



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 novembre 2024

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

Examen - Extension d'indication - KEYTRUDA 25 mg/mL (cancer bronchique non à petites cellules résécable à haut risque de récurrence) (CT-20904)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à KEYTRUDA. On fait rentrer Serge. Pour les nouveaux, Serge Kouzan était le pneumologue de la commission précédente et c'est lui qui avait déjà vu le dossier de KEYTRUDA dans le cadre de l'accès précoce ?

(Serge Kouzan rejoint la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Serge, bonjour. Merci de te joindre à nous pour le dossier KEYTRUDA qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous aurons la contribution de l'association Patient en Réseau, puis ton intervention, puis celle de Sylvie Chevret.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci. Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de KEYTRUDA, le pembrolizumab, dans l'indication en association à une chimiothérapie à base de sels de platine en traitement néoadjuvant, puis poursuivie en monothérapie en traitement adjuvant dans le traitement des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, à haut risque de récurrence.

Comme cela a été mentionné, il y a eu un refus d'accès précoce au mois de mars. Le refus était motivé par l'existence de traitements appropriés, la mise en œuvre du traitement qui pouvait être différée, et ce produit n'a pas été considéré comme innovant dans cette indication.

Un petit rappel concernant les immunothérapies en traitement néoadjuvant et adjuvant du cancer bronchique non à petites cellules. En traitement adjuvant, on peut utiliser l'OPDIVO qui a eu un SMR important, une ASMR IV en octobre de l'année dernière. Il y avait une démonstration sur la RRC et la survie sans événement. En traitement adjuvant, l'atezolizumab a eu un SMR insuffisant dans le cancer bronchique PD-L1. Le pembrolizumab a aussi cette indication en traitement adjuvant, mais c'est une indication qui n'a pas été évaluée par la commission. Le laboratoire n'a pas déposé de dossier dans cette indication.

En traitement adjuvant, la commission a déjà évalué différentes immunothérapies. À chaque fois, il y a eu un refus d'accès précoce. Pour IMFINZI, le durvalumab, et le nivolumab, il y a eu un B/R négatif de la part de l'ANSM et pour KEYTRUDA, que nous voyons aujourd'hui, je vous l'ai déjà dit, il y a eu un avis défavorable du Collège de la HAS.

Le laboratoire, pour sa demande d'extension d'indication en périopératoire de ce cancer bronchique, a déposé les résultats de l'étude KEYNOTE-671. Il s'agit d'une étude de phase III, de supériorité, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, qui a comparé le pembrolizumab chez à peu près 400 patients à une chimiothérapie néoadjuvante à base de platine. C'était poursuivi après la chirurgie en immunothérapie pendant un maximum de 13 cycles et il y avait à peu près autant de patients dans le groupe placebo.

Sur ces deux co-critères de jugement principaux, il y a une démonstration statistiquement significative de la survie globale avec un *HR* sur la survie globale de 0,72 et le *hazard ratio* sur la survie sans évènement est de 0,58 sur des données d'analyse intermédiaire. Sylvie y reviendra.

Deux critères de jugement secondaires avec une gestion du risque alpha peuvent être pris en compte et qui montraient une différence significative du pembrolizumab par rapport au placebo sur la réponse pathologique majeure et la réponse pathologique complète.

On n'a pas de données de qualité de vie suffisamment robustes et on a uniquement des données exploratoires.

En termes de tolérance, je pense que Serge et Sylvie reviendront dessus, on a une tolérance diminuée avec des effets indésirables, notamment de grade 5 qui sont liés au traitement, avec un pourcentage important et des effets indésirables qui conduisent à l'arrêt du traitement chez à peu près un quart des patients.

On peut passer la parole pour la contribution des patients.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT. - C'est Patients en Réseau, une association non agréée. Au niveau de l'épidémiologie, 65 % des patients atteints de cancer du poumon sont diagnostiqués au stade métastatique et les patients opérables de stade II et III représentent 20 à 30 % des patients. La survie est modeste avec un taux de récurrence ou de décès de 62 % sur les stades II, c'est agressif, et 76 % pour les stades III. Le pronostic est péjoratif puisque 21 % à 56 % des patients décèdent dans les deux ans suivant le diagnostic.

L'impact de la maladie sur les patients est dramatique, car l'annonce du cancer équivaut à une condamnation à mort et peu de lignes de traitement actuellement disponibles et satisfaisantes. Cela met les patients dans un état psychologique catastrophique avec une angoisse majeure, ils appellent cela l'épée de Damoclès, qui se répercute sur les aidants évidemment, surtout si la personne malade est support de la famille.

Je ne vais pas reprendre les schémas thérapeutiques puisqu'ils ont été présentés.

Concernant le statut réglementaire de ces analogues, sur l'OPDIVO, il note le refus d'accès précoce, sur le TECENTRIQ également. C'est une contribution qui regrette le nonaccès pour les patients à ces traitements.

Concernant les médicaments utilisés, ils n'ont que les données qui viennent de nous être présentées du laboratoire.

En conclusion, ils demandent un accès à plus de médicaments. Le pembrolizumab en néoadjuvant et adjuvant après opération offre de nouvelles options. Il parle aussi du dépistage qui va être généralisé sur le cancer du poumon et qui va donner des stades précoces dépistés. Avoir des traitements adjuvants et pouvoir guérir ce cancer du poumon reste un objectif pour les patients.

Je vous remercie.

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

M. KOUZAN.- Bonjour tout le monde. Je vais d'abord vous présenter un peu le cadre conceptuel du dossier dont on discute. Il s'agit des patients qui sont opérés. Ceci ne concerne qu'une très petite minorité de cas dans la mesure où la plupart des gens sont diagnostiqués déjà au stade métastatique et qu'une autre partie de patients ne peuvent être opérés, soit parce qu'ils sont trop fragiles, soit parce que l'ampleur de l'exérèse menacerait le pronostic vital.

Parmi ceux qui ont été opérés et pour lesquels il y a eu une exérèse carcinome jugée cliniquement satisfaisante, la moitié va récidiver dans les cinq ans à cause d'une persistance de cellules tumorales. Cette fréquence de récurrence a un gradient selon le stade. Cela va de 45 % au stade IB à 76 % au stade IIIA. Le corollaire de cela est qu'il y a tout de même entre un tiers et la moitié des patients qui sont guéris par le seul geste chirurgical. C'est important à considérer pour la discussion qui va venir.

Pour gérer le problème de la persistance microscopique de cellules tumorales, la chimiothérapie a été validée il y a une quinzaine ou vingtaine d'années. Elle apporte un bénéfice modeste, mais réel, de 4 à 5 % de survie en valeur absolue à cinq ans, avec un gradient de taille d'effet. C'est-à-dire que l'amélioration de survie est plus importante pour les stades plus avancés, atteignant 13 % pour les stades III. C'était la problématique générale avant l'arrivée des traitements dits « modernes ».

De nouvelles approches sont soit opérationnelles, soit en cours d'essai. Il existe plusieurs séquences. La première consiste à faire un traitement complémentaire uniquement en post-opératoire, en séquence adjuvante seule. Nous avons déjà vu des molécules pour ça. Il y a deux grands types de situations.

D'abord, les situations avec addiction oncogénique, pour lesquelles nous avons vu deux molécules ciblant les EGFR et les ALK. Elles ont montré un effet clinique en traitement adjuvant post-opératoire, mais ce n'est pas le sujet aujourd'hui.

Dans le deuxième cas de figure, et c'est le sujet aujourd'hui, ce sont les cancers sans mutation addictive, où l'immunothérapie a été testée en séquence uniquement adjuvante. Nous avons vu l'atezolizumab, qui a été refusé faute d'amélioration de la mortalité, il y avait même un excès de mortalité. Le pembrolizumab, molécule dont on discute aujourd'hui, a fait l'objet d'un essai de taille conséquente, l'étude PEARLS, puisque c'est un essai d'enregistrement, avec plus de 1 000 patients. Il montre une amélioration de la PFS, mais pas de la survie. De plus, cet essai montre des résultats qu'on ne comprend pas : par exemple, dans la fraction des patients avec plus de 50 % de PD-L1, censée être plus réceptive aux anti-PD-L1, il n'y avait pas de différence significative. Ce dossier a reçu une AMM, mais n'a pas été soumis à la commission de transparence. C'est important à avoir en tête pour la discussion suivante, c'est-à-dire le pembrolizumab en adjuvant seul n'entraîne pas d'amélioration de survie sur un essai très conséquent.

Concernant la séquence néoadjuvante, c'est-à-dire uniquement en préopératoire, on a une molécule, le nivolumab, administré en quatre cures avant le geste opératoire. Cette molécule entraîne un avantage de survie, cela a été confirmé à l'ASCO de 2024, avec 71 % de survie à quatre ans contre 58 %. Par contre, et c'est un point important, lors de la discussion au niveau de l'AMM, une analyse post hoc a été requise, et l'EMA a restreint l'indication aux patients avec un PD-L1 supérieur à 1 %. Néanmoins pour ces patients, c'est actuellement le standard de traitement.

On a parlé des séquences adjuvantes seules, néoadjuvantes seules, et on a aussi des séquences qui associent le néoadjuvant et l'adjuvant. Le Durvalumab, qu'on a vu en accès précoce, montrait un surcroît de toxicité. Cela montrait aussi, d'ailleurs, c'est la même problématique pour le dossier d'aujourd'hui, on a une séquence A+B et on ne sait pas, puisqu'il n'y a pas de comparaison, quelle est la valeur respective de A et B. On discute donc aujourd'hui d'un dossier à la fois néoadjuvant et adjuvant.

