, il y avait un petit déséquilibre de mortalité en défaveur du traitement qu'on considère aujourd'hui. Il y avait 22 morts d'un côté versus 11 dans le bras contrôle, c'est-à-dire la chimiothérapie quatre cycles avant le geste opératoire.

On voit sur cette diapositive les résultats. Sur la première ligne, on voit le nombre d'événements, 139 versus 205. Il y a donc une diminution du nombre d'événements. Il y a une diminution des progressions et des récives. Par contre, il y a une petite augmentation des décès. C'est la dernière ligne en bas. Il y a donc un contraste, avec une action favorable sur le plan carcinologique, mais un petit excès de mortalité.

On voit ici, en ce qui concerne la PFS (qu'ils ont appelée ici « event-free survival », donc EFS) qu'en ce qui concerne les PD-L1 négatifs, c'est peut-être moins efficace, mais ce sont des analyses de sous-groupes. Il y a aussi une trouvaille un peu bizarre, mais cela peut être simplement un fait du hasard. Quand on sait que les patients ont un EGFR muté, il y a une super action, mais là, ce sont des études de sous-groupes qui soulignent d'ailleurs le danger des analyses de sous-groupes avec des trouvailles parfaitement aléatoires.

Sur la diapositive suivante, on voit la mortalité. Pendant les 18 premiers mois, on a l'impression que la mortalité est superposable. Après, il y a un écartement, un avantage de survie après 12 mois, mais si vous regardez le tableau qui est à droite avec la ligne 6 mois et 12 mois, on voit un excès de mortalité à gauche. Les choses se rééquilibrent à 18 mois. Après, à 48 mois, il y a toujours un avantage de mortalité. Il est à noter que le laboratoire n'est pas du tout rigoureux sur la présentation des résultats, puisqu'ils se permettent de mettre un p unilatéral, qui est la dernière ligne en bas. Effectivement, il y a plein de 0 après la virgule, mais quand on est dans une situation où il y a une iatrogénie, ce qui est le cas, on ne fait pas de p unilatéral. Je pense que Sylvie donnera son commentaire par la suite.

Je passe sur la diapositive suivante puisque c'est un petit détail, mais il n'y a peut-être pas d'avantage sur les PD-L1 négatifs.

Concernant la tolérance, le message est que le médicament est moins bien toléré, que ce soit en ce qui concerne la fréquence des événements indésirables de grade 3, de grade 3 liés au

traitement, et de décès, que ce soit les décès tout venant (6,6 % versus 3,8 %) et les décès liés au traitement (4 versus 3). En gros, il y a une tolérance moins bonne, puisqu'il y a une séquence d'immunothérapie à la fois préopératoire et post-opératoire.

Les conclusions sont que pour avoir un bénéfice de survie à 18 mois, il y a un prix à payer, puisqu'il y a une petite mortalité excédentaire dans les 18 premiers mois. C'est la première constatation. La deuxième constatation, c'est qu'il s'agit d'une séquence qui comporte à la fois un traitement préopératoire et un traitement post-opératoire, et sur cet essai, on ne sait pas faire la part des choses, en sachant qu'il y a un indice possible, puisque la même molécule a été utilisée dans un essai purement post-opératoire adjuvant, l'essai PEARLS, pour lequel il n'y a pas d'avantage de survie significative. Ici, c'est la courbe de survie globale de l'essai PEARLS et le p est à 0,17.

On a en fait une séquence pour laquelle on ne sait pas quelle est la part respective préopératoire ou post-opératoire de l'efficacité bien qu'on a un autre essai qui suggère que la partie post-opératoire est peut-être surpénalisante. C'est la première conclusion.

La deuxième conclusion, c'est qu'on a une option préopératoire pure avec le nivolumab, qui a été récemment approuvé, qui est disponible, pour lequel il y a un avantage sur la PFS. Il y a aussi un avantage de survie. Ici, c'est la courbe de survie. Le p est à 0,0124, mais il est en dessous du seuil prédéterminé ce qui veut dire que stricto sensu, ce n'est pas significatif. Néanmoins, on voit quand même qu'il y a un avantage et ceci va probablement se concrétiser quand il y aura un suivi un peu plus long.

