



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 29 janvier 2025

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

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - KEYTRUDA 25 mg/mL
(pembrolizumab) - (CT-21156)
Examen - Post-AMM - Première demande - KEYTRUDA
(pembrolizumab) - (CT_AP-440)

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. Examen - Extension d'indication - KEYTRUDA 25 mg/mL (pembrolizumab) - (CT-21156)

Examen - Post-AMM - Première demande - KEYTRUDA (pembrolizumab) - (CT AP-440)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On termine avec KEYTRUDA, qui nous est présentée par notre cheffe de projet, avec comme rapporteur Guillaume, mais aussi avec la contribution de l'association IMAGYN.

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

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM, ainsi que la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité KEYTRUDA à base de pembrolizumab, un inhibiteur PD1-PDL-1.

L'indication revendiquée, qui est superposable à l'indication de l'AMM octroyée le 21 octobre 2024, est la suivante : elle se limite uniquement aux patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus de stade III-IVA, selon la classification FIGO 2014. Je reviendrai dessus plus tard, mais ces patientes ont représenté 56,7 % de l'ensemble des patientes incluses dans l'étude.

Il est à noter que la Fédération internationale des gynécologies et d'obstétriques a mis à jour son système de classification du cancer du col de l'utérus en 2018. Cette mise à jour a introduit plusieurs changements par rapport au système de 2014. Je laisserai Guillaume Marie, expert sur ce dossier, revenir dessus.

Le traitement de référence est la radio-chimiothérapie, qui comprend une association de radiothérapie externe suivie d'une curiethérapie, associée à une chimiothérapie à base de sels de platine, en l'occurrence le cisplatine.

Dans le cadre de ces demandes, à la fois d'accès précoce poste AMM et d'inscription, KEYTRUDA est administré en add-on de ce traitement de référence en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines pendant cinq cycles, puis toutes les six semaines pendant quinze cycles. Le laboratoire sollicite, dans le cadre de l'évaluation de droit commun, un SMR important, une ASMR de niveau III et la reconnaissance d'un ISP.

Les demandes reposent sur une étude pivot, dont je vais vous présenter les principales caractéristiques ici. Il s'agit des études KEYNOTE A-18, un essai de phase III, randomisé en double aveugle, réalisé chez 1 060 patientes. Il est à noter que parmi ces 1 060 patientes, 601 avaient un stade FIGO 2014 III-IVA, ce qui correspond au périmètre de l'indication revendiquée, à la fois dans le cadre du droit commun et de la demande d'accès précoce. Cela représentait environ 56 % de l'ensemble de la population incluse dans l'étude. Il s'agissait d'un critère de stratification.

Les effectifs répartissant les patientes entre le STAT FIGO 2014 III-IVA et IB2-IIB ont légèrement été modifiés en cours d'étude entre la première et la seconde analyse intermédiaire sur la SG à la suite d'une consultation des dossiers médicaux des patientes.

Les principaux résultats issus de cette étude sont les suivants : concernant la survie sans progression, l'analyse principale sur ce critère a démontré une supériorité de l'association du pembrolizumab à la radio-chimiothérapie dans la population ITT avec un HR estimé à 0,40. Cette supériorité a été suggérée dans la population III-IVA, population ciblée par ces demandes avec un HR de 0,58, résultat obtenu dans le cadre d'une analyse en sous-groupe et par conséquent exploratoire.

Concernant la SG cette fois-ci, la deuxième analyse intermédiaire a démontré une supériorité dans la population ITT avec un HR estimé à 0,67. Cette supériorité a également été suggérée dans le cadre d'analyses en sous-groupe dans la sous-population patientes au STAT III-IVA, toujours la population ciblée par cette demande.

Il est à noter qu'il a été demandé au laboratoire exploitant de fournir des résultats de tests d'interaction selon la stratification FIGO 2014. Aucune interaction statistiquement significative sur les critères à la fois de survie sans progression et de survie globale entre le stade IB2-IIB d'une part et III-IVA d'autre part n'a été mise en évidence lors de la seconde analyse intermédiaire sur la survie globale. Ces résultats ne permettent pas de mettre en évidence une hétérogénéité d'effets selon le stade défini par la classification FIGO 2014.

Je vais passer sur les résultats dans l'autre sous-population qui est hors des demandes que vous évaluez aujourd'hui. Concernant la qualité de vie, elle a été analysée à l'aide de différents questionnaires, mais de manière exploratoire et n'est par conséquent pas décrit dans l'avis. Les résultats ne seront pas présentés aujourd'hui.

Pour ce qui est de la tolérance, le profil de tolérance du pembrolizumab dans ce schéma d'administration a été notamment marqué par des effets indésirables d'origine immunologique, des effets indésirables de grades supérieurs ou égaux à 3, des effets indésirables graves et des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement par pembrolizumab avec des fréquences plus importantes à chaque fois dans le bras pembrolizumab en comparaison au bras placebo.

Quelques points de discussion pourront nourrir vos échanges. On peut se questionner sur la quantité d'effets qui semble être modeste, notamment lorsqu'elle est observée à différentes dates. Il y a une absence de démonstration robuste spécifique au sous-groupe stade III-IVA qui est concerné par ces demandes à la fois d'AP post-AMM et d'inscription. Le bénéfice semble être porté par la population revendiquée dans les analyses en sous-groupe qui est la population superposable à la population de l'AMM. Bien que ces analyses en sous-groupe aient suggéré un bénéfice porté par cette sous-population, les résultats des tests d'interaction réalisés notamment lors de la deuxième analyse intermédiaire sur la survie globale ne permettent pas de mettre en évidence une hétérogénéité d'effets selon le stade défini par la classification FIGO 2014.

Il faut bien garder en tête que cette classification FIGO 2014 utilisée dans le cadre de l'étude et mentionnée dans le libellé d'indications n'est plus celle en vigueur. Cette classification a été mise à jour en 2018 avec différentes modifications concernant notamment l'utilisation de l'imagerie et l'ajout de subdivisions dans les sous-groupes. On note l'absence de données robustes sur la qualité de vie.

Dans le cadre de l'instruction de ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du docteur Guillaume Marie et nous avons reçu une contribution écrite de l'association IMAGYN qui va maintenant vous être présentée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. C'est toi Catherine ?

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui, c'est moi qui vais la présenter. IMAGYN, c'est Initiative des malades atteintes de cancers gynécologiques. C'est une association agréée au niveau national qui compte 130 adhérents, 30 bénévoles et une stagiaire.

Quels sont les impacts sur la maladie des patientes ? La fatigue intellectuelle et physique dues à la maladie et aux chimiothérapies, des troubles de la mémoire. La vie professionnelle est le plus souvent mise entre parenthèses, avec souvent des conséquences financières importantes. La vie affective et sexuelle est le plus souvent perturbée, conjoint dans le déni ou qui s'éloigne, libido totalement absente, vie sociale très perturbée. La perte des cheveux est un élément aggravant et l'isolement social est souvent constaté. Les patientes ne trouveront pas la compréhension nécessaire. Psychologiquement, la peur de la rechute et de la mort sont omniprésentes. Avec une maladie chronique, c'est extrêmement pesant et obère la plupart des relations sociales des patientes. Les douleurs, certaines au stade avancé de la maladie, dues également aux traitements de chimiothérapies.

Quels sont les impacts de la maladie sur les proches ? La vie professionnelle et quotidienne est à adapter avec une diminution du temps de travail, la vie sociale mise entre parenthèses, les loisirs, etc. L'impact psychologique, c'est difficile à vivre, la maladie d'un proche avec des dépressions, de la fatigue, un impact financier avec la diminution du temps de travail, puis les trajets qui sont à réaliser du domicile à l'hôpital, parfois en taxi et train, les médicaments non remboursés.