Il s'agit d'étude randomisée, à la méthodologie assez correcte. Le protocole compare deux bras : chimiothérapie néoadjuvante seule versus chimiothérapie néoadjuvante plus pembrolizumab. Les patients sont opérés. Ensuite soit les patients n'ont plus de traitement, que la chimiothérapie néoadjuvante, soit ils reçoivent du pembrolizumab pendant deux ans.

La méthodologie d'évaluation est standard pour ce type de dossier, soit la survie globale soit un *event free survival*, qui est soit la progression, soit la récurrence, soit le décès, quel que soit le premier événement qui survient. Les critères secondaires incluent la réponse histologique, utilisable uniquement pour la partie néoadjuvante. C'est-à-dire qu'on administre ce médicament et on regarde quelle est la part de cellules tumorales qui sont détruites. Soit c'est majeur quand il reste moins de 10 % de cellules tumorales viables, soit c'est complet et là, il n'y a pas de problème de compréhension. C'est une étude qui se poursuit. Les analyses présentées sont de 2022 pour l'EFS et de juillet 2023 pour la survie globale.

La démographie est standard pour ce type d'essai : fumeurs, population blanche ou asiatique. L'histologie est équilibrée. Les stades sont opérés. Quelques patients sont mutés, sachant que le statut de mutation est inconnu dans les deux tiers des cas, mais je ne pense pas que beaucoup de patients mutés « parasite » l'analyse du dossier. Par contre, ce qui est important à retenir, c'est qu'un gros tiers des patients avait moins de 1 % de PD-L1, les autres avaient des PD-L1 détectables sur la pièce opératoire ou sur la pièce de biopsie initiale.

Comme dans tout dossier commençant par une phase préopératoire, certains patients ne franchissent pas toutes les étapes : 20 % ne sont pas opérés et environ 30 % ont interrompu le traitement adjuvant par immunothérapie. Sachant que dans le bras chimiothérapie, le traitement adjuvant est un placebo.

Le point important c'est qu'il y a eu un certain nombre de décès pendant ces deux étapes : 22 décès dans le bras traité versus 11 dans le bras non traité, durant la phase précédant ou accompagnant la chirurgie.

Concernant les critères de progression de la maladie. On compte soit la progression, soit la récurrence, soit le décès, quel que soit l'évènement qui survient en premier. On observe moins de progression dans le bras traité, 94 versus 155, mais plus de décès, 40 versus 29. Cet excès de mortalité est à prendre en compte dans la discussion.

L'analyse de sous-groupe, bien qu'exploratoire, montre un gradient d'efficacité selon les PD-L1. Pour les patients PD-L1 inférieurs à 1 %, l'intervalle de confiance franchit l'équi point.

La courbe de survie montre un excès de toxicité durant les 18 premiers mois, avec un excès de mortalité. Le pourcentage de survie entre 6 et 12 mois indique qu'il y a plus de patients qui décèdent dans le bras traité, même si ce n'est pas un excès de mortalité majeure. Il faut 18 mois pour revenir à une certaine neutralité, puis on voit un avantage de survie qui se manifeste. Dans les calculs statistiques, j'ai été choqué par le fait que le test était unilatéral, alors qu'on est dans une situation avec iatrogénie. Je ne vois pas pourquoi on n'utilise pas un p bilatéral qui, bien sûr, sera moins sexy.

De même que pour la progression, on voit qu'il y a un gradient d'efficacité selon les PD-L1. La partie encadrée en rouge montre que l'estimation de l'efficacité pour les PD-L1 inférieurs à 1 % est proche de la neutralité.

Concernant la tolérance, on constate un excès de mortalité. La iatrogénie est celle attendue de l'immunothérapie, avec pas mal d'effets secondaires immunomédiés, avec une fréquence légèrement supérieure d'effets indésirables de grade 3, 65 % versus 53-54% dans le bras contrôle.

Cet essai qui combine préopératoire et postopératoire montre un prix à payer, puisqu'il y a une iatrogénie et une petite mortalité accidentaire pendant les 12 à 18 premiers mois. L'avantage de survie ne s'exprime qu'au-delà de 18 mois. C'est le premier point.

Le deuxième point majeur est qu'il s'agit d'un essai où il n'y a pas de différenciation entre la partie pré et postopératoire. On ne sait pas, devant cet avantage de survie conféré au-delà de 18 mois, quel est le rôle joué par la partie pré ou postopératoire, mais on a tout de même deux arguments indirects pour penser que la partie postopératoire adjuvante ne fait que rajouter de la iatrogénie et pas de la survie. Le premier est que la même molécule a fait un dossier d'adjuvant pur et vous voyez la courbe de survie globale, qui est strictement superposable dans les deux bras. Le deuxième argument est que le nivolumab, qui est le standard actuel et qui est validé au niveau réglementaire que pour les patients supérieurs à 1% de PD-L1, a également fait un essai où il y a nivolumab pré et postopératoire et il y a également un excès de iatrogénie. Il y a eu un refus de l'accès précoce par l'ANSM qui estimait que le rapport bénéfice/risque n'était pas favorable.