Puisque nous discutons un accès précoce, de mon point de vue, il y a deux points pour lesquels il y a un vote négatif. Premièrement, il y a une alternative actuelle qui est bien tolérée avec un effet sur la survie, de manière sûre sur la survie sans progression et presque sûre sur la survie globale. D'autre part, dans un contexte de traitement périopératoire, avec le fait que la moitié des sujets sont guéris par le geste opératoire, un excès de morts à court terme est un prix à payer qui est peut-être excessif, d'autant que c'est une stratégie à la fois préopératoire et post-opératoire pour laquelle on ne sait pas faire la part des choses. En ce qui concerne la partie innovation et la partie alternative, ce sont pour moi deux points pour lesquels personnellement, je voterai non.

Je crois que j'ai terminé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Serge. Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur deux choses, sur l'OS et la PFS. Ils l'appellent l'EFS. On se demande pourquoi parce que c'est défini comme le délai de survie sans progression. Cela aurait pu s'appeler PFS. La première chose qui m'a surprise, c'est qu'ils ont partagé le risque alpha sur cinq critères. Il y a deux critères principaux dans l'étude, l'EFS et l'OS, et ils ont partagé le risque alpha entre eux, mais aussi avec les deux autres critères de réponse pathologique majeure ou complète. Vous voyez que la somme fait 2,5 % de l'unilatéral. Il faudra un jour qu'on rediscute des tests unilatéraux. A priori, cela ne dépend pas des résultats. Cela dépend plutôt de ce qu'on a décidé au départ.

Ils ont bien pris en compte aussi l'analyse intermédiaire en contrôlant l'inflation du risque alpha. Pour cela, c'est fait très proprement. Ils montrent un bénéfice sur l'EFS qui est démontré dès la première analyse intermédiaire, en juillet 2022. C'est ce que vous a dit Serge. Vous savez que quand il y a un critère composite, on aime bien voir l'effet sur chaque composante du critère. C'est ce qui est détaillé dans le tableau en bas. On ne le voit pas bien, mais comme l'a dit Serge, il y a une surmortalité précoce. Il y avait une différence en nombre de décès sur lequel le laboratoire a répondu ce que j'ai recopié, à savoir que cela pouvait être un artefact engendré par le faible nombre d'événements observés.

J'en ai profité pour faire une petite parenthèse sur les règles de censure. Vous savez que souvent, on censure s'il y a deux visites qui manquent dans le suivi. C'est ce qu'ils font. J'ai trouvé cela intéressant, c'était pour vous montrer que cela accentue la différence entre les courbes, même si pour l'instant, sur ce dossier, la règle principale ne censure pas ces visites qui manquent. J'en ai profité pour vous montrer que ces censures possiblement informatives introduisent des différences dans les estimations qui peuvent contribuer à surestimer la différence entre les groupes de traitement sur ces critères composites. C'est la fin de ma parenthèse. On continue.

Quand on regarde les causes de décès, ce qui m'a étonnée, c'est qu'il y avait quand même plus de décès de type cardiovasculaire et 7 décès inconnus versus 4. C'est ce qui conduit à cette différence sur les décès observés que l'on retrouve lors de l'analyse intermédiaire 2. Si on regarde le bénéfice sur le critère de jugement de survie, qui a été démontré lors de la deuxième analyse intermédiaire, vous voyez que par rapport aux règles de seuil de significativité dictées par le protocole liées aux deux analyses intermédiaires plus aux deux critères de jugement principaux, on a frôlé le seuil, puisqu'il faut attendre la quatrième décimale pour voir qu'on est significatif.

C'est un test qui suppose la proportionnalité des risques et en fait, ils ne sont pas proportionnels. Il y a un test de non-proportionnalité des risques qui est significatif, à 4 pour 10 000, donc ce n'est pas rien. De ce fait, le laboratoire nous a fourni des différences de survie moyenne tronquées en faisant évoluer l'horizon temporel de 6 à 60 mois, et vous voyez des bénéfices qui varient, entre groupes, entre 5 et 40 mois. Non, c'est 40 mois dans le bras chimiothérapie à 5 ans et 42 mois, pardon. Pardon, les différences sont négatives au départ et arrivent à une différence moyenne de 4 mois sur 5 ans entre les deux groupes. En revanche, je n'ai pas retrouvé les causes de décès.

