



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 novembre 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.

Examen - Pré-AMM - Première demande - IMFINZI 50 mg/ml (durvalumab) - (CT_AP-407)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On reprend avec IMFINZI, qui va nous être présenté par notre cheffe de projet, il y a une contribution de l'association de L'Air et comme rapporteurs, nous avons Serge et Sylvie.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Il y avait un déport préconisé pour Madame Basse, mais elle n'est pas connectée.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je vais vous présenter aujourd'hui une demande d'accès précoce, pré-AMM pour IMFINZI, dans l'indication revendiquée dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules de stade limité, dont la maladie n'a pas progressé après une chimio-radiothérapie concomitante à base de sels de platine.

Pour cette demande d'accès précoce, nous disposons de résultats de l'étude ADRIATIC, qui est une étude de phase III de supériorité, en double aveugle, avec trois bras parallèles : un bras avec le durvalumab, un bras avec une bithérapie de durvalumab et une autre molécule, et un bras placebo. 730 patients ont été inclus. Ils étaient atteints d'un cancer bronchique à petites cellules de stade limité et dont la maladie n'a pas progressé après un traitement par chimiothérapie à base de sels de platine concomitante à une radiothérapie.

L'objectif de cet essai était de démontrer la supériorité du durvalumab en monothérapie et en association par rapport à un placebo sur la survie globale et la survie sans progression. Dans le cadre de l'accès précoce, c'est uniquement la comparaison sur le bras en monothérapie versus le placebo qui est présentée.

Sur les principaux résultats en termes de survie globale, nous avons des médianes de 55,9 mois dans le bras traité et de 33,4 mois dans le groupe placebo, ce qui donnait un *hazard ratio* à 0,73. Je laisserai Sylvie commenter les résultats tout à l'heure. Pour ce qui était de la survie sans progression, une médiane de 16,7 mois dans le groupe traité et de 9,2 mois dans le groupe placebo, un *hazard ratio* à 0,76.

Sur les données de tolérance, le profil de tolérance de la molécule était globalement similaire à ce qui a pu être décrit dans les indications pour lesquelles il a déjà une AMM, avec majoritairement des effets indésirables de grade 1 ou 2, et tout de même un nombre plus important d'événements indésirables de grade 3 ou 4 dans le bras traité.

Sur le plan de développement PUT-RD, il faut savoir qu'il n'y a pas de nouvelles études attendues dans cette indication. Pour le PUT-RD, les critères d'éligibilité et de contre-indications étaient conformes à l'indication retenue, avec notamment des variables d'efficacité qui étaient le temps jusqu'à l'arrêt du traitement ou décès et la survie globale.

On commence par les contributions d'associations de patients.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je vais présenter l'Association de l'Air. C'est une association de patients, aidants et soignants en lutte contre le cancer du poumon, qui a 21 adhérents et qui n'est pas agréée.

L'impact de la maladie sur les patients : la pathologie concernée par cette demande est un cancer bronchique à petites cellules dans sa forme limitée au thorax et non métastatique. Chaque année, en France, on observe entre 5 000 et 6 000 cas. C'est une annonce qui est délétère pour les patients.

Concernant les traitements existants, les cancers à petites cellules limitées au thorax, non métastatiques, sont traités depuis plus de 30 ans par une association de chimiothérapie par platine-etoposide, si possible cisplatine. En moyenne, 4 à 6 cures et de la radiothérapie thoracique mono et bi-fractionnée, si possible concomitantes. Après ce traitement, si un patient est en bonne réponse, il est recommandé de réaliser une radiothérapie cérébrale prophylactique.

Quels sont les avantages des traitements actuellement disponibles ? Cette stratégie permet d'obtenir un taux de rémission élevé, mais malheureusement, la majorité des patients rechutent essentiellement sous forme métastatique dans les deux ou trois ans, ce qui explique un taux de survie dans les meilleurs des cas, de 20 à 25 % à cinq ans.

Quels sont les inconvénients des traitements actuellement disponibles ? Cette stratégie est lourde, relativement toxique et ne peut être réalisée que chez des patients en bon état général, sans comorbidité et plutôt jeunes, moins de 70 ans.