Tout cela survient dans un contexte où nous avons une option néoadjuvante seule avec le nivolumab qui a été approuvé, qui montre un bénéfice de survie, qui ne montre pas d'excès de mortalité comme dans les essais qui comportent à la fois néoadjuvant et adjuvant. Mais la problématique, c'est qu'il y a eu une restriction d'AMM pour les PD-L1 inférieurs à 1 %, qui

est une restriction à mon avis un peu abusive parce que c'était des analyses post hoc réalisées au niveau du réglementaire européen.

Concernant justement cette strate des patients qui ont moins de 1 % d'expression du PD-L1 au niveau tumoral, quand on compare les *hazard ratios* à la fois du pembrolizumab qu'on voit aujourd'hui, qui est de 0,91 avec l'intervalle de confiance graphique, avec le *hazard ratio* de 0,85 du nivolumab chez les PD-L1 de moins de 1 %, qui a justifié au niveau de l'EMA une restriction d'AMM, alors que la même EMA n'a pas fait de restriction d'AMM pour le pembrolizumab, on est un peu coincé, il y a un biais.

Ce dossier ne permet pas de dire qu'il y a un avantage de la partie adjuvante de l'immunothérapie périopératoire. Ce sont des arguments indirects, parce qu'il n'y a pas eu dans cet essai une comparaison de A versus A plus B. D'autres essais, y compris avec la même molécule, ont juste fait B et ils ne montrent pas d'avantage de survie. On voit que cet essai néoadjuvant plus adjuvant montre un excès de toxicité. Ce n'est pas le premier de ce type de schéma qui montre la même chose. On voit aussi que cette immunothérapie semble moins efficace dans les PD-L négatifs et cette moindre efficacité est du même ordre de grandeur pour nivolumab et pour pembrolizumab.

De mon point de vue, dans le cadre des cancers opérés qui ont plus de 1 % de PD-L1, où le nivolumab est disponible réglementairement, à mon avis, l'option périopératoire n'a pas de valeur ajoutée. Le problème est celui des cancers de PD-L1 de moins de 1 %, un tiers des cas, pour lesquels réglementairement le nivolumab n'est pas disponible. Là, soit on dit que les données scientifiques montrent que le pembrolizumab ne semble pas plus efficace que le nivolumab pour lequel il y a eu cette restriction, soit on dit qu'on n'a pas le nivolumab pour ce cas de figure et met-on à disposition le pembrolizumab ? Sachant qu'on ne le met pas à disposition en néoadjuvant seul, mais en néoadjuvant plus adjuvant avec cette toxicité additionnelle. C'est mon questionnement personnellement. J'ai terminé.

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

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - J'ai ajouté quelques points de méthode. C'est un essai qui était à deux bras équilibrés. Le critère de jugement principal a déjà été détaillé largement, c'était la survie sans événement. Je dois noter qu'il y a eu un dixième amendement qui est intervenu trois mois après la fin des inclusions pour dire que c'étaient les mesures effectuées par l'investigateur localement qui étaient considérées dans ce critère principal. C'est assez inhabituel, mais il s'agit d'un essai en double aveugle.

Le risque alpha a été partagé sur cinq critères, dont deux critères principaux. Je ne qualifierai pas tout à fait ça comme des co-critères puisqu'en fait, l'étude était positive si au moins l'un l'était. En partageant, vous voyez le risque alpha unilatéral de 2,5 % entre l'EFS et l'OS. Les hypothèses étaient en revanche un effet identique avec un rapport des fonctions de risque instantané à 0,70. Le contrôle des risques alpha sur les analyses intermédiaires a été fait de manière correcte, il n'y a rien à dire.

Le bénéfice, on vous l'a dit, sur le critère principal EFS a été mis en évidence dès la première analyse intermédiaire sur une fraction d'information supérieure à 80 % des données. Je vous ai remis les deux courbes sur les données de juillet 2022 puis de juillet 2023 avec un suivi qui a augmenté d'une année. On voit qu'effectivement, il y a moins de censure précoce, on est content, et que, comme l'a dit Serge, la part des décès sans progression en premier événement était plus importante dans le bras traité que dans le bras contrôle.

Le bénéfice sur le deuxième critère principal, l'OS, a été démontré lors de la deuxième analyse intermédiaire avec deux tiers de fraction d'information, un *HR* qui est très proche de celui attendu, un degré de signification qui est très proche du seuil contrôlé pour la répétition des analyses.

Pour ajouter quelque chose à ce qu'a dit Serge, l'effet est retardé. C'est démontré par un test de risque non proportionnel qui est violé, avec un degré de signification qui est faible, qui rejette cette hypothèse de risque constant au cours du temps, qui est quantifié par le laboratoire de manière intéressante par des différences de gain en survie moyen entre les deux bras. Vous voyez qu'à l'horizon de cinq ans, même s'il n'y a plus grand monde, peut-être qu'il faut plutôt s'arrêter à quatre ans, voire à trois, le bénéfice en gain de survie moyen du traitement atteint quatre mois sur cinq ans. Il est de l'ordre de deux mois à quatre ans.

Enfin, je me suis interrogée sur la sous-estimation de la survie dans le bras contrôle. Je ne sais pas si Serge veut réintervenir. Tu as dit qu'il n'y avait qu'un tiers des malades qui était PD-L1 inférieur à 1 %. Il y a 70 % de stade III, deux tiers d'ECOG 0, mais tout de même, j'ai été surprise de voir que la médiane attendue était de 32 mois dans le bras contrôle observé, par rapport aux 34 mois prévus.

Enfin, pour ajouter quelque chose sur ce que tu as dit, nous n'avons pas de test d'interaction pour nous permettre de pouvoir interpréter les résultats que tu as montrés sur la sous-population des PD-L1, inférieurs ou supérieurs au seuil retenu.

Je crois que j'ai dit ce que je voulais dire sur ce dossier.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci. J'avais trois questions, deux pour Serge et une pour Sylvie. Finalement, c'est le seul médicament qu'on ait qui se positionne à la fois en néoadjuvant et adjuvant. Tu es d'accord ou pas ?

M. KOUZAN. - Ce n'est pas le seul dossier néoadjuvant et adjuvant, on a le durvalumab aussi.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Fondamentalement quel est l'intérêt de couvrir le néoadjuvant et l'adjuvant par rapport à ceux qui se positionnent en l'un ou l'autre ? Y a-t-il un réel intérêt ou est-ce simplement une tentative de stratégie ?

M. KOUZAN. - La première réponse, mais on va dire que je suis de mauvaise foi, c'est un intérêt industriel parce que le flux de revenus de quatre préopératoires versus douze ou treize postopératoires est évident.

M. Le Pr COCHAT, Président. - On ne peut pas trop donner ce genre d'argument en CT.

M. KOUZAN.- Sinon, les industriels ont soigneusement évité dans leur *design* de faire des études où l'on compare, dans le même essai, le pré et le post.

Il y a une autre réponse, c'est la réponse historique, qui est que la chimiothérapie avait toujours été faite en adjuvant plutôt qu'en néoadjuvant, même si les comparaisons néoadjuvant-adjuvant ne montraient pas de différence parce que c'était plus facile de faire adjuvant post-opératoire que néoadjuvant préopératoire. Cela nécessitait de réorganiser tout le circuit patient. C'est une explication un peu historique.

Il y a un autre argument qui plaide contre l'adjuvant, le post-opératoire : la présentation antigénique d'une tumeur en place est bien plus forte que quand la tumeur a été éradiquée. C'est possiblement une des explications du fait que la partie adjuvante post-opératoire ne semble pas ajouter grand-chose, ou même rien, à la partie préopératoire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Sauf peut-être en situation métastatique.

M. KOUZAN.- La situation métastatique, c'est complètement différent. On est en situation de préemption d'extension. Ce n'est pas du tout la même chose. On est dans une situation où entre un tiers et la moitié des gens sont guéris par la chirurgie couplée à la chimiothérapie néoadjuvante.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Mon autre question s'adresse à vous deux finalement. Penses-tu, Sylvie aussi, qu'on pourrait réduire la population à ceux qui ont un PD-L1 supérieur à 1 % ? C'est ma première question. Deuxièmement, vous avez tous les deux mentionné, j'ai compris comme un inconvénient, le fait que l'effet était retardé. Je me demande si ce n'est pas plutôt une bonne chose, non ?

M. KOUZAN.- L'effet est retardé, mais la première chose, c'est qu'il y a un effet délétère pendant les douze premiers mois. Si on prend l'étude néoadjuvante seule du nivolumab, certes, l'effet est retardé, mais pas dans ces mêmes proportions. En plus, il n'y a pas d'excès de mortalité initiale.

Deuxièmement, quand tu parlais de restreindre au PDL. Pour la partie PDL de plus de 1 %, je n'ai pas de questionnement. Il n'y a pas de valeur ajoutée pour ce chaland de patients par rapport au nivolumab préopératoire seul. Le questionnement pour les PDL de moins de 1 %, c'est pour moi une contrainte réglementaire. Parce que si on juxtapose, je ne vais pas dire compare, les *HR* des deux stratégies nivolumab versus pembrolizumab, on voit que pour le segment de patients de moins de 1 %, l'efficacité est du même ordre de grandeur.

Par contre, pour les moins de 1 %, on n'a pas légalement la possibilité d'utiliser le nivolumab en préopératoire, ce que je regrette vivement. Il y a une contrainte de disponibilité réglementaire qui fait que, de mon point de vue, c'est là où on peut discuter le pembrolizumab périopératoire. En sachant que, si vous l'autorisez, il y a l'adjonction de cette iatrogénie qui est à prendre en compte.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord, du coup, je module un peu ma question pour Sylvie par rapport à cet effet tardif. Méthodologiquement, y a-t-il moyen de combiner une surmortalité « précoce » et un bénéfice tardif, parce qu'on ne peut pas non plus le négliger ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je dirais deux choses. Pour mesurer l'effet d'un traitement, on a des mesures soit relatives, soit absolues. On en a discuté. Le laboratoire nous a fourni des différences de gain de survie entre les deux bras, avec des horizons temporels qui varient de six mois à cinq ans. Ce qu'on voit, c'est qu'effectivement, la différence d'espérance de survie sur les six premiers mois est négative, mais elle est très proche de zéro.

Je voulais pondérer la surmortalité. On n'a pas de quantification aussi haute que ça dans les six premiers mois ou dans la première année, avec une perte de -0,11. Je pense que c'est en nombre d'évènements, ou ça doit être des RMST. Ce n'est pas très clair de savoir s'ils ont 11,35 versus 11,24 mois. Ce que je dis : c'est moins de 0,10 mois de moyenne perdue. C'est pour ça que je parlais d'effets plutôt retardés. Effectivement, il y a des effectifs de nombre de décès premiers sans progression qui sont plus importants dans le groupe traité que dans l'autre. Mais il n'y a pas, pour moi, de démonstration statistique d'une surmortalité précoce. C'est pour ça que je parlais d'effets retardés.

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

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci à nos experts. J'avais une question principalement pour Serge. Le gradient d'effets du traitement, comme tu l'as dit également, en fonction du pourcentage d'expression PD-L1, a-t-il été retrouvé dans d'autres essais ?

M. KOUZAN.- Oui, cela a été retrouvé pour le nivolumab préopératoire.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Et dans un troisième essai ? Je comprends que deux, c'est déjà une reproduction.

M. KOUZAN.- Oui, j'ai l'atezolizumab qu'on avait discuté il y a deux ou trois ans, pour lequel il y a ce même gradient.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Pour toi, c'est un effet réel ?

M. KOUZAN.- C'est un effet. L'influence des PD-L1 sur l'efficacité est quelque chose qui n'est pas complètement tranché et qui doit varier aussi en fonction des histologies, entre petites cellules et non à petites cellules. Il y a aussi les différences de méthodologie, de mesure des PD-L1 tumoraux, péri-tumoraux, etc. Tout cela pour dire que c'est un champ qui est pour le moment un peu flou, par contre, ce que l'on retrouve de manière en général cohérente, mais avec des exceptions, c'est que plus tu as de PD-L1, plus tu as d'efficacité. Il y a des exceptions. Par exemple, le pembrolizumab, c'est-à-dire la même molécule en adjuvant seul, l'étude PEARLS, on ne retrouve pas d'effet sur les PD-L1 plus de 50 %, ce que l'on ne comprend pas. Tout cela pour dire qu'il y a une certaine cohérence dans une certaine limite. Je ne sais pas si je réponds à la question.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est parfait.

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

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Je voulais juste vous prévenir sur le switch du critère de jugement principal. Si j'ai bien compris, initialement, c'est la survie sans événement évaluée par une relecture centralisée. Trois mois après la fin des inclusions, ils ont *switché* pour une survie sans événement évaluée par les investigateurs. Ce n'est peut-être pas forcément très visible parce que l'essai est en aveugle, mais a-t-on au minima une analyse de sensibilité pour la survie sans événement évaluée de manière centralisée ?

M. KOUZAN.- Avant que Sylvie ne réponde, j'avais lu qu'il y avait une analyse de sensibilité, et que bizarrement, bien que ce soit en double aveugle, le pourcentage d'EFS était 10 % plus optimiste quand il était évalué par l'investigateur que par un comité indépendant.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- C'est en double aveugle, donc ce sont tout de même les événements indésirables qui doivent aider un peu à avoir une idée de dans quel bras de traitement est le produit. Il y a toujours un risque de biais.

M. KOUZAN.- Il y a 10 % des cas.

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

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci pour vos rapports. J'avais deux questions.

La première : confirmez-vous bien que l'étude nivolumab néoadjuvant était concomitante et qu'il n'y avait pas de comparaison possible entre les deux stratégies ?

La deuxième : si j'ai bien compris, il y a environ 20 % de patients qui ne sont pas opérés. Du coup, on ne peut pas vraiment faire la différence entre une phase néoadjuvante et adjuvante. Que se passe-t-il pour ces patients ? Dans les deux études, aussi bien l'étude nivolumab que l'étude qu'on voit aujourd'hui, continuent-ils à recevoir soit du placebo, soit du pembrolizumab ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce qui m'a frappée, c'est qu'il y a 20 % de malades qui ne sont pas opérés. Mais quand on regarde le premier événement, il n'y en a plus que 5 ou 15 % pour lesquels l'absence de résection est l'événement de l'EFS. Pour moi, cela signifie que, si on ne les a pas opérés, c'est soit parce qu'ils ont progressé, soit parce qu'ils sont décédés, avant qu'on puisse les opérer.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On a donc un événement avant ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, c'est vraiment frappant, surtout dans le bras traité. On n'a plus que 5 à 15 malades contre 20 % auparavant.

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

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai l'impression que Serge a essayé de nous convaincre que c'est essentiellement la partie néoadjuvante du traitement qui était porteuse

de l'efficacité sur la survie, en faisant référence à l'étude adjuvante avec le même produit qui ne montrait pas de bénéfices en survie.

Sur les données de ces essais, avons-nous la possibilité d'aligner sur l'autre médicament, c'est-à-dire de ne considérer le remboursement que pour la partie néoadjuvante et pas sur la totalité du protocole thérapeutique ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne pense pas, parce que l'AMM est différente. Charlotte est de cet avis aussi. On se positionne dans le cadre fixé par la méthodologie. Je comprends ce que tu veux dire, mais je crois qu'on est fixé.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Après, ce qui est possible, c'est que dans le chapitre Place dans la stratégie, on dise qu'il y a des incertitudes sur les effets en situation adjuvante, sans faire de restrictions.

M. KOUZAN.- Personnellement, je ne comprends pas ce traitement différent du pembrolizumab et du nivolumab au niveau de l'AMM, parce qu'il y a le même degré de « moindre efficacité » en fonction des PD-L1.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Serge, merci beaucoup pour ta présentation et tes réponses à nos questions. Merci et bonne journée.

(Serge Kouzan quitte la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des questions ou commentaires complémentaires ? Le chef de projet veut peut-être rajouter quelque chose ?

Un chef de projet pour la HAS.- C'était juste pour répondre à la question d'Étienne. Les deux essais étaient conduits quasiment en même temps, puisque l'extraction des données pour l'étude OPDIVO était de 2020. L'essai qu'on regarde aujourd'hui a été conduit entre 2019 et 2020. Ils ne pouvaient pas le prendre comme comparateur éventuel.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord, c'est important. Véronique.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Juste une question pour faire suite à celle qui a été posée sur le fait qu'on pouvait retenir une partie néoadjuvante. Il y a la question de l'AMM, bien sûr, mais il y a aussi la question quand un essai a un *design* avec une phase III randomisée. C'est aussi un paramètre limitant, j'imagine ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je pense, oui. Tu as raison. L'aide du bureau ne va pas vous être phénoménale, parce que le bureau hésitait justement entre SMR suffisant et insuffisant, dans la mesure où on avait du mal à positionner le KEYTRUDA dans la stratégie. Il n'y a pas d'orientation spécifique du bureau.

Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Juste un petit commentaire. Il n'y a pas de comparaison par rapport à l'OPDIVO direct, mais c'est une stratégie qui est très lourde en termes de ressources. N'est-ce pas un ISP négatif ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tu peux préciser les ressources ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Alourdie par la phase adjuvante, je veux dire par rapport au comparateur.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Est-ce vraiment lié au traitement ou est-ce lié à une stratégie plus globale ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Je ne sais pas si le fait que ce soit en périopératoire, en néoadjuvant et en adjuvant change vraiment quelque chose dans l'organisation des soins pour le patient et l'équipe.

Un intervenant.- C'est de l'hôpital de jour pendant deux ans.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Donc oui, si ça change.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Mais il y a un gain en survie. L'étude, si on l'interprète ainsi, montre un gain en survie. On n'a pas la possibilité, il n'y a de surmortalité. Tu as dit que statistiquement, il n'y avait pas de surmortalité, Sylvie.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui, mais là, c'est par rapport à la stratégie sans l'adjuvant. C'est vrai qu'on n'a pas d'éléments de comparaison entre les deux sur le gain en survie.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Le gain en survie est bien présent. Il n'est pas important, mais il existe. L'étude est positive, je suis résolé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Il n'y a pas eu de comparaison avec la chimiothérapie ? C'est ça. Le problème est là, à mon avis.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Si, ils ont fait ça.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Pouvez-vous nous préciser pourquoi une partie du bureau a considéré qu'il y avait un SMRI dans cette situation ? Sur quels arguments, je n'ai pas bien compris.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas une partie du bureau. On n'est pas nombreux. C'est qu'on n'est pas arrivé à trancher sur ces éléments.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On essayait de suivre ce que disait Serge. Il était partisan de dire : il ne faudrait pas prendre parce que le nivolumab est néoadjuvant, et qu'il faudrait rester plutôt en néoadjuvant, mais on ne peut pas le faire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On tient toujours compte de l'avis de l'expert, mais à titre personnel, je considère que ce gain de survie est intéressant.

Un chef de projet pour la HAS.- L'argument de Serge était l'excès de mortalité. Effectivement, quand on a passé la période néoadjuvante, il y a un gain en survie, mais il faut passer cette période pré-chirurgicale.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il n'y a pas d'excès de mortalité, d'après ce que dit Serge sur le plan statistique. Il y a un nombre absolu, mais ce n'est pas un excès statistique.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Ce qui a été discuté au bureau pour le SMRI, c'était le fait que la place dans la stratégie n'était pas claire puisqu'on ne savait pas ce qu'apportait l'adjuvant par rapport au néoadjuvant aujourd'hui.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est bien l'étude qu'on aurait voulu avoir. C'était périopératoire versus préopératoire et on ne l'a pas.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Stéphanie, je te propose de passer au vote.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Par cohérence avec le comparateur.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Nous ne l'avions pas fait pour les comparateurs.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- OPDIVO a cette restriction pour les mêmes données.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Nous avons voté avec deux niveaux de PD-L1, OPDIVO ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- OPDIVO n'a pas l'AMM.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est l'EMA qui avait fait la restriction.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne sais pas. Ça ne semblait pas très pertinent d'après Serge. Qu'en pense le chef de projet ?

Un chef de projet pour la HAS.- Sur les *forest plots*, c'est l'analyse de sous-groupe.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est un sous-groupe sans analyse d'interaction.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Donc on vote globalement.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- On discute des stratégies alternatives avant le vote, mais on est d'accord qu'il y a un développement concomitant, donc on ne peut pas regarder non plus l'autre anti-PD1. On est d'accord ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Pour l'ASMR, mais vous pouvez en tenir compte dans la place, dans la stratégie ?

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Des développements concomitants ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- La place dans la stratégie est déterminante du SMR. S'il y a une stratégie où il y a plusieurs médicaments et une stratégie différente, ça peut éventuellement jouer.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On vote dans la stratégie, alors ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On vote une ASMR versus le comparateur de l'étude, comme on fait d'habitude quand on a une étude randomisée. Après, le SMR et la place dans la stratégie peuvent faire partie de... Si OPDIVO a un SMR important et une ASMR IV, on peut aussi considérer que le SMR ne mérite peut-être pas d'être important, eu égard à une place dans la stratégie qui n'est pas bien définie. Après, chacun vote comme il le veut.

Un chef de projet pour la HAS.- Attention, Étienne. On n'est pas dans les mêmes indications. Au nivolumab, ce n'est que néoadjuvant, donc ça paraît difficile de faire une ASMR versus un produit qui n'a que l'indication néoadjuvant.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- L'ASMR, quand on a une étude randomisée versus un comparateur, qu'il soit...

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, mais là le comparateur, c'est la chimiothérapie seule, donc ce serait de l'ASMR dans la strate.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. J'avais 22 voix contre un ISP. Concernant le SMR, j'ai : 8 voix pour modéré, 8 voix pour faible, 5 voix pour important, 1 voix pour insuffisant. Concernant le niveau d'ASMR, j'ai : 13 voix pour le niveau IV, 7 voix pour le niveau V, 1 voix pour le niveau III.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il n'y a pas de problème pour l'ASMR, parce que c'est majoritaire. C'est un IV, c'est ça ?

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Oui, tout à fait.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Par contre, il faut qu'on revote le SMR, étant donné la répartition, mais il faut qu'on revote entre les deux propositions majoritaires qui sont faible et modéré. Vous ne pouvez pas voter autre chose que faible ou modéré.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y a 5 important, 8 modéré et 8 faible. On ne peut pas discuter entre modéré et faible, alors que modéré et important, ça fait 13 voix qui sont au-dessus de faible.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Modéré et faible, ça fait 16 voix en dessous de important. Ou tout le monde revote.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il faut revoter.

M. Le Pr COCHAT, Président.-Oui, entre les deux majoritaires.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Mais que faites-vous des 5 importants ?

Un chef de projet pour la HAS.- Ils vont certainement voter modéré.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- D'accord.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est comme ça, oui. Je maintiens ce que je vous disais. On vote entre les deux majoritaires, c'est-à-dire entre faible et modéré.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants, il y a 15 voix pour modéré et 7 voix pour faible.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est modéré, IV.

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

Index

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

anti-PD1.....15

l'équi point 1.....

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