Je voulais insister sur le fait que ce que vous présentez comme étant une petite différence de mortalité m'apparaît quand même comme un effet retardé qui est démontré statistiquement, donc ce n'est pas aléatoire. Je pense qu'il faudra de toute façon être très précautionneux dans le discours qu'on tient sur l'effet du traitement parce que l'effet est retardé sur 12 mois, ce qui me semble très prolongé, avec possiblement — et je ne sais pas si quelqu'un veut rebondir là-dessus par rapport à la connaissance du pembrolizumab — cette surmortalité potentiellement plutôt d'ordre cardiovasculaire.

J'ai terminé ce que je voulais dire sur ce dossier.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci à tous les deux. Avez-vous des commentaires ? C'est sûr que l'histoire des censures, c'est vraiment agaçant. Clairement, on a une survie sans

progression qui est peut-être meilleure à long terme, mais avec une surmortalité initiale qui fait beaucoup discuter l'intérêt du produit.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui. Je ne pense pas que ce soit un artefact parce que le fait que l'effet soit vraiment retardé en OS montre bien qu'il faut attendre 12 mois pour qu'on observe une différence entre les deux.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait. La question de fond est la suivante. Imaginons qu'il n'y ait pas de problème méthodologique, cela reste quand même un problème philosophique. Doit-on accepter cette mortalité supplémentaire initiale pour un bénéfice ultérieur, même s'il est significatif ? Michel ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- J'ai deux questions. Premièrement, je rebondis sur ce que Sylvie a soulevé comme problème à savoir la relation entre le pembrolizumab et les événements cardiovasculaires, puisque les gens meurent de problèmes cardiovasculaires. Je n'ai pas la compétence sur le sujet. Est-ce qu'éventuellement, sur le plan physiopathologique ou dans l'expérience du pembrolizumab, c'est effectivement une relation que l'on peut considérer, même si indirecte, comme liée au pembrolizumab ? C'était ma première question.

La deuxième question est pour Serge. La différence qu'il y a entre le nivolumab et ce médicament, c'est que le nivolumab est destiné aux patients qui sont PD-L1 supérieur à 1 %. Or là, même si tu as dit qu'il n'y avait peut-être pas moins d'efficacité, il y a quand même 30 % des patients qui sont PD-L1 inférieur à 1 %. Ne peut-il pas y avoir une perte de chance si on ne prend pas ce médicament, pour ces patients-là ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Pour la première question, je n'ai pas de données sur pembrolizumab et la toxicité cardiovasculaire.

Pour la deuxième question, j'ai entendu le chef de projet dire que le pembrolizumab venait d'avoir l'AMM au niveau européen. Y a-t-il une restriction aux PD-L1 négatifs ? Quand j'avais regardé les hazard ratios à la fois du pembrolizumab actuel — qu'on discute — et du nivolumab pour lequel il y avait eu une restriction d'indication, dans les deux sous-groupes PD-L1 négatifs, c'était des hazard ratios de même ordre de grandeur.

Pour répondre à ta question, je ne pense pas que les données actuelles résolvent ce problème. Je reprends les ordres de grandeur, puisque je l'ai mis dans mon rapport. Pour le pembrolizumab, c'est un hazard ratio à 0,91 avec un intervalle de 0,63 à 1,32. On part du sous-groupe des PD-L1 négatifs, inférieurs à 1 %. Pour le nivolumab, pour lequel il y a eu une restriction d'indication, le hazard ratio est à 0,85 avec un intervalle à peu près identique c'est-à-dire 0,54 à 1,32. En gros, si on applique la même lunette de vision à ces deux molécules, pour les deux sous-groupes, on a la même typologie d'« inefficacité » dans ce sous-groupe PD-L1 négatif. À mon sens, cette molécule ne répond pas à la question.

