



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 27 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 - OPDIVO / YERVOY (ipilimumab / nivolumab) - (CT AP-379)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va attaquer les dossiers et on va voir OPDIVO/YERVOY, qui vous est présenté par notre cheffe de projet, avec une contribution de l'association Patient réseau ensuite comme rapporteurs, Hugues et Sylvie.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Pour ce dossier, il s'agit d'une demande d'accès précoce pré-AMM pour l'association OPDIVO/YERVOY. Il s'agit d'une demande dans l'indication en association OPDIVO/YERVOY indiquée en première ligne dans le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal non résécable ou métastatique et présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN, dMMR, ou une instabilité microsatellitaire élevée, MSI. L'indication revendiquée par le laboratoire est celle du BR de l'ANSM.

Actuellement, pour ces cancers colorectaux métastatiques avec statut dMMR/MSI, le traitement de référence dans les recommandations françaises est le pembrolizumab, une autre immunothérapie anti-PD1, quelle que soit la latéralité du cancer.

Dans l'étude CheckMate 8HW, sur laquelle reposent les données, il s'agit d'une étude randomisée contrôlée en trois bras parallèles qui a été réalisée en ouvert. Le *design* de l'étude est un peu complexe, car l'étude a déjà subi de multiples amendements, dix au total, et a évolué au fil du temps, à la fois sur son design (passant d'une étude non comparative à comparative), son objectif principal, des amendements pour augmenter le nombre de patients en première ligne, les dates des *cut off*.

Au final, il s'agit d'une étude qui a un double objectif principal. D'abord comparer l'efficacité de l'association nivolumab plus ipilimumab par rapport au nivolumab en monothérapie, quelle que soit la ligne de traitement, sur le critère de jugement principal qui est la survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant. Il est représenté avec les groupes. Le deuxième objectif était de comparer l'efficacité de l'association nivolumab plus ipilimumab par rapport cette fois à la chimiothérapie, plus ou moins une thérapie ciblée en première ligne, également sur la survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant.

L'inclusion dans cette étude s'est effectuée en deux parties : une première partie incluant les patients, quelle que soit la ligne de traitement métastatique, première ligne ou non, et une deuxième partie d'inclusion avec des patients exclusivement en première ligne.

Les données disponibles sont celles d'un *cut off* du 12 octobre 2023 avec un suivi médian d'environ 30 mois. La population d'analyse est un sous-groupe de patients ayant reçu la première ligne et ayant un statut MSI/dMMR confirmé centralement, alors que la randomisation se faisait au niveau local. Au total, on avait 255 patients sur les 303 randomisés.

Cette étude avait deux critères de jugement principaux et sept critères de jugement secondaires hiérarchisés en fonction du bras comparateur, qui pouvait être la chimiothérapie ou nivolumab en monothérapie, et de la ligne de traitement, c'est-à-dire en première ligne ou quelle que soit la ligne de traitement.

Au *cut off* du 12 octobre 2023, on ne disposait que des résultats sur l'un des deux critères de jugement principaux, celui comparant l'association OPDIVO/YERVOY à la chimiothérapie en première ligne sur la survie sans progression, avec un *HR* de 0,21. Pour tous les autres critères de jugement, les résultats n'étaient soit pas disponibles, soit issus d'une extraction de données réalisée à un nouveau *cut off* fourni, datant d'août 2024. Ce *cut off* était permis par un nouvel amendement au protocole, mais sans rapport d'études cliniques. Ces données concernaient les patients quelle que soit la ligne de traitement, pas en première ligne exclusivement. Pour ces raisons, les résultats ne sont pas présentés. Le critère principal disponible au *cut off* du 12 octobre 2023 montre la supériorité sur la survie sans progression de l'association versus la chimiothérapie en première ligne avec le *HR* de 0,21.

Concernant la tolérance, elle était globalement moindre dans le groupe OPDIVO/YERVOY, mais avec des effets indésirables immunomédiés, non endocriniens et endocriniens dans le groupe avec l'association d'immunothérapie nivolumab plus ipilimumab. À noter également deux décès dans le groupe avec l'association : une pneumopathie et une myocardite. Dans le groupe chimiothérapie, une myocardite a été observée après le switch qui était possible et elle est considérée comme liée au traitement nivolumab par l'investigateur.

Il n'y a pas, pour le plan de développement, d'autres études attendues dans l'indication considérée. Les données disponibles sont celles qui vous ont été présentées. Celles attendues sont les données sur la survie globale, avec les critères de jugement secondaires hiérarchisés, et ce en première ligne versus le nivolumab, qui est également un critère de jugement secondaire hiérarchisé.