Quels sont les traitements actuellement utilisés dans l'indication ? Je ne vais pas revenir dessus, on vient de les voir.

Quels sont les avantages des traitements actuellement disponibles ? Les avantages sont peu nombreux. La chimiothérapie, sauf pour un confort relatif au stade avancé de la maladie, ne procure qu'un répit de quelques mois et rechute aussitôt, sans aucune autre solution.

Quels sont les inconvénients des traitements actuellement disponibles ? Ce sont les effets secondaires importants nécessitant de nombreux médicaments, la perte de poids, la fonte musculaire, l'immunité déficiente faisant courir le risque d'infection, nombreux bilans et prises de sang, chronophage et anxiogène, fatigue et incapacité à vivre normalement entre les séances de chimiothérapie, l'aspect psychologique en raison du changement d'aspect

physique en raison de l'alopecie, des séances de traitement qui sont longues et épuisantes, les transports parfois longs, l'efficacité minime, la radiothérapie a de nombreux effets secondaires locaux, douleurs, brûlures intenses.

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne couvrent pas tous vos besoins ? C'est l'inefficacité au stade avancé de la maladie.

Ensuite, sur le libellé de l'indication demandée : oui, quel que soit le score PTS et de CD-L1.

Quelles sont les principales améliorations constatées par rapport au traitement actuel ? La survie sans progression est sensiblement améliorée, ainsi que la survie globale. Dans des proportions très significatives, les effets secondaires sont très gérables.

Quels sont les principaux inconvénients constatés avec le médicament étudié, notamment par rapport à ceux des traitements actuels ? La plupart des effets secondaires sont à médiation immunitaire, y compris les réactions sévères. Elles sont résolues après traitement médical approprié ou l'arrêt du KEYTRUDA.

Quelles sont les principales améliorations attendues par rapport au traitement actuel ? Une amélioration de la survie avec une qualité de vie acceptable. Amélioration de la survie sans progression dans une maladie dont le pronostic est mauvais et que la radio-chimiothérapie-curiothérapie n'a pas permis de traiter complètement.

L'accès précoce. Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que la maladie pour laquelle ce médicament est évalué est invalidante et/ou grave ? Les statistiques sont formelles. La survie à ce cancer au stade avancé est très limitée.

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne sont pas appropriés ? Actuellement, il n'y a pas de traitement vraiment efficace et l'immunothérapie permet d'espérer une meilleure survie, ainsi que l'ont démontré KEYNOTE et l'analyse de l'accès précoce.

Quels sont les arguments principaux qui vous permettent de dire que le médicament étudié vous semble innovant par rapport aux traitements actuels ? Les résultats de l'étude KEYNOTE sont encourageants.

Quelles sont les informations essentielles que les patients pourraient recueillir eux-mêmes pour aider à mieux connaître qualitativement et/ou quantitativement l'efficacité et la sécurité du traitement évalué ? La qualité de vie, mobilité, reprise de la vie sociale, absence de douleur et absence d'effets secondaires invalidants.

Quelles sont les conditions à réunir pour que les patients collectent le mieux des informations demandées ? Le recueil par les proches.

Pour quelles raisons les données de l'accès précoce publiées confirment largement en vie réelle les données de KEYNOTE et rendent ce médicament incontournable dans l'avenir ? Il représente actuellement un immense espoir pour les patientes.

En synthèse, le cancer du col de l'utérus avancé a un pronostic sombre à court terme et il n'existe pas de thérapie efficace à ce stade.

J'en ai terminé. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci Catherine. Guillaume, c'est à toi.

M. Le Dr MARIE, membre de la CT.- Je voudrais revenir sur le cancer du col de l'utérus. On en parle beaucoup, notamment cette semaine, qui est la semaine européenne du dépistage. En France, cela correspond au douzième rang des cancers chez la femme. On est à une incidence de 3 159 nouvelles patientes par an pour une mortalité de 770 par an. Cela varie entre 700 et 1 000 par an. Cela concerne une population jeune avec des patients qui ont en moyenne de 55 ans. Le pronostic est vraiment lié au stade de la maladie qui est défavorable pour les stades avancés. Le taux de rechute est de 90 % dans les 2 ans post-traitement.

On l'a dit tout à l'heure, l'AMM est surtout cantonnée au stade de III et IVA de FIGO 2014. Cette classification est surtout une classification clinique avec un degré d'évolution sur la taille de la maladie et son extension aux organes adjacents. Ce qui nous intéresse aujourd'hui, c'est les rapports de la tumeur avec les structures locales, que ce soit la paroi pelvienne, le vagin ou la compression avec les hydronéphroses. Le stade IVA est une extension plus avancée aux organes pelviens. On l'a dit tout à l'heure, on n'est plus sur la FIGO 2014, on est passé sur la FIGO 2018. Il y en aura prochainement une autre également. Le risque dans cette évolution, c'est que les stades IIB qui étaient classés en FIGO 2014 sont maintenant reclassés en IIC1 ou IIC2, ce qui fait que cela crée peut-être un risque de proposer ce traitement à des patientes qui sont évaluées selon FIGO 2018. C'est à voir.

Les recommandations européennes de 2023 ont été mises à jour et se basent sur un traitement qui date d'il y a 25 ans, sur la radio-chimiothérapie concomitante, suivie d'une curiethérapie. C'est un traitement de niveau de preuve IA qui n'a pas changé. Les techniques de radiothérapie ont changé entre-temps, avec des traitements qui se font en IMRT et VMAT de façon plus fréquente. Le comparateur qui fait partie du traitement est le cisplatine hebdomadaire par voie intraveineuse à 40 milligrammes au mètre carré en concomitance avec la radiothérapie. Une fois que l'on a fini la radiothérapie, on arrête la chimiothérapie pour suivre sur la curiethérapie.

La couverture du besoin médical est insuffisamment couverte actuellement sur les stades avancés, avec un taux de survie assez faible à 5 ans pour une population jeune, 76 % pour les IIIA et 52 % pour les IVA.

Une étude est présentée aujourd'hui, il y en a une deuxième qui était négative, qui s'appelait l'étude CALLA, qui étudiait le durvalumab. L'étude était négative. KEYNOTE-A18 intervient plus tardivement. C'est une étude internationale sur 30 pays avec 130 centres d'inclusion.

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - KEYTRUDA
(pembrolizumab) - (CT_AP-440)

Examen - Post-AMM - Première demande - KEYTRUDA
(pembrolizumab) - (CT_AP-440)

C'est une étude randomisée en double aveugle, qui est bien menée, avec 1 060 patientes. Il y a une représentativité de la population. La cheffe de projet a déjà évoqué tout à l'heure la population d'intérêt et le sous-groupe. Ce sont les IIIA et les IVA qui représentent 56 % de la population étudiée, avec une bonne proportion de carcinomes épidermoïdes qui reste le type histologique le plus important dans cette pathologie, avec un taux supérieur à 80 %. L'âge moyen était à 50 ans, par rapport à la population française qui est à 55 ans, c'est assez représentatif de notre population.

Le comparateur était pertinent avec une radio-chimiothérapie concomitante et avec une supériorité de 85 % de l'IMRT, qui est la technique actuelle. Il y avait une dose de radiothérapie qui était intéressante aussi pour comparer.

Les taux de survie et les taux de survie sans progression étaient positifs à l'évaluation finale. Ils se sont surtout cantonnés à regarder la population III et IVA, où les résultats étaient plus intéressants. Vous voyez par les courbes, les chiffres ont déjà été évoqués tout à l'heure. Là, on se retrouve avec des critères secondaires qui sont assez vagues.

Un amendement en 2021 a revu l'un des critères de jugement principal sur la survie sans progression qui a été laissée à l'appréciation de l'investigateur et des résultats histologiques. Ils se sont dit que le fait de laisser aux cliniciens était plus intéressant que de faire cela en centre indépendant et une relecture centralisée. L'évaluation clinique est extrêmement importante dans cette pathologie. C'est l'argumentaire qu'ils ont évoqué.

Le schéma posologique du traitement par pembrolizumab est assez classique. Ils ont fait des traitements à 200 ou 400 milligrammes en maintenance, avec un suivi jusqu'à 15 cycles au final.

Concernant la tolérance, on l'a évoquée tout à l'heure. Cela reste des traitements toxiques avec des événements indésirables de grade 3 qui sont assez conséquents. 69 % dans le groupe expérimental, 61 % dans le groupe placebo, avec plus d'événements dysimmunitaires pour le pembrolizumab, en ce qui concerne notamment les dysthyroïdies. Il y a un décès observé dans le groupe expérimental. Il y a une gastrite auto-immune, l'autre la perforation digestive. Ils l'attribuent également à une complication dysimmune, mais sans préciser vraiment que c'était sur une colite dysimmune. Le nombre de décès liés au traitement dans chaque bras était comparable.

On se retrouve avec un traitement qui a un impact sur la survie globale, sur la survie sans progression dans une population qui est avec un risque de décès important à 5 ans, une réduction du risque de décès de 43 % en termes de survie globale, et du même ordre sur la survie sans progression.

En ce qui concerne l'organisation des soins, c'est une augmentation de la durée de suivi et de traitement de ces patientes avec des injections toutes les six semaines pendant 15 cycles, ce qui n'existait pas lors de la radiothérapie potentialisée par le cisplatine hebdomadaire uniquement.

L'impact sur la qualité de vie, on l'a évoqué tout à l'heure, il n'y a pas de différence notable. En intervenant sur une population qui n'a pas été prétraitée, l'industriel a estimé que c'était 857 nouveaux patients par an en 2023. Je n'ai pas la possibilité de faire une estimation. La gestion des toxicités par immunothérapie, c'est quelque chose de bien connu. Il y a cette différenciation entre la classification FIGO 2014 et 2018, c'est dans l'air du temps finalement. La FIGO 2018 prend en compte les critères morphologiques avec un *tep-scanner* initial. Vu que l'AMM comporte les critères de 2014, j'ai peur que cela crée un risque de mésusage. En discutera.

En ce qui concerne l'accès précoce, on se retrouve face à une maladie grave entre 700 et 1 000 décès par an en France, une maladie assez faible en proportion. C'en est 159 nouveaux cas par an, avec des perspectives de diminution. Les projections sont de diminuer de 40 % les cancers du col de l'utérus par le biais du dépistage systématique en prévention primaire et par le biais de la vaccination anti-HPV. Il y a tout de même une réduction qui est attendue en population du fait de la prise en charge par la vaccination et le dépistage.

On se retrouve face à une population jeune avec un retentissement, comme l'évoquait Catherine, sur la fatigue, les troubles de mémoire, le travail, la vie sociale affective et sexuelle et psychologique. C'est une maladie grave et qui est invalidante.

Sur l'existant, le traitement n'a pas changé depuis 25 ans en dehors des techniques de radiothérapie. En ce qui concerne les traitements médicamenteux, il n'y a pas d'évolution et d'alternative thérapeutique possibles. L'ajout de l'immunothérapie me semble assez intéressant dans cette population et dans ce sous-groupe d'étude.

Pour le caractère présumé innovant de la spécialité, on l'a déjà évoqué aussi sur le besoin insuffisamment couvert actuellement. Le plan de développement adapté avec une étude robuste a été bien mené malgré le fait qu'elle soit internationale et que l'on voit que les techniques de radiothérapie ont été respectées. Le traitement peut-il être différé ? Sur une maladie localement avancée ils ont choisi vraiment les patientes à haut risque métastatique, cela me semble difficile de répondre non sur cette question.

Voilà ce que j'avais à vous expliquer.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci Guillaume. Sylvie.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - J'avais une question par rapport au fait que l'on dit toujours que c'est mieux de traiter tôt, etc. Comment vous expliquez que, même si l'interaction n'est pas significative, le laboratoire a choisi de présenter des résultats qui sont possiblement plus importants dans les stades III et IVA ? Comment explique-t-on que cela marche moins bien chez des formes moins graves ? C'était ma première question.

Quand on regarde le *Forest plot* de l'effet en survie, je me suis demandé aussi pourquoi ils avaient choisi le FIGO plutôt que l'âge. Par exemple, parce qu'il y a un effet qui a l'air potentiellement délétère chez les sujets âgés.

Enfin, en France, c'est compliqué, mais sur cet essai international, ils ont comparé l'effet chez les blancs versus tous les autres. On a l'impression que c'est plus important aussi chez les « non-blancs ».

Je me suis demandé si toutes ces variables étaient liées. Le stade précoce est-ce plutôt les sujets âgés ? Je ne comprends pas. Je voulais avoir votre retour là-dessus par rapport à ce choix qui est tout de même post hoc, dont on n'a pas trop parlé, mais qui me semble faire perdre. Même si l'AMM a été choisie là-dessus, je trouve cela dommage parce que globalement, l'effet était positif et que l'interaction n'est pas significative.

D'autant plus que c'est un essai où les inclusions sont tout de même récentes, puisque cela s'étendait de mai 2020 à décembre 2022. On voit bien sur les courbes qu'il y a beaucoup de censures qui apparaissent dès douze mois. On sait bien que sur des données de survie, comme sur des données censurées à droite, on a tendance à surestimer la taille de l'effet quand on a des données qui sont un peu trop précoces.

J'étais surtout surprise par ce choix du FIGO avancé. Est-ce surtout là où on a des besoins, j'imagine ? Mais ne fait-on pas perdre une chance à celles qui ont des formes moins avancées ?

M. Le Dr MARIE, membre de la CT. - Pour répondre à la première question, ils ont des formes moins avancées, IB 2 et un IIB, par contre, ce sont des patientes qui avaient des envahissements ganglionnaires systématiquement. Finalement, ce ne sont pas des maladies moins graves non plus. Après, ils ont pris l'échec de CALLA, ce qui a permis de réajuster leurs demandes. Ils ont tiré des conséquences de l'échec de la première étude qui avait l'air bien menée qui différenciait aussi ces deux sous-groupes. Dans l'étude CALLA, aucun des deux sous-groupes n'était positif.

Pour revenir sur les patientes âgées, cela ne représentait que 11 % de la sous-population. L'aggravation de ces patientes était-elle vraiment significative ? Je ne sais pas le dire aujourd'hui, mais cela ne représentait que 11 % des patientes par rapport au reste de la population. Je ne sais pas si on peut tirer une conclusion par rapport à cela. Ce n'était pas la population majoritaire.

Sylvie, tu as vu des choses par rapport à cela ?

M. Le Pr COCHAT, Président. - Sylvie, tu en as parlé, mais j'ai été tout de même impressionné par le nombre de censures.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - J'ai calculé, les dernières incluses ont 12 mois de suivi attendus. On n'a pas le rythme d'inclusion dans l'essai, donc on ne sait pas trop, mais cela laisse penser que les inclusions se sont poursuivies jusqu'en décembre 2022. Ce sont des censures essentiellement administratives qui sont liées au fait que l'étude a été analysée alors que des malades avaient été inclus qu'un an auparavant.

On voit bien qu'ils ont fait un test d'interaction sur ce stade FIGO. Il est significatif au début, puis il ne l'est plus. On voit bien qu'il y avait une surestimation de l'effet, même dans les formes avancées, à la première analyse intermédiaire. Je trouve cela dommage qu'on n'ait pas un suivi. Je ne sais pas ce qui est prévu. Vont-ils tout de même actualiser ces données ou on n'aura jamais d'actualisation ? C'est vraiment important, même quand il y a une démonstration d'effets, ça conduit à une AMM. Est-on assuré d'avoir une actualisation des données de survie au-delà, pour voir disparaître la censure ?

M. Le Dr MARIE, membre de la CT.- Je n'ai pas d'informations là-dessus. Je ne sais pas si la cheffe de projet en a.

Une cheffe de projet pour la HAS.- L'étude est toujours en cours et c'était la deuxième analyse intermédiaire sur la survie globale. Il reste une dernière analyse qui sera l'analyse finale sur la survie globale. On n'a pas la date estimée à laquelle elle devrait être réalisée, mais on devrait avoir ces résultats finaux. Je vous propose de le mentionner dans l'avis pour être bien destinataire de ces résultats.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Hugues.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il n'y a pas de perte de chance pour vous à ne pas traiter celles qui ont une forme qui n'est pas IVa, mais qui est IB 2 et IIB ?

M. Le Dr MARIE, membre de la CT.- Les résultats en survie globale et en PFS, finalement, n'étaient pas contributifs pour ce groupe.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Normalement, on n'est pas censé regarder l'effet dans le sous-groupe s'il n'y a pas d'interaction.

M. Le Dr MARIE, membre de la CT.- Vu que l'AMM a été demandée comme ça.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Elle a été obtenue comme ça.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Donc on est coincé. Comme ce n'est pas dans l'AMM, on ne peut rien faire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Un peu, oui.

M. Le Dr MARIE, membre de la CT.- C'est ça qui me questionnait aussi.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'avais juste une proposition pour la formulation pour éviter qu'il y ait d'ambiguïté sur les stades FIGO et il va y en avoir, comme tu l'as souligné, Guillaume. Je me demandais s'il ne fallait pas reprendre dans notre périmètre la description

des stades FIGO 2014 concernés plutôt que de dire : c'est stade machin, c'est stade truc de telle classification. C'est une suggestion.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est une hypothèse. Dans l'avis, ce serait peut-être plus clair. Je ne sais pas ce qu'en pense la cheffe de projet.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est mieux. Si la certification a changé, c'est mieux de décrire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je pense que c'est mieux. La cheffe de projet est d'accord là-dessus ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, parce que comme le disait Guillaumette Marie, il y a de nouvelles subdivisions. Le fait de basculer sur la classification FIGO 2018 a été questionné aussi au moment de la réalisation de l'étude, mais ça impliquait un changement de groupe pour de nombreuses patientes qui risquaient de biaiser les résultats de l'étude. En effet, on est face à un risque de traiter les patientes qui ne correspondent pas aux patientes qui étaient incluses dans l'étude.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, le fait de les décrire un peu, c'est plus précis, moins d'ambiguïté. Bonne suggestion, Hugues.

Très bien. Le bureau était d'accord sur l'accès précoce. Pour le droit commun, on était partant pour un SMR important, pas d'ISP, et on hésitait entre un III et un IV en fonction de la discussion. La discussion ayant eu lieu, je vous laisse à vos choix. On peut y aller, Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS. Vous étiez 14 votants. Concernant l'ISP, j'ai 13 voix contre, 1 voix pour. Pour le SMR, 14 voix pour important. Pour l'ASMR, 13 voix pour III et 1 voix pour IV. Pour l'AP, j'ai 14 voix pour l'autorisation d'accès précoce.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, donc : pas d'ISP, important, III et AP accepté. Merci à tous. Merci d'avoir pu prolonger. On se voit en présentiel mercredi 12 février. Bonne soirée à tout le monde.