M. le Pr COCHAT, Président.- Hugues Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'avais deux questions. Par quoi est porté l'effet démontré sur la survie à long terme puisqu'il y a une surmortalité dans la partie néoadjuvante et qu'on a vu pour un essai adjuvant qu'il n'y avait pas de bénéfice de survie ? Je m'interroge.

Deuxièmement, si j'ai bien compris, en différence de médianes, on peut estimer que finalement, la différence de médianes de survie est de l'ordre de 4 mois. C'est ce que nous a dit Sylvie.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui. C'est le RMST. Il y a une différence de 4 mois sur les 60 mois de suivi de l'étude.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce qui est à mon avis relativement marginal, comme bénéfique. Peut-on qualifier cela d'innovation ? Voilà mes deux questions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Sur les 4 mois, je ne me prononcerai pas. C'est quand même à la fois subjectif et objectif, d'autant que ce n'est pas associé à des données de qualité de vie sur cette période.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais justement, quand tu regardes l'évolution, il faut attendre pratiquement 4 ans pour que cela devienne positif.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord, mais on ne peut pas non plus le négliger. Je suis d'accord.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est une moyenne. Tout le monde n'est pas dans la moyenne, en plus.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- En ce qui concerne la première question, Hugues, je pense qu'actuellement, on croit que la partie préopératoire semble plus efficace parce qu'il y a encore les antigènes qui sont présentés dans le corps humain avant l'ablation de la tumeur, donc cela peut favoriser une meilleure reconnaissance antigénique, une meilleure amplification de la réponse immune. C'est une explication putative actuellement sur le fait qu'en ce qui concerne l'immunothérapie, la partie préopératoire, lorsque la tumeur est encore présente, est peut-être plus efficace que la partie post-opératoire où il reste trois cellules qui se battent en duel quelque part.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Dans la partie préopératoire, est-ce que la surmortalité est observée également ? Ensuite, on a quand même nivolumab qui répond, peut-être en adjuvant post-opératoire — je ne sais pas le périmètre -, avec un SMR important et une ASMR IV. J'aimerais connaître la mortalité, si on a des indications.

C'est toujours pareil, ces censures me posent un problème parce que la mortalité est calculée hors ces censures-là et on sait qu'en principe, les censures décèdent en suivant. Cela me pose aussi un problème éthique.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- En ce qui concerne la mortalité, c'est surtout une mortalité préopératoire qui est notée actuellement. Pour répondre à la deuxième question, le nivolumab n'est pas donné en adjuvant, c'est-à-dire en post-opératoire. Il est donné en préopératoire. Quand on compare les deux, c'est la séquence qui semble pour le moment la plus efficace, puisqu'on a une iatrogénie tout à fait tolérable et on n'a pas d'excès de mortalité avec le nivolumab pré-opératoire, et on a ce différentiel de PFS et probablement de survie post-opératoire que l'on constate, alors qu'on ne donne pas de traitement post-opératoire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Albert ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je reviens sur le groupe des PD-L négatifs. J'imagine, Sylvie, que c'était stratifié sur le statut. Est-ce que finalement la surmortalité n'est pas liée à ces 30 % de patients qui étaient PD-L négatifs ? J'imagine que si ceux-là sont intégrés aussi, c'est parce qu'on ne connaît pas le statut au moment de l'inclusion dans l'essai. Sinon, je ne comprends pas pourquoi on les a mis.

Du coup, Sylvie, est-ce que pour ceux qui sont au-delà de 1 % il y a aussi une surmortalité et est-ce que le bénéfice des 4 mois est encore plus grand dans ce groupe ? Si on sort ces 30 %, qu'est-ce que cela donne ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- D'abord, on ne sait pas. La deuxième chose, c'est que la stratification de la randomisation n'était pas sur le seuil de 1 %, mais de 50 %, donc on ne sait pas combien étaient inférieurs à 1 %. Enfin, les analyses par sous-groupe qui ont été faites et que Serge vous a présentées, il me semble qu'on avait dit qu'il fallait réclamer des tests d'interaction pour pouvoir les interpréter, et je ne les ai pas vus. Il n'y a pas de recherche d'interaction sur la survie ni sur la RMST. Cela a été fait uniquement sur l'EFS, ou la PFS, comme vous voulez. Sans test d'interaction, pour moi, il est impossible de les interpréter, pour le coup. On n'a pas la réponse à ta question par rapport aux PD-L.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- C'est dommage parce qu'on aurait peut-être des réponses notamment sur la surmortalité.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Nous n'avons pas de cardiologue aujourd'hui.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Si.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je n'ai pas vu. Il me semblait que ces médicaments pouvaient donner des événements indésirables cardiologiques.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Je dis juste un mot. Ce qui est connu avec toutes les immunothérapies, dont le pembrolizumab, c'est le risque de myocardite aiguë souvent très précoce dès les premières cures ou même dès la première cure. Dans l'analyse qu'a montrée Sylvie des décès cardiovasculaires, je n'ai pas vu le mot « myocardite ».

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- En fait, ce n'est pas très clair. À part des fibrillations auriculaires, ils mettent des arrêts cardiorespiratoires, des « cardiac disorders », etc.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Donc cela peut être des myocardites.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a des morts subites.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Des morts subites, c'est possiblement aussi une myocardite.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas très précis.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Ils n'entrent pas dans le détail. Ceci dit, c'est le seul lien logique entre une surmortalité cardiovasculaire très précoce et l'administration du pembrolizumab.

M. le Pr COCHAT, Président.- Jean-Christophe Lega ? Nous n'entendons pas Jean-Christophe. Peut-être qu'il faut que tu te reconnectes. Francis ?

M. le Pr BONNET.- Y a-t-il une différence, dans le délai d'intervention, entre les patients qui sont sous pembrolizumab et le groupe placebo ? Autrement dit, est-ce que le traitement néoadjuvant retarde le délai d'intervention ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- La réponse est « oui et non ». Effectivement, la mise en place d'une séquence de 4 ou 3 cures néoadjuvantes, de facto, retarde le traitement chirurgical, mais ceci est vrai aussi dans le groupe témoin, puisque dans le groupe témoin, il y avait quatre cures de chimiothérapie. En fait, il y avait une chimiothérapie néoadjuvante dans les deux bras, préopératoire, et dans le bras pembrolizumab, il y avait en plus l'immunothérapie. Sinon, le « retard » de la séquence était identique.

Ce qui est intéressant à signaler, c'est que par exemple, dans l'essai nivolumab que nous avons vu il y a quelques mois et qui était entièrement préopératoire, l'adjonction de l'immunothérapie à la chimiothérapie améliorait la résécabilité. Il y avait plus de cancers qui pouvaient être réséqués. En fait, le fait de faire la chimiothérapie seule n'est pas une perte de chance, puisqu'il y avait eu des comparaisons chimiothérapie néoadjuvante versus adjuvante et il n'y avait pas de différence.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe, est-ce que maintenant cela marche ? Nous ne t'entendons toujours pas. Malheureusement, nous nous passerons des commentaires de Jean-Christophe.

Le Bureau a pas mal hésité, puisque c'est un dossier compliqué, et est finalement plutôt défavorable à l'accès précoce. L'argument du traitement approprié est quand même très discutable puisque c'est le seul médicament qui se propose en néoadjuvant et adjuvant. Le nivolumab n'est pas sur le même positionnement, donc même si en pratique cela peut s'entendre, je dirais que sur un plan réglementaire, c'est un positionnement qui est un peu différent, mais sur le caractère innovant, compte tenu des résultats dont nous venons de discuter et des problèmes méthodologiques, je suis assez d'accord pour considérer qu'il n'est pas innovant. Je vous laisse voter.

Si le chef de projet peut nous remettre la diapositive, cela facilitera l'éventuel vote négatif. Nous pouvons y aller.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 20 voix contre l'autorisation d'accès précoce et 1 abstention.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, donc il faut que nous nous prononcions maintenant sur les critères. Nous revotons.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 21 voix favorables et 1 abstention pour le premier critère. Il y a 13 voix défavorables, 8 voix favorables et 1 abstention pour le deuxième critère. Pour le troisième critère, il y a 17 voix défavorables, 4 voix favorables et 1 abstention. Il y a 21 voix défavorables et 1 abstention pour le quatrième critère. C'est donc un refus de l'accès précoce.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci.