



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 mai 2025

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

Examen - Pré-AMM - Première demande - IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (CT AP-467)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à IMFINZI, qui va nous être présenté par notre chef de projet avec la contribution de l'association LES ZUROS et comme rapporteurs, Sylvie Chevret et Guillaume Marie. Je m'excuse à l'avance de vous quitter un peu avant 15 heures et Michel prendra le relais, puis Étienne parce que Michel doit partir aussi vers 16 heures.

Un chef de projet pour la HAS.- Vous voyez aujourd'hui une demande d'accès précoce pré-AMM pour IMFINZI, le durvalumab, un produit de la classe de l'immunothérapie, un anti-PD-1/PD-L1 qui se présente sous forme de solution à diluer pour perfusion. C'est dans le cadre d'une demande d'accès pré-AMM, dans une indication que l'ANSM a validée pour le BR. Elle a donné un BR positif qu'on a reçu hier.

Pour rappel dans cette indication IMFINZI se présente en deux étapes pour la posologie, pour la phase néoadjuvante avant la chirurgie et les données en association à une chimiothérapie à base de sels de platine avec la fréquence de toutes les trois semaines pendant quatre cycles avant la chirurgie. Une fois que les patients sont opérés, IMFINZI se présente en monothérapie pour la phase adjuvante et les données jusqu'à huit cycles ou jusqu'à rechute ou intolérance.

Le libellé que l'ANSM a validé est le suivant : IMFINZI en association avec la gemcitabine et le cisplatine en traitement néoadjuvant, suivi d'IMFINZI en monothérapie après une cystectomie radicale pour le traitement des patients adultes atteints d'une tumeur de la vessie résécable infiltrant le muscle. J'insiste sur le mot « infiltrant le muscle » parce que c'est le sujet de notre évaluation aujourd'hui.

Voici un rappel de la classification avec une coupe sagittale de la vessie. Vous voyez deux parties : une partie en marron clair, une partie en jaune. La partie marron clair représente la tumeur de la vessie non infiltrante, c'est-à-dire qui n'infiltré pas le muscle. Elle est classée du stade T1S, pour la tumeur in situ qui est au niveau de la muqueuse et qui respecte la membrane basale. Ensuite, cette tumeur évolue de l'intérieur vers l'extérieur et elle envahit la première couche jusqu'au chorion. Ensuite, elle passe à la couche musculuse et c'est notre sujet d'aujourd'hui. C'est à partir de l'atteinte T2 qui atteint déjà la moitié de l'épaisseur du muscle, et ça va jusqu'à T4 où le muscle est complètement atteint et la tumeur sort après la couche graisseuse qui entoure la vessie. Notre sujet aujourd'hui, c'est la partie jaune, ça part du T2 jusqu'au T4, c'est l'atteinte musculaire.

Ensuite, dans la classification de la vessie, vous avez le N qui correspond à l'atteinte ou pas des ganglions, le N0, il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire ; le N1, la tumeur s'est propagée à un seul ganglion qui est atteint dans le pelvis ; N2, c'est au moins deux ganglions qui sont atteints ; et le N3, c'est une atteinte ganglionnaire au-delà du pelvis. C'est pour la classification, ça permet de comprendre un peu pourquoi le libellé parle d'une résection après une atteinte infiltrant le muscle. C'est la classification.

Quelle est la stratégie en résumé ? Notre expert reviendra dessus. Pour le STADE T2-T4 qui nous intéresse aujourd'hui, l'atteinte musculaire, il est préconisé de faire une chimiothérapie

néoadjuvante à base de cisplatine. Deux schémas sont utilisés, soit le schéma intensifié, ce qu'on appelle le DDMVAC, qui regroupe plusieurs molécules, le méthotrexate, la vinblastine, l'adriamycine et le cisplatine, vous avez quatre drogues ; soit l'autre schéma, le schéma gemcitabine-cisplatine.