Quels sont les arguments montrant que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne couvrent pas les besoins ? Comme dit plus avant, l'association chimio-radiothérapie est arrivée à un plateau en termes d'efficacité et il est indispensable de développer d'autres traitements qui permettraient d'augmenter le taux de guérison.

Quels sont les inconvénients avec le médicament ? Le durvalumab est utilisé depuis 2017 en traitement de consolidation après chimio-radiothérapie dans les cancers bronchiques non à petites cellules de stade 3 non résécables. Ses effets secondaires sont bien connus, comme pour tous les inhibiteurs de point de contrôle immunitaires, il s'agit essentiellement d'effets dysimmunitaires en règle générale, peu graves et que les prescripteurs savent gérer.

La principale crainte par rapport au traitement actuel est de rajouter une toxicité immunothérapique, mais l'apport en termes d'efficacité est à leur avis supérieur aux effets secondaires potentiels et aux contraintes pour les patients.

Le cancer bronchique à petites cellules, même dans sa forme limitée au thorax, reste une affection grave au pronostic péjoratif et pour laquelle il est important d'améliorer les résultats par de nouvelles thérapeutiques innovantes. Les traitements actuels sont appropriés, mais leurs résultats sont insuffisants en termes de survie et de guérison potentielles.

Quels sont les arguments principaux montrant que le médicament étudié semble innovant par rapport au traitement actuel ? Le médicament étudié, le durvalumab, est un anticorps

monoclonal anti-PD-L1 déjà utilisé dans une indication similaire dans les cancers bronchiques non à petites cellules localement avancés, non résécables. Cette nouvelle indication est innovante dans la mesure où c'est la première fois que l'on peut améliorer les résultats dans le cancer bronchique à petites cellules et limité au thorax. Ce traitement ne se substitue pas au traitement actuel, mais vient en complément du traitement actuel.

En synthèse, l'association est favorable à l'octroi d'un accès précoce.

Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Serge.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- La contribution patients résume assez bien l'opinion que je peux en avoir.

Je vais d'abord vous parler un peu du cancer du poumon à petites cellules. C'est une minorité des cas. La plupart des cancers du poumon sont non à petites cellules. C'est un type histologique qui se caractérise par une cinétique un peu de type « hématologique » avec un temps de doublement extrêmement rapide et une réactivité à la chimiothérapie qui est tout à fait inhabituelle pour la cancérologie pulmonaire. En général, quand on fait cette chimiothérapie qui n'a pas changé depuis vingt ou trente ans, ça fond comme neige au soleil, mais ça revient très rapidement, malheureusement, et par la suite, c'est résistant à la chimiothérapie. En fait, c'est un pronostic qui est plus mauvais que le cancer du poumon standard. Ça touche surtout les fumeurs, sachant qu'en Chine, la typologie est légèrement moins tabaco-dépendante. Les progrès thérapeutiques dans cette histologie ont été quasiment inexistantes depuis vingt, trente ans.

La plupart de ces cancers à petites cellules se présentent sous forme métastatique d'emblée et il y a une minorité de minorités puisque c'est 30 % de 15 % des cancers du poumon qui sont non métastatiques, c'est-à-dire qu'il y a une atteinte du parenchyme pulmonaire associée à des adénopathies médiastinales bilatérales, et c'est ça qu'on appelle localisé. Alors que dans le non à petites cellules, localisé, ce sont des adénopathies unilatérales, donc il y a une petite différence.

En ce qui concerne la forme étendue, elle a bénéficié de l'apport de l'immunothérapie, il y a deux ou trois ans. Par contre, en ce qui concerne les formes localisées, il n'y a pas eu jusqu'à présent de modification du standard thérapeutique et la chimiothérapie associée à la radiothérapie concomitante et plus ou moins d'irradiation cérébrale prophylactique dont on ne sait pas à ce jour s'il y a un bénéfice de survie qui contrebalance un effet majeur sur la cognition qui est très délétère.

L'immunothérapie dans cette variété de cancers à petites cellules, initialement en deuxième ligne, ne faisait rien du tout. En première ligne, il y a eu deux lignes d'immunothérapie qui ont été validées il y a trois ou quatre ans. L'atezolizumab, qui entraînait un gain de survie globale assez modeste pour qu'on lui donne un important, IV et pas III et le durvalumab, qui est la même molécule qu'on discute aujourd'hui dans un essai chez les cancers étendus, qui avait

également un gain du même ordre de grandeur et qui avait un important, IV également et pas un important, III.

Il faut savoir que dans les cancers à petites cellules étendues, la bi-immunothérapie, c'est-à-dire l'adjonction à un anti-PD-L1 d'un anti-CTLA4, n'avait pas entraîné de bénéfices. On verra aussi dans l'essai dont on va discuter que le bras bi-immunothérapie semble être plus délétère que bénéfique.

Aujourd'hui, on discute d'une demande d'accès précoce de cette immunothérapie en première ligne, c'est-à-dire après le traitement standard, dans les formes localisées chez des gens qui ont eu initialement la chimio-radiothérapie. C'est l'étude ADRIATIC dont la présentation a été faite initialement tout à l'heure.

C'est un essai qui n'est pas mono-bras, c'est une étude randomisée en double aveugle contre placebo avec trois bras. Les patients inclus, c'étaient des cancers petites cellules localisées, poumons plus adénopathie médiastinale bilatérale, qui après le premier round de traitement, qui est le même depuis 20-30 ans, la chimiothérapie et la radiothérapie concomitantes n'avaient pas progressé, c'est-à-dire soit avaient eu une réponse tumorale, soit étaient stables. La stratification se fait selon le stade et les radiations cérébrales prophylactiques. Il y avait trois bras et là, on va parler des deux bras mono-immunothérapie et placebo, sachant que quand l'industriel avait eu vent des résultats de son essai dans les formes étendues où la bi-immunothérapie n'amenait pas de valeur ajoutée, seulement de la iatrogénie, ils ont introduit un amendement pour limiter le recrutement dans ce bras. C'est ce qui explique que dans les deux bras dont on va discuter, il y a 260 patients versus 200 dans le troisième bras dont on ne parlera pas aujourd'hui.

Il y avait deux critères de jugement principaux, la survie sans progression et la survie globale, et comme d'habitude, une foultitude de critères de jugement secondaire, je ne crois pas qu'ils aient été hiérarchisés. Il y avait une analyse intermédiaire prévue pour la survie sans progression et trois pour la survie globale au fil du temps du recul. Là, on parle de la première analyse intermédiaire pour la survie globale.

En ce qui concerne les modifications du protocole, Sylvie en parlera tout à l'heure, mais le plus significatif, c'était cette limitation du recrutement dans le bras bi-immunothérapie.

Il y a 260 patients, grosso modo, dans chacun des deux bras qu'on voit aujourd'hui. Il s'agissait d'une démographie qui retrouve la répartition géographique des patients recrutés, puisqu'il y avait « moitié européen » et « moitié asiatique ». Je n'ose pas dire "caucasien" parce que Jean-Christophe Lega vient d'arriver. Mais ça reflète tout de même le tabagisme, 91 %, le fait qu'à l'époque encore, les hommes étaient majoritaires dans le tabagisme. 87 % des patients présentaient un stade 3, c'est-à-dire avec atteinte ganglionnaire et parenchyme. La plupart étaient en bon état général, que ce soit stade 0 ou ECOG 1.

Après radio-chimiothérapie, les trois quarts avaient une réponse partielle et 12 % une réponse complète. On observe cela de temps en temps dans l'évaluation initiale des cancers à petites cellules, mais malheureusement cela ne dure généralement pas longtemps. La moitié des

patients a reçu une irradiation cérébrale prophylactique, dont on ne connaît pas précisément la valeur ajoutée sur la survie.

Il faut noter que le statut PD-L n'avait pas été déterminé initialement, sachant que dans les cancers à petites cellules, il n'y a souvent pas de marquage PD-L1. Dans l'étude du durvalumab dans les cancers à petites cellules étendus, le marquage PD-L ne semblait pas avoir d'influence majeure sur la réponse thérapeutique. Le suivi médian est de 28 à 30 mois.

Les premiers résultats montrent un différentiel de mortalité globale, je n'ose pas parler de la médiane, car Sylvie va y revenir. On voit que les courbes s'écartent avec un *HR* de 0,73 et un différentiel de mortalité de 10 points à 24 et 36 mois. Mais quand on regarde le nombre de patients inclus, il y en a encore pas mal, environ 170 dans chaque bras à 24 mois et 80 à 36 mois. Bien sûr, il y a pas mal de censures et ces données devront être confirmées lors du suivi ultérieur.

Concernant la PFS, on constate que la récurrence survient plus rapidement que le décès, ce qui n'est pas inhabituel dans les cancers du poumon. L'effet de l'immunothérapie sur la PFS dans les cancers du poumon n'est pas "sexy", alors qu'elle permet de vivre en intelligence, je ne dirai pas bonne intelligence, avec la cellule tumorale pendant un certain temps, en ce qui concerne les anti-PD-L1.

Concernant la survie sans progression, il y a moins de nouvelles lésions, mais pas d'influence majeure sur les lésions déjà présentes initialement. Les analyses de sous-groupes montrent des résultats légèrement moins bons si les PD-L sont inférieurs à 1 %, mais ce n'est pas majeur. Les résultats sont moins bons si l'ECOG est moins bon, ce qui rejoint une constante dans le cancer du poumon : quand les patients arrivent avec un état physiologique dégradé, quels que soient les PD-L, mais c'est également vrai dans les traitements ciblés, la thérapeutique n'a plus d'effet à ce stade. Ici plus le délai de mise en route de l'immunothérapie est long, moins l'effet est probant, ce qui semble logique puisqu'il s'agit de maintenir la charge tumorale sous contrôle. En revanche, il n'y a pas d'influence de la géographie, de l'âge ou de l'irradiation cérébrale prophylactique.

Concernant les autres critères secondaires, on observe un allongement de la durée de réponse. Le taux de réponse n'a pas changé. La PFS2 est allongée. La qualité de vie, évaluée dans cet essai en double aveugle, ne montre pas de différence majeure entre les deux groupes.

La tolérance est globalement correcte. Le taux d'événements indésirables de grade 3-4 est similaire dans les deux groupes. Il n'y a pas de déséquilibre de mortalité toxique, ce qui est important pour un essai post-traitement initial. On note un différentiel des événements à médiation immunitaire, en particulier thyroïdiens. Il est intéressant de constater que le taux de pneumopathie radique est identique dans les deux bras, malgré l'irradiation pulmonaire. On aurait pu craindre que l'immunothérapie majore la iatrogénie post-radique, mais ce n'est pas le cas. En gros la tolérance est relativement correcte, eu égard au pronostic de la maladie.

En résumé, dans cette fraction très minoritaire des cancers du poumon puisque ce sont des cancers à petites cellules localisés, dont le traitement initial n'a pas entraîné d'aggravation, on

observe une amélioration de la survie globale qui reste à confirmer par le suivi. Par contre la bi-immunothérapie sera probablement délétère, comme pour le stade étendu. Elle n'est d'ailleurs pas considérée dans l'accès précoce discuté aujourd'hui. La réponse en fonction des PD-L1 sera à affiner. A priori il n'y a pas d'influence majeure, comme dans la forme étendue. La iatrogénie est acceptable. De mon point de vue, concernant l'accès précoce qui représente un pari, la réponse est positive aux quatre critères.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Sylvie, d'abord.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais dire les points qui m'ont gênée. Le premier, c'est un essai à trois bras, avec le médicament qui est seul ou associé à un autre, versus un bras contrôle placebo. Des amendements en cours d'étude ont été réalisés et ont modifié le critère de jugement principal. Ils appellent cela des *dual endpoint* plutôt que des *co-primary*, parce que l'essai est déclaré positif si on peut montrer un bénéfice sur au moins l'un des deux. On va voir comment après.

Ils ont changé l'hypothèse de l'essai puisqu'au départ, on devait comparer la PFS de chaque bras, durvalumab isolé ou associé au placebo. Vous voyez que 25 mois après le début des inclusions, ils ont changé leur hypothèse puisque tout d'un coup, on s'est focalisé sur le durvalumab tout seul versus le placebo et on a comparé à la fois la survie globale et la PFS. La survie globale est plutôt l'hypothèse qui a été privilégiée puisque vous voyez que dans le contrôle du risque alpha, il va être partagé entre les deux critères de jugement. On exigeait un risque alpha à 4,5 % contre 0,5 % pour la PFS.

Les hypothèses étaient avec des *HR* de 0,65 ou en survie, comme c'est étrange, de 0,73. Des calculs d'événements ont été faits avec une analyse intermédiaire prévue sur la PFS après 308 événements. C'est celle qui nous est présentée aujourd'hui, qui a conduit à cette demande d'accès précoce. Sur la survie globale, il est dit que trois analyses étaient prévues, mais on ne nous en donne que deux quantifiées en nombre d'événements observés après 242 décès et 299.

Il y avait des critères secondaires hiérarchisés, cette fois-ci de l'association versus le placebo en OS puis en PFS.

Enfin, comme je vous l'ai dit, il y a un partage de l'alpha sur ces deux critères de jugement principaux. Il y a une hiérarchie, comme je viens de le dire, sur les critères secondaires et il y a eu un ajustement du degré de signification lié aux analyses intermédiaires. Tout est propre de ce point de vue.

Ensuite, la première chose qu'on note, c'est que l'analyse est faite plus de deux ans après le dernier inclus. Par rapport à ce qu'on vient de dire, c'est qu'on s'attend à ce que tout le monde soit à jour. Il y a quelques censures en survie qui sont pour une fois détaillées dans le rapport du laboratoire. Pour répondre à Pierre, il y a environ 5 % de sujets vivants qui ont un suivi non actualisé à la date de point, ce qui semble relativement correct, et compatible avec la vraie vie. Le suivi médian est à 37 mois, ce qui vous donne aussi une indication sur l'information apportée par les courbes, notamment quand on regarde les médianes de survie rapportées dans les deux groupes, puisqu'on a la moitié de l'échantillon qui n'est plus suivi après 37 mois.

Le bénéfice, c'est un *HR* de 0,73, qui est exactement celui qui a été attendu. On peut féliciter le laboratoire. Sur la PFS, le *HR* attendu est de 0,65 et il est de 0,76 observé. Il y a beaucoup de censures précoces, comme il y a très peu de censures en survie, ce sont des censures additionnelles qui sont liées à la non-disponibilité d'exams de suivi, puisqu'ils censurent dans cette étude tous les sujets qui ont raté deux visites consécutivement, sans les détailler plus que cela.

Ici, j'ai remis le détail des deux courbes pour que vous voyiez qu'effectivement, on voit mieux apparaître les censures précoces sur la PFS, qui sont très nombreuses. Cela m'a étonnée qu'il y ait autant de visites manquées. Je ne sais pas si Serge veut commenter. Enfin, je ne pense pas raisonnable d'utiliser les différences de médiane comme mesures de la valeur ajoutée du traitement sur ces données qui ont un recul médian de 37 mois.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci, Sylvie. Il y avait une question d'abord de Julien.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Merci, deux questions probablement plutôt pour Serge. La première, c'est que je suis un peu surpris par le *design* de l'étude et la décision de réaliser la randomisation et l'introduction de l'immunothérapie après l'arrêt de la chimiothérapie, après la réduction du volume tumoral et la suppression des néo-antigènes. Cela me semble un peu contraire au dogme qui prévaut depuis tout de même pas mal d'années maintenant d'essayer d'introduire l'immunothérapie tumeur en place, néo-antigènes en place, histoire de déclencher le mieux possible la réaction immune. Du coup, as-tu une idée de pourquoi cela a été fait comme ça ?

Deuxièmement, allons-nous avoir dans les mois ou années qui viennent, une autre molécule qui va arriver avec un *design* incluant l'introduction de l'immunothérapie dès le diagnostic, au moment de la radio-chimiothérapie ?

Ma deuxième petite question qui va être rapide, c'est : peux-tu confirmer qu'actuellement, la pratique clinique, courante ou usuelle, n'inclut pas d'immunothérapie dans ces maladies localisées ?

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Pour la première question, c'est une stratégie industrielle, car le durvalumab dans la course aux anti-PD-L1 n'a pas été très performant dans le cancer du poumon par rapport au pembrolizumab, qui est le « champion toutes catégories » ou presque. Le seul effet positif qu'ils aient eu, c'était justement en consolidation après radio-chimiothérapie dans les cancers non à petites cellules. C'est comme ça qu'ils ont eu une valorisation et une acceptation. Ils sont dans un créneau « assez spécifique ».

Je suppose donc que l'industriel a dit : on va continuer à creuser ce chenal et se positionner comme ça. Sachant que là, on parle d'abord d'un cancer pour lequel, en deuxième ligne, quand l'immunothérapie a été testée, les résultats étaient extrêmement décevants, cela ne faisait rien. En plus, dans les cancers à petites cellules, le marquage tumoral PD-L1 est très souvent négatif jusqu'à 80 % des cas. Le marquage péritumoral n'est positif que dans peut-être 50 % des cas. C'est une cible un peu différente des non à petites cellules.

Deuxièmement, la positivité dans le cancer à petites cellules, du durvalumab dans les formes étendues, était un peu indépendante du PD-L1. C'est la première chose. La deuxième chose, c'est qu'on est dans une problématique où la masse tumorale est encore très importante. On est chez des gens qui, la plupart du temps, puisqu'il n'y a eu que 12 % de réponses complètes, gardent une masse tumorale extrêmement importante. Ce n'est pas comme si l'on avait fait l'exérèse chirurgicale et avec un *pool* antigénique qui d'ailleurs n'existe pas ou peu. C'est vraiment un raisonnement qui n'est pas celui des cancers non à petites cellules. Voilà ce que je peux répondre.

La deuxième question, je ne m'en rappelle plus.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Des molécules vont-elles arriver ? Mais, tu as un peu répondu qu'au final cela ne change pas grand-chose parce qu'il reste de la tumeur en place. L'immunothérapie est-elle actuellement utilisée ? Parce qu'on peut imaginer que comme il y a une AMM dans l'étendu, la différence entre l'étendu et localisé, on peut peut-être la considérer comme parfois un peu subjective. Certains pourraient, j'imagine, être tentés de dire : je commence par chimio-immunothérapie et je ferai de la radiothérapie de clôture. Je fantasme, je n'en sais rien.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je ne pense pas qu'on puisse changer comme ça de *timing*, puisqu'on s'est rendu compte dans cette variété que la radiothérapie concomitante avait un effet bien plus important que la radiothérapie séquentielle. C'est probablement dû à la cinétique tumorale extrêmement rapide. Je ne pense pas qu'il y ait une conceptualisation de modification de la séquence.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Actuellement, il n'y a pas d'immunothérapie utilisée dans le cancer du poumon à petites cellules localisé.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Sachant aussi que le cancer du poumon à petites cellules localisé est en général une surprise histologique qu'on exérèse. Par contre, ce n'est pas une surprise dans les cas dont on discute ici. On a fait le diagnostic sur une biopsie bronchique et quand on fait le PET scan, cela reste encore localisé au thorax.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Clara.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- C'est juste une petite remarque sur les censures. Comme ils ont appliqué la règle de censure de la FDA, il faut censurer un patient qui a raté deux scans au dernier scan connu. Le patient est censuré non progressif au dernier scan connu. Ce qui explique probablement le nombre de censures, c'est le fait qu'ils aient inclus juste pendant la période COVID. Cela a pu expliquer que les patients ne soient pas venus à l'hôpital pour passer des scans. Cela reste une hypothèse, mais cela peut expliquer.

Ma principale question est : quand on voit les amendements majeurs qui ont été faits, a-t-on les garanties nécessaires pour penser que ces amendements ont été faits en aveugle des résultats ?

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je peux juste répondre en ce qui concerne le bras bi-immunothérapie. L'amendement a été fait après qu'ils aient reçu les résultats dans les formes étendues.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- C'est rassurant, cela veut dire qu'on dispose de données externes et qu'effectivement, étant donné ces données, on peut supprimer un bras pour lequel on estime qu'il est peu probable d'avoir un bénéfice. C'est dans l'intérêt des patients.

Après sur le bras d'intérêt que l'on analyse maintenant, on doit tout de même avoir des éléments qui nous garantissent que ces amendements ont été faits en aveugle des résultats, pris en compte sur les recommandations d'un DSMB, etc. On doit être rassurés quand on a des amendements aussi majeurs sur le fait que cela respecte le principe de le faire en aveugle des résultats de l'essai.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Personnellement, cela ne me choque pas qu'on parte sur trois bras avec le bras A+B, et si on a un A+B qui ne marche pas dans une maladie très proche, qu'on se dise qu'on va l'arrêter.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ça ne me gêne pas si c'est prévu au départ. Ça s'appelle un schéma adaptatif. Ça s'appelle des schémas multi-bras, multi-étapes. Ça existe. Ce qui me frappe dans cette commission, c'est le nombre de protocoles avec des amendements en cours de route, *drivés* soi-disant par l'extérieur, mais sans qu'on soit toujours certains, ou rassurés comme vient de le dire Clara, que la décision a été prise en aveugle des données actuelles.

Surtout, pourquoi on n'appelle pas un chat un chat ? Ça devrait être des essais adaptatifs, c'est-à-dire la définition d'un essai adaptatif, c'est quand on modifie la conduite de l'essai en cours d'étude. Là, effectivement, c'est en regardant les données. Là, ils jouent sur le fait qu'on nous dit qu'on n'a pas regardé les données, mais comment s'en assurer ? C'est un point fondamental sur lequel on n'est pas assez exigeant pour le vérifier. Il y a des points, c'est sûrement aléatoire, mais quand on voit que l'hypothèse est exactement l'estimation sur les données, c'est sûrement une coïncidence.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Catherine.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- C'est peut-être une question hors sujet, pour Serge. J'ai entendu tout à l'heure qu'il parlait de radiothérapie préventive sur les éventuelles métastases qui ne sont pas encore apparues. Avec tous les problèmes cognitifs induits, je suis un peu surprise. Ce traitement complémentaire peut-il réduire les métastases cérébrales ? Y a-t-il des données là-dessus ou pas ? Merci.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- On parle ici d'un cancer de cinétique « quasi-hématologique ». On sait qu'il y a des micro-métastases cérébrales quasiment d'emblée dans le cancer du poumon à petites cellules. Depuis des décennies, ce n'est pas du tout spécifique à ces protocoles industriels, on discute de l'intérêt de la radiothérapie cérébrale prophylactique dans le cancer du poumon à petites cellules. Ce qui a été montré, c'est que cela diminue l'incidence des métastases cérébrales objectivées. Ce qui a également été démontré, c'est que cela entraîne un effet cognitif important que l'on cherche à limiter

maintenant en protégeant certaines zones cérébrales lors de la radiothérapie cérébrale prophylactique. Mais on n'a jamais montré que cela a une influence sur la survie, et le rapport qualité de vie-survie. Aujourd'hui, dans les standards thérapeutiques, c'est une option pour laquelle on est dans le statut d'équipoise. Je ne pense pas qu'on puisse dire si cela a un intérêt ou pas aujourd'hui. C'est un questionnement qui existe depuis dix ou vingt ans.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je reviens à la lecture des courbes. Serge a demandé si on pouvait mettre en place un certain nombre de critères. Clara nous avait dit la dernière fois que les censures étaient soit informatives, soit événements. Comment fait-on quand on voit le groupe AT au milieu de la courbe de mortalité pour faire la différence entre les deux et quantifier ces censures ? Pourrait-on leur demander de les différencier ? J'imagine qu'on ne peut pas changer l'échelle, sinon ça ferait une courbe qui prendrait trois mètres de large pour arriver à les compter. Mais comment fait le béotien pour regarder un peu et faire la différence entre l'informatif et l'événement ?

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Tu pourrais avoir des symboles différents qui mettent plus en avant les censures susceptibles d'être informatives, car elle n'est pas liée à la date de point.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Mais ils ne peuvent pas nous les donner ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils l'ont donnée. J'ai trouvé dans une annexe la distribution du nombre de sujets qui n'est pas à jour à la date du point. Je vous indique que c'est, je crois, 5 % dans un groupe et 4,9 % dans l'autre. Nous avons cette information sur la survie. Concernant les censures de la PFS, nous avons le nombre, mais nous savons aussi qu'ils sont censurés. Comme tu l'as dit, c'est lié à des visites manquantes, possiblement en raison du Covid, d'ailleurs, elles sont toutes très précoces.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Écoutez, nous allons passer au vote pour cet AP. Au niveau du bureau, nous étions favorables à cet accès précoce, mais les discussions ont peut-être modifié vos avis. On peut y aller, Stéphanie. Nous voterons d'abord globalement et nous y reviendrons s'il le faut.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants et vous avez voté à l'unanimité pour l'accès favorable à l'autorisation d'accès précoce.

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