Au final, la supériorité de l'association a été démontrée sur la survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant par rapport à la chimiothérapie au choix de l'investigateur dans une étude qui a été réalisée en ouvert, qui a subi de nombreux amendements, y compris sur les critères de jugement principaux et le nombre de patients inclus en première ligne. La population d'analyse est issue d'un sous-groupe de patients en première ligne et avec le statut MSI/dMMR confirmé, qui peut induire un biais de confusion.

Concernant le *design* de l'étude, le comparateur n'est pas optimal puisque KEYTRUDA est actuellement le traitement de référence dans le cancer colorectal métastatique en première ligne, mais il peut être considéré comme acceptable. Si on considère la date d'inclusion des premiers patients dans CheckMate qui est d'août 2019 et l'AMM de KEYTRUDA de janvier 2021, la CT a pour habitude de considérer qu'il s'agit d'un développement concomitant.

Pour autant, pour l'accès précoce, KEYTRUDA est actuellement disponible et pris en charge, se pose la question de le considérer comme un traitement approprié pour les critères de l'accès précoce.

L'apport de YERVOY dans l'association par rapport à OPDIVO en monothérapie et en première ligne n'est pas connu formellement à ce jour. Il n'y a pas de données de survie globale. La qualité de vie est exploratoire et on a une toxicité moindre par rapport à la chimiothérapie, mais avec des effets indésirables immunomédiés.

Pour ce dossier ont été sollicités le docteur Hugues Blondon et le professeur Sylvie Chevret. Nous avons aussi une contribution d'association de patients.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci, qui présente l'association ?

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- C'est moi. Il s'agit d'une contribution de l'association Patients en réseau. Sur l'impact de la maladie, elle rappelle que c'est le troisième cancer le plus fréquent chez l'homme et chez la femme, avec un taux de survie à cinq ans au stade métastatique de 13 %.

Les symptômes ont un impact sur les patients assez cohérent en oncologie à ce stade, c'est-à-dire : fatigue physique et mentale, brouillard post-chimiothérapie, douleurs variées liées aux métastases et traitements, diminution des activités quotidiennes, impact professionnel et sexuel, stress psychologique, anxiété de l'évolution de la maladie. De manière concomitante, l'impact sur les proches et les aidants est aussi conséquent avec un stress élevé, un isolement social, un impact financier, surtout quand le conjoint doit arrêter de travailler. Il y a aussi un besoin exprimé de dispositifs d'aide avec un manque de soutien.

Concernant les traitements disponibles et KEYTRUDA, l'association indique qu'il y a une efficacité insuffisante et que la monothérapie par pembrolizumab ne suffit pas à guérir les patients, avec un taux de survie à trois ans encore insuffisant : 40 % des patients décèdent avec le pembrolizumab.

Concernant OPDIVO, les résultats et les témoignages des patients sont vraiment enthousiastes dans cette contribution où le médicament est qualifié de révolutionnaire, avec une vie presque normale, une guérison totale. Il est indiqué que la survie sans progression est supérieure avec le pembrolizumab et qu'il y a une efficacité sur tous les sous-groupes, y compris ceux avec une mutation KRAS, NRAS ou métastase.

En termes de tolérance, il est également indiqué qu'un peu plus de deux tiers des patients ne ressentent aucun effet secondaire significatif avec une qualité de vie qui est bonne, voire très bonne, et avec des effets secondaires rares et légers : fatigues, diarrhées et neuropathies.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Bonjour à tous. Il s'agit d'une demande d'accès précoce pré-AMM. La cheffe de projet vous a exposé l'essentiel des données. Je vais essayer de revoir un par un les critères de l'accès précoce en essayant d'analyser ces données.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Hugues, je t'interromps deux secondes pour les nouveaux, pour leur expliquer un peu comment on va voter. Je le dis en amont de ce que tu viens de dire. Hugues va vous présenter les différents critères de l'accès précoce, mais quand on vote, c'est pour ou contre l'accès précoce. Selon le dossier, si le vote global est contre l'accès précoce, à

ce moment-là, on revote et on revote chacun des points sur lesquels Hugues va s'attarder. Je vous le précise pour les modalités du vote, mais je vous le redirai tout à l'heure. C'est important en amont de la présentation de Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Comme d'habitude, le premier critère paraît tout à fait rempli puisque le cancer du côlon métastatique est un cancer grave, comme cela a été rappelé par les associations de patients, avec une issue constamment fatale, ou quasiment, quand il n'y a pas d'intervention chirurgicale possible derrière, et une espérance de vie qui a augmenté avec les traitements modernes, mais qui est actuellement autour de deux ans. C'est donc une maladie grave.

Pour le sous-groupe des patients qui présentent des anomalies de réparation des mésappariements de l'ADN, les patients qui sont concernés spécifiquement par cette indication et qui représentent à peu près 5 % des cancers métastatiques, rappelons que c'est une petite partie de l'ensemble des cancers du côlon, ces patients ont un pronostic qui est similaire à ceux des cancers qui ne présentent pas ces anomalies de mésappariement. C'est une maladie incontestablement grave.

Le deuxième item concerne l'existence ou non d'un traitement approprié. Là, comme cela a été dit, il semble qu'il y ait un traitement approprié depuis 2021. Ce qu'il faut savoir, c'est que le développement de l'immunothérapie dans les cancers colorectaux a été très décevant puisque les différents essais n'ont pas montré d'efficacité ou d'action significative dans l'immense majorité des cancers du côlon. Font exception les cancers dits MSI qui présentent des anomalies de réparation de l'ADN, soit de façon congénitale, soit de façon acquise. Ce sont soit les cancers qui surviennent chez les patients qui ont ce qu'on appelle des syndromes de Lynch, soit qui surviennent sporadiquement.

Ces cancers ont montré une remarquable sensibilité aux immunothérapies, au contraire des autres. C'est probablement du fait des nombreuses anomalies de l'ADN non réparées, il y a énormément de néo-antigènes qui sont synthétisés par ces tumeurs et qui facilitent l'action de l'immunothérapie.

Dans le cadre de ces cancers, une étude KEYNOTE-177, il y a quelques années, a démontré un bénéfice très clair de l'immunothérapie seule sans chimiothérapie associée, donc un bénéfice important de l'immunothérapie versus la chimiothérapie qui restait le traitement standard à cette époque, sur la survie sans progression.

Depuis 2021, le KEYTRUDA a eu une indication et est recommandé par les sociétés savantes, et disponible, remboursé pour ces cancers. Ce médicament n'a pas montré dans l'analyse finale de l'étude de bénéfices en survie globale, mais cela est probablement lié au fait que les patients du groupe placebo initial ont fini par recevoir le traitement concerné, ce qui rend toujours difficile de mettre en évidence secondairement un bénéfice en survie globale.

Le traitement dont on parle aujourd'hui est une association de deux immunothérapies, un anti-PD-L1 et un anti-CTLA-4, qui revendiquent un accès précoce dans la même population de patients sur une étude où il y a une comparaison, comme pour le KEYTRUDA, à la chimiothérapie standard, mais où il n'y a pas eu de comparaison au KEYTRUDA. Effectivement,

le développement a été initialement concomitant, ce qui peut expliquer des choses, néanmoins, il existe actuellement un traitement approprié. Sur les données préliminaires que l'on a, il n'y a pas, à mon sens, d'éléments qui peuvent permettre de penser qu'il y ait une supériorité ni démontrée, ni même attendue de cette association par rapport au traitement approprié de référence actuel.

Par ailleurs, on peut même ajouter que la bithérapie avec des anti-CTLA-4 a tout de même potentiellement une toxicité, notamment immunologique, supérieure à une monothérapie comme le KEYTRUDA. Je ne vois pas de possibilité de dire qu'il n'y a pas de traitement approprié actuellement.

Ensuite, l'association OPDIVO/YERVOY constitue-t-elle un traitement innovant ? Là encore, comme je viens de le dire, et sans analyser en détail l'étude, puisqu'on la reverra avec tous les points qui ont été signalés par la cheffe de projet lorsqu'on verra le droit commun. Sans vouloir détailler l'étude, du fait qu'il y ait un traitement approprié, on ne peut pas revendiquer de caractère innovant pour ce traitement.

Concernant le quatrième critère : le traitement peut-il être différé ? Je pense que le traitement peut être différé, puisque les patients actuellement peuvent et doivent être traités en première intention par le KEYTRUDA.

Pour conclure, vous l'avez bien compris, mon avis est plutôt défavorable à l'accès précoce, essentiellement parce qu'il y a déjà un traitement de référence. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci à toi, Hugues. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur les amendements multiples de ce protocole qui ont concerné soit la question scientifique, avec notamment la population cible et son comparateur. C'est un schéma avec un, puis deux, puis trois bras, mais ce sont des amendements avant le début des inclusions. Alors que d'autres amendements ont été effectués après les inclusions, notamment pour modifier les hypothèses attendues sur la taille de l'effet, sur l'ajout du critère de jugement principal sur les 1L-IPi nivolumab versus le chimio. Ils ont aussi modifié la taille de l'effet en faisant des hypothèses de survie exponentielle constante par morceau sur des périodes de trois mois. Tout cela est un peu complexe, et a conduit aux résultats que l'on vient de voir.

Il y avait aussi de nombreux critères secondaires qui ont été hiérarchisés de manière un peu particulière. Ce qui m'a frappée, c'est que les 1L ne sont pas toujours en haut de la pyramide, puisque vous voyez que sur le taux de réponse ou sur la survie, c'est la population totale qui devient privilégiée dans la hiérarchie, mais pour l'instant, on n'a pas les résultats.

Le contrôle des risques d'erreur est pris en compte par un schéma séquentiel un peu complexe. Je ne suis pas sûre qu'avec ces flèches et ces redistributions d'alpha qui sont diverses, on va pouvoir vraiment savoir à quel niveau de risque chaque comparaison sera effectuée. Pour l'instant, on est en haut de l'arbre, donc c'est assez simple.

On a les résultats de la première analyse intermédiaire qui a été planifiée après 106 événements sur les 1L. On en a 100, ce qui représente 80 % des 125 événements attendus globalement sur le contrôle de la puissance qui avait été planifié. On a déjà parlé du fait que l'analyse concerne un sous-groupe qui est post-hoc dont la randomisation n'a pas assuré la répartition équilibrée entre les bras. On doit supposer qu'il n'y a pas eu d'introduction d'un biais de confusion et que les groupes de traitement au sein de ces dMMR confirmés centralement étaient équilibrés. C'est dommage que nous n'en ayons pas eu une évaluation par la comparaison des malades des deux groupes à l'inclusion.

Enfin, si on regarde les résultats, le contrôle du risque alpha, comme je vous l'ai dit, par la méthode de O'Brien et Fleming et approchée par Lan-DeMets, a été effectué, ce qui fait qu'on a un intervalle de confiance à 97,9 %, mais uniquement sur les 255 du sous-groupe confirmé de façon centralisée.

On peut tout de même noter que sur les 303 qui ont été évalués localement, le *HR* gagne 10 points, ce qui n'est pas rien, il passe de 0,21 à 0,32. En revanche, on n'a pas l'intervalle de confiance avec le même niveau de risque, puisqu'il a un recouvrement de 95 %, donc il est trop étroit par rapport à ce qu'on aimerait.

On nous donne aussi une estimation de l'effet sur les deux premiers mois, comme vous le voyez, comme c'est habituel avec ces traitements, l'effet est cette fois-ci très légèrement différé.

J'ai été surprise par l'importance des événements dits endocriniens. Je ne sais pas si Hugues veut revenir dessus. J'ai terminé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Sylvie, tu n'as pas trop discuté du critère de jugement principal, si ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est la PFS sur les réels Je dis juste que ce qui m'a gênée, c'est le fait que c'est survenu en cours d'essai et que la population, comme l'a dit la cheffe de projet, est sélectionnée sur une évaluation centralisée, ce qui revient à dire qu'on a un sous-groupe d'un sous-groupe. On a le sous-groupe des 1L et en plus, on a un sous-groupe évalué centralement.

Ce que j'ai oublié de dire, c'est que la randomisation sur les trois bras est déséquilibrée. Du fait de cet ajout de ce troisième bras et de cette question complémentaire sur les 1L qui est survenue en cours d'essai. Au début, on avait une randomisation équilibrée, 2 :2 à 1, puis c'est devenu 2 :2 :1 avec le bras chimio qui est moins nombreux.

C'est vrai que c'est un protocole complexe qui a été amendé de multiples fois. Je crois que l'on l'a dit tous suffisamment. Je ne veux pas en rajouter non plus.

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

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je vais peut-être répondre à Sylvie qui m'a questionné.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, vas-y.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Très rapidement, les effets secondaires immunologiques et notamment endocriniens sont des effets secondaires habituels des immunothérapies. Il faut souligner, comme on l'a dit, que cette association est une association de deux immunothérapies, dont un anti-CTLA-4, et qu'il est a priori plus porteur de ce type d'effets secondaires qu'une mono-immunothérapie par un anti-PD-L1 ou PD1.

C'est une étude à trois bras, avec une comparaison entre la bi-immunothérapie et la mono-immunothérapie par OPDIVO, et dont on ne dispose pas des résultats. Mais on peut penser que l'association augmente le risque d'évènements indésirables médiés immunologiquement, sans qu'on ait de certitude sur un gain en termes d'efficacité.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais te demander, que penses-tu de la discordance qu'il peut y avoir entre l'évaluation locale et centralisée qui me semble importante, notamment en pratique clinique ? Comment expliques-tu cette discordance qui a conduit à prendre 50 malades sur trois centres ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce sont des choses que l'on voit souvent dans les essais, cette discordance entre l'évaluation centrale et l'évaluation locale. Je n'ai pas de commentaires. Comme je l'ai dit également, il y a effectivement beaucoup de points discutables dans cet essai, mais le point essentiel pour l'accès précoce, c'est le fait qu'à mon sens, de façon incontestable, il existe un traitement approprié. Après, toutes les discussions et tous les points qui ont été pointés, on les reverra, parce que ce dossier va revenir en droit commun. On les reverra à ce moment-là et on pourra les approfondir. Mais pour l'accès précoce, le point essentiel, c'est que la discussion peut s'arrêter au fait qu'à mon sens, il y a clairement un traitement approprié.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Clara.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- J'ai une toute petite question. Je suis juste étonnée de l'allure de la courbe de Kaplan-Meier. En PFS, on a l'habitude qu'il y ait de grosses marches d'escalier qui dépendent du rythme auquel sont faites les imageries. Là, on ne les retrouve pas du tout. Il n'y avait pas de standardisation des imageries ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Hugues, tu as la réponse ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Non.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Après, ça ne change pas grand-chose, mais c'est vrai que j'étais étonnée de l'allure de la courbe.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je n'ai plus en tête le protocole exact de surveillance.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y avait des imageries qui étaient prévues, des scanners dans le suivi. D'ailleurs, ils ont même censuré les malades pour qui il manquait deux scanners. Je pense que c'est parce qu'ils ont utilisé les dates réelles d'évènements et que parfois...

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Mais les dates réelles d'évènements dépendent de ton imagerie, justement.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est parce qu'habituellement, les imageries sont plus éloignées les unes des autres. Si tu en as fait tous les six mois ou tous les ans, tu as plus de chances d'avoir des marques qui se retrouvent toutes au même endroit. Je pense aussi que c'est un essai en ouvert, il y a tout de même pas mal de malades, ça se voit dès l'inclusion, mais il y a aussi un biais de sélection, qui ont refusé le traitement dès qu'ils ont su dans quel bras ils étaient. Il y a plus de sorties d'études immédiates dans le bras chimio que dans les bras immunothérapie.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Par rapport aux règles de censure, justement, quand tu censures précocement parce qu'il y a deux scans manqués, c'est quelque chose qui est plutôt susceptible d'apporter un biais en faveur du traitement à l'étude ? Notamment parce que là, en gros, on peut se dire que les patients ne sont pas venus parce qu'ils ont une toxicité importante. On a les pourcentages de censure liés à ces rendez-vous manqués ou pas ? Ou comme d'habitude, ils ne nous en parlent pas ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, on a les censures. On sait ça. Généralement, il y en a peu qui ont été censurés parce qu'ils recevaient un autre traitement. C'est une dizaine dans chaque bras, je l'ai sous les yeux. La plupart, ce sont des censures, alors que les malades sont toujours suivis et traités. Je ne pense pas que cela ait pu jouer. Il y en a trop peu qui ont eu des évaluations manquées dans ce protocole.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci, Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci à nos experts. Je vais essayer de me restreindre sur mes questions pour laisser la parole à tous. Je vais me limiter à deux questions. La première est pour Sylvie, mais peut-être aussi pour Hugues. Dans ton rapport, Sylvie, tu indiques qu'une étude observationnelle a justifié des modifications du plan d'analyse statistique. Cela se justifie-t-il complètement ou parfois, tu te demandes pourquoi ces modifications ont été faites ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- La seule chose que je note, c'est que le laboratoire le précise. Parfois, ce n'est pas clair. Après, c'est invérifiable. Il dit qu'effectivement, il y a eu une publication d'un autre essai KEYNOTE-177, qui a des données en plus d'une étude de cohorte chez les premières lignes du nivolumab plus ipilimumab, qui ont conduit à se focaliser sur cette association et sur cette sous-population.

Maintenant, ce que j'ai remarqué, c'est qu'il y avait 508 malades qui étaient inclus au total au moment de cet amendement. C'est invérifiable de savoir si la moindre analyse a pu être faite sur ces 508 malades, parce qu'il y avait des premières lignes dedans. Il y avait déjà l'association. Le problème, c'est que c'est invérifiable. Effectivement, il y a des données externes. En plus, ont-ils jeté un coup d'œil aux données de leur essai ? Je n'en sais rien. Je peux juste constater que c'est un amendement qui a eu lieu en cours d'inclusion, alors que d'ores et déjà, il y avait 508 inclus dans l'étude, c'est tout. Le reste, ce sont juste des supputations gratuites.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Peut-être qu'un jour, nos agences de régulation devraient demander un engagement formel et réglementaire sur ce point.

Ma deuxième question portait l'*estimand*, le paradigme de mesure, l'endroit où l'on va mesurer. Vous avez bien insisté sur le fait qu'il était difficile de pouvoir attribuer les variants qui ont été identifiés et qui justifiaient l'inclusion, et que l'utilisation en pratique clinique quotidienne allait pouvoir être différente comparativement à ce qui avait été mesuré en mesure centralisée.

Ma question est la suivante : finalement, la bonne mesure ne devra-t-elle pas être faite avec l'évaluation locale, puisqu'en pratique, je pense que c'est ce qui va être fait si un jour le médicament obtient l'AMM ou s'il va obtenir l'accès précoce ? Je ne sais pas si j'étais clair sur ma demande, puisque la mesure d'effet est faite sur la population avec mesure centralisée... On est d'accord que ce ne sera jamais fait en pratique clinique quotidienne. Ça va donc être des mesures qui vont être locales. Ne devrait-on pas mesurer les effets du traitement avec la mesure locale ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Si, c'est pour cela que j'ai donné l'estimation de l'effet, qui n'est pas à 0,21, mais à 0,32, puisque je considère effectivement que sur un plan de stratégie de *policy treatment strategy*, d'abord, je préfère l'estimation en intention de traiter. En plus, effectivement, c'est la population qui me semble pragmatique et qui correspond. C'est pour cela que j'avais posé la question à Hugues. Je ne pense pas qu'en pratique courante, vous alliez demander une confirmation de cette mesure ailleurs.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Si, dans la mesure où les recommandations préconisent avant de faire une immunothérapie d'avoir une confirmation du caractère déficient des systèmes de réparation de l'ADN. Cette recherche se fait en immunohistochimie, maintenant de façon totalement routinière, en anapath, mais avec potentiellement des difficultés de lecture ou une certaine subjectivité d'interprétation. La seconde méthode pour confirmer cette déficience, c'est la recherche de ce qu'on appelle des instabilités micro-satellitaires qui se fait par une méthode non immunohistochimique. En règle générale, ce sont les bonnes recommandations, on attend d'avoir ces deux résultats pour pouvoir faire des immunothérapies dans cette indication.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais tu es d'accord que dans cet essai, les 303 malades n'ont pas attendu d'avoir confirmation pour être traités ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Apparemment, oui.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est contraire à ce qui est fait en France actuellement ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Probablement. On avait tiqué sur le fait qu'il y a 15 % de patients pour lesquels il n'y a pas eu de confirmation de la déficience. Effectivement, c'est élevé. Probablement, il n'y a pas eu toute la prudence nécessaire dans l'inclusion des patients.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Donc l'*estimand* est bien sur les 255 patients, mais il y aura un biais de sélection ou de confusion selon l'appel résiduel dans l'analyse finale, en conclusion. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Une question rapide : c'est fait systématiquement chez tous les patients, la recherche de la stabilité ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, maintenant, oui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Merci. Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- C'est une question un peu générale. Nous sommes très attachés à la survie globale. Or, comme Hugues l'a mentionné précédemment, le fait que dans la phase d'extension, le bras contrôle ait obtenu le traitement à l'essai, nous n'aurons jamais la réponse sur la survie globale. Ma question s'adresse plutôt de manière générale aux méthodologistes. Est-il légitime de se contenter de la survie sans progression pour pouvoir affirmer que les patients traités par la chimiothérapie peuvent bénéficier du traitement à l'essai, et donc de ne plus jamais avoir la réponse sur la survie globale ? C'est pourtant le critère qui nous intéresserait le plus.

Ce n'est pas la première fois que nous observons cela. À chaque fois, on nous dit que c'est en ouvert, c'est normal, tous les patients ont reçu le traitement, donc on va avoir du mal à dégager la survie globale. Que faut-il en penser sur le plan méthodologique, et peut-il y avoir des propositions pour obtenir une réponse à cette question ? Merci beaucoup.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- De toute façon, c'est le sixième critère de jugement secondaire qui concerne la comparaison de la survie nivolumab-ipilimumab versus chimio chez les 1L. Je pense donc qu'on va l'avoir, je ne sais pas ce qu'en pensent les autres. Quand bien même le bras chimio va recevoir secondairement une immunothérapie, ce qui intéresse les médecins, c'est la stratégie de traitement, ici en première ligne. C'est-à-dire doivent-ils commencer par leur donner cette association ou leur donne simplement au moment de la progression ? Pour moi, c'est une question intéressante pour les médecins, pour la stratégie de traitement, de savoir s'il y a une perte de chance à attendre la progression pour leur donner ce traitement. Même si là, on voit déjà que le fait de donner la double immunothérapie retarde manifestement de façon importante la survenue d'une progression. J'ai oublié de le dire, mais la plupart des événements sont des progressions et non pas des décès sans progression.

Je ne sais pas si cela répond à ta question, Albert.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai peut-être une réponse un peu différente, mais il y a des façons d'estimer a posteriori l'efficacité de ces traitements, même si les essais pivotaux sont effectivement obérés par le *switch*. Ce sont tout de même des modifications d'histoires naturelles et notamment l'existence de *long-term survivors*, qu'on voit en pratique courante, qu'on peut voir dans les études observationnelles. C'est la première chose.

Il y a aussi des arguments externes, pas forcément dans cette ligne, mais avec ce traitement dans cette population très particulière de cancer du côlon, on peut obtenir des réponses complètes, tumorales, prolongées. C'est tout à fait documenté et publié. Ce sont des éléments qui plaident pour l'efficacité tout à fait incontestable de l'immunothérapie, dans ce sous-groupe particulier de cancer colorectal.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je n'ai pas vu, Hugues : combien de patients sont encore sous chimiothérapie ? Ou ont-ils tous, suite aux résultats de cette analyse, basculé sur une immunothérapie ? De toute façon, il était prévu que les malades sous chimiothérapie qui progressaient reçoivent autre chose. Vu la courbe de progression de la première analyse intermédiaire qui montre bien que pratiquement tout le monde a progressé, j'ai l'impression qu'il n'y a plus personne sous chimiothérapie. Le problème éthique du fait que les malades continuent la chimiothérapie n'existe plus, puisqu'on n'en a pas parlé, si ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je crois que je n'ai pas complètement compris ta question.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce que je me demandais, c'est que si tous les malades progressaient, il était prévu, selon le protocole, qu'ils reçoivent après ce que le médecin voulait ? Il n'y avait pas de recommandation particulière ? Vu le nombre de malades qui ont progressé, vu la probabilité de survie sans progression dans le bras chimiothérapie, et que ce sont des courbes qui datent d'octobre 2023, on est un an plus tard, je pense qu'il n'y a plus personne qui reçoit de la chimio actuellement.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Probablement oui.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je pensais au problème éthique si dans ces essais, il n'y avait pas de règle claire sur le fait que s'il y a une démonstration évidente comme ici sur l'un des bras, on prenne la décision d'arrêter le traitement contrôle pour les malades de l'essai, indépendamment du fait que cela va impacter la survie, ce qui, personnellement, ne m'ennuie pas du tout, vous l'avez compris.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Cela répond parfaitement à ma question, Sylvie, merci. Mais crois-tu que, d'une manière générale, c'est toujours le cas ? C'est-à-dire que, finalement, c'est tout à fait légitime de mettre le traitement à l'essai chez tout le monde à partir du moment où, dans le bras de contrôle, il n'y a plus personne, enfin, ils ne peuvent pas continuer le traitement ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, mais c'est éthique. Dans tous les essais thérapeutiques randomisés, il faut le rappeler. D'abord on n'a pas de certitude sur l'efficacité d'un bras par rapport à l'autre, il ne faut pas l'oublier. C'est la clause, ce qu'on appelle l'*equipoise* en anglais, la clause d'équivalence. Si au cours d'une analyse intermédiaire, et cela sert aussi à cela, il est vérifié qu'on n'a pas un effet supérieur à celui qui était attendu, puisqu'avant le nombre d'événements requis, on trouve une différence, c'est éthiquement discutable de ne pas prendre de décision de changement de traitement pour ces malades, c'est clair.

Dans tout protocole, il est prévu que les malades, au moment de la progression, soient traités différemment. Bien sûr, selon les protocoles, c'est plus ou moins dicté, mais là, c'est un problème éthique. Ça montre qu'effectivement, on ne fait pas n'importe quoi dans un essai randomisé, que la préoccupation centrale, c'est bien sûr le bénéfice du patient, mais il n'est pas question de l'exposer à tort à un traitement qu'on sait être inférieur à l'autre.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Dans ce cas particulier, il y a aussi eu un argument externe : la publication, après le début de cette étude, de l'étude pivotale KEYNOTE-177. Celle-ci a démontré le bénéfice incontestable, en survie sans progression, de l'immunothérapie avec la molécule concurrente dans ce cas de figure.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On peut s'interroger à ce moment-là pourquoi ils ont gardé comme comparateur privilégié la chimiothérapie chez ces malades ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est le point de la discussion, c'est exactement le point de notre discussion de l'accès précoce.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a deux choses à considérer. D'une part, le fait que tu dises qu'aujourd'hui, le comparateur pertinent n'est pas celui qui était planifié lors de la l'étude. D'autre part, le fait que pour les patients inclus dans cet essai, il n'y a pas eu de décision d'arrêt pur et simple, et surtout qu'on n'ait pas privilégié comme critère principal l'association nivolumab plus ipilimumab versus chimiothérapie. Cela constitue un argument en faveur du choix du nivolumab comme bras de référence, n'est-ce pas ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Là, il y a un vrai point éthique, c'est vrai.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Scientifique, même, à la fois éthique et scientifique.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Après, c'est pour l'évaluation, mais c'est clair qu'à partir du moment où l'essai KEYNOTE-177 a été publié, il devenait interrogeable de maintenir des patients sous chimiothérapie seule. Oui, je suis d'accord.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Plutôt que simplement dire je vais amender le protocole et je vais faire en sorte que la question principale sur ces malades, ce soit versus chimiothérapie. Certes, ça mettait en avant le fait que la double association était devenue intéressante, mais ça mettait aussi en avant le fait que le bras comparateur n'était peut-être pas le meilleur.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, Audrey.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- J'ai une première question d'ordre général. Je comprends que le traitement de référence est devenu l'immunothérapie en monothérapie, vraisemblablement au cours de cet essai. C'étaient finalement, sans doute, des essais qui se ressemblaient un peu et qui ont eu des périodes de chevauchement.

Ma première question générale est : le pembrolizumab a eu un avis favorable en 2021. Quand on est dans une situation comme ça, où il y a deux essais assez proches qui évaluent des médicaments assez proches, l'esprit est-il de se dire qu'une fois qu'il y en a un qui est validé,

on n'est plus dans une situation où il n'y a pas de traitement de référence ? Ou l'esprit est-il plutôt de se dire que s'il y a un essai qui sort juste avant l'autre, on évalue le même genre de données dans les deux cas et c'est censé nous amener à prendre le même genre de décision ?

M. BEAUFILS, pour la HAS (à confirmer).- C'est une question pertinente et intéressante. On a deux doctrines en fonction du cas : si on voit un produit dans le droit commun ou dans l'accès précoce. L'approche dans l'accès précoce consiste plutôt à se dire : les produits ne pouvaient pas se comparer. Aujourd'hui, la question qui se pose est : faut-il prendre cette association en accès dérogatoire en fonction du fait qu'il existe ou pas un traitement qui est approprié sur le sol français ? La situation n'est pas tellement de se dire : auraient-ils dû ou pu se comparer ? La question est de se dire : faut-il prendre ce nouveau médicament ? Le besoin est-il actuellement couvert ou pas couvert pour ces patients ?

Si on avait été dans le droit commun, c'est une autre doctrine. Dans ce cas, on se demande si les médicaments auraient pu se comparer, sachant que les essais ont été faits en même temps. C'est une approche un peu différente. On ne reprocherait pas au laboratoire, dans le droit commun, de ne pas avoir pu se comparer si les essais sont faits en même temps. Dans l'accès précoce, c'est une doctrine qui est différente.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est tellement une question de temporalité que les dossiers de l'accès précoce passent en CT, puis au collège. Si, entre les deux, c'est-à-dire à quelques jours d'intervalle, un comparateur devient disponible et remboursé, on peut modifier l'avis entre la CT et le collège.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- La question qui se pose est : une double immunothérapie apporte-t-elle quelque chose par rapport au traitement actuel, qui est une simple immunothérapie ? Ce ne sont pas ces résultats qui sont présentés, puisque ce que l'on nous montre, c'est par rapport à la chimiothérapie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est exactement ça. Merci. On va voter un premier tour pour ou contre l'accès précoce. Si l'avis est défavorable, on refera un tour avec un vote sur chacun des quatre critères. Il y a cinq critères dans l'accès précoce, mais le premier, évidemment, on ne le vote pas, parce que c'est le critère du rapport bénéfices/risques qui est décidé en amont par l'ANSM.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants, vous avez voté contre l'autorisation de l'accès précoce.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On revient sur les quatre critères qui sont affichés.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants et à l'unanimité, vous avez voté : concernant la maladie invalidante : 22 pour, deuxième critère : 22 contre, troisième critère : 22 contre, quatrième critère : 22 contre. C'est donc un refus de l'accès précoce.

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'exactitude des termes suivants :

les réels, 8