Après cette chimiothérapie néoadjuvante, les patients sont opérés et c'est la cystectomie radicale habituellement qui est utilisée. Après la cystectomie, il y a deux options. Une option avec un médicament qu'on a validé en 2018, c'est les patients qui ont une tumeur avec l'expression du PD-L1 supérieure à 1 %. Pour lequel il est préconisé de faire un traitement adjuvant par nivolumab, l'OPDIVO. L'autre situation où le PD-L1 est inférieur à 1 %, généralement une surveillance est préconisée.

Il y a d'autres modèles thérapeutiques de prise en charge pour le cancer de la vessie qui atteint le muscle, avec une autre alternative qui ne fait pas l'ablation de la vessie, c'est un traitement plutôt local où on fait une résection locale, suivie par une chimiothérapie, c'est ce qu'on appelle le traitement trimodal. Cette stratégie est peu utilisée en France.

Les molécules qu'on a évaluées dans le cancer de la vessie, la plupart sont anciennes, comme vous l'avez entendu, le cisplatine, vinblastine, tous ces traitements sont des molécules anciennes. Ne tenez pas compte des ASMR qui sont mentionnées à droite, parce que la plupart ont été évaluées avant qu'il y ait le décret qui définit le SMR et l'ASMR. Les notes qui sont citées ici, c'est lors de leur réévaluation, on a mentionné du V, mais si on devait les réévaluer, ils ont un apport thérapeutique dans la stratégie thérapeutique, et surtout avant l'avènement de ces nouvelles molécules.

Le dernier traitement qu'on a évalué, c'est l'OPDIVO, qui a été évalué en 2022 par la Commission, dans le traitement adjuvant pour le sous-groupe de patients avec une tumeur avec un seuil d'au moins 1 %. Vous lui avez attribué un SMR important et une ASMR IV, il avait démontré un gain sur la survie sans événement. À l'époque les données sur la survie globale n'étaient pas matures.

Le dossier qu'on évalue aujourd'hui s'appuie sur une étude de phase III qui s'appelle l'étude NIAGARA, c'est une étude de supériorité randomisée 1 :1 en ouvert, qui évalue un traitement adjuvant, par durvalumab en add-on au traitement par chimiothérapie qui est la gemcitabine cisplatine. Ensuite une cystectomie radicale est pratiquée, suivie d'un traitement adjuvant uniquement par durvalumab, pour le groupe expérimental, l'autre groupe ne recevait pas de traitement, c'était la simple surveillance. Le profil des patients, comme vous le voyez, c'est les T2, T4, c'est-à-dire des tumeurs qui infiltrant le muscle. Il était accepté une absence d'adénopathie, pas d'atteinte ganglionnaire, ou l'atteinte d'un seul ganglion dans le pelvis. Il fallait que ce soit des tumeurs déjà prélabiles, résécables, les patients étaient candidats à une chirurgie, donc un état général qui le permettait. Vous voyez ici le schéma qui est donné, en néoadjuvant, vous avez le durvalumab en add-on, on fait une cystectomie, on se retrouve après en adjuvant avec les huit cycles de durvalumab en monothérapie et surveillance pour la partie comparateur.

Deux critères étaient définis comme critères de jugement principaux : la réponse pathologique complète, qui correspond à T0, c'est-à-dire absence de signe de tumeur dans la pièce opératoire, N0, pas d'atteinte ganglionnaire et M0, aucune métastase. Le deuxième critère principal qui a été défini, c'était la survie sans événement.

Voilà le schéma de l'étude Niagara. Si on regarde les caractéristiques des patients de l'étude, ils avaient une médiane d'âge de 65 ans, 81,8 % étaient de sexe masculin et 73 % des patients étaient des fumeurs. Les patients avaient un statut de performance 0,1 pour tous. Le stade de la tumeur était supérieur à T2, N0 pour 60 % environ des patients et 94,5 % des patients avaient une maladie au stade N0, donc pas d'atteinte ganglionnaire. Pour la majorité, trois quarts, ils avaient une expression du PD-L1 de la tumeur, mais avec un niveau défini dans ce protocole, un seuil élevé qui correspond à plus de 25 %. Ce n'est pas du tout comparable au seuil qui était défini pour l'autre médicament que je vous ai cité, l'autre immunothérapie, l'OPDIVO, qui avait un seuil de 1 % dans son AMM. La fonction rénale était adéquate pour la plupart des patients et l'histologie était de type carcinome urothélial pur pour 84,5 % des patients.

En termes de résultat, sur les deux critères principaux, la réponse pathologique complète, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes. Cette partie évalue un peu en partie l'effet du traitement néoadjuvant. Pour le deuxième critère principal, qui était la survie sans événement, que ce soit une rechute locale ou à distance, il y avait une supériorité établie en faveur du produit. La médiane de survie sans événement a été de 46,1 mois dans le groupe comparateur, et cette médiane est non atteinte dans le groupe expérimental (inaudible coupure son 0.54.42-0.55.11) et elle est attendue pour 2026.

La qualité de vie est exploratoire dans l'étude et en termes de tolérance, les principaux événements qui étaient relevés, c'était la nausée, 53,6 % versus 48,5 %, 38,7 % pour l'anémie, versus 40 %, la constipation, la fatigue. Ces événements étaient avec des proportions qui n'étaient pas très élevées par rapport au groupe comparateur. Par contre, il y avait des événements immunomédiés qui sont connus pour l'immunothérapie, et notamment les dysthyroïdies.

Voilà l'allure de la courbe de l'OS, qui est un critère secondaire hiérarchisé. On vous montre les courbes qui sont séparées, mais pas avec un grand delta quand on regarde l'allure des courbes. Pour le plan de développement et le PUT-RD de ce produit, les critères d'éligibilité et contre-indication proposés dans le dossier de la firme étaient conformes à l'indication retenue. Les variables d'efficacité étaient superposables à celles qui étaient dans l'étude qu'on vient de citer.

Pour ce dossier, nous avons deux experts, Guillaume Marie pour la partie clinique et Sylvie Chevret pour la partie méthodologique. On dispose d'une contribution de l'association Cancer Vessie France, LES ZUROS.

Les points de discussion qu'on a un peu cités, c'était les critères de l'AP sont-ils bien remplis ? On se posait la question de la place de cette nouvelle stratégie périopératoire, avant la

chirurgie et après, par rapport à l'autre stratégie qu'on a déjà validée, c'est-à-dire l'utilisation d'OPDIVO chez les patients qui sont déjà opérés en adjuvant.

Je ne sais pas dans quel ordre vous voulez procéder.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va commencer par l'association. Je ne sais pas qui présente, c'est Anne-Pierre.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- L'association c'est Cancer Vessie France, LES ZUROS, une association non agréée, 15 bénévoles actifs, 110 membres adhérents. La nature de la contribution, il y a déjà l'expérience et les connaissances de l'association, des échanges avec des urologues, oncologues sur les résultats de l'étude, mais aussi et surtout une enquête anonyme de 26 patients et/ou proches aidants. En termes de profils répondants ils correspondent à la population concernée, 23 patients, 3 proches aidants, 15 hommes et 11 femmes. Vous voyez également les liens d'intérêts, les financements que l'association ne souhaite pas rendre public.

Les traitements en référence ont déjà été bien expliqués. Là, ce que vous voyez à l'écran, c'est les résultats de l'enquête réalisée auprès de ces 26 patients ou aidants, en x, l'échelle de gravité de 0 à 10, et l'association mentionne notamment un impact en termes de fatigue, plus physique qu'intellectuel, un impact aussi sur l'activité quotidienne, la vie professionnelle et la douleur. Un élément intéressant, c'est également sur l'impact sur la vie sexuelle, qui là est très marqué. L'association indique que c'est notamment chez les patients.

Concernant les avantages des traitements de référence, l'association indique 57 % de survie globale à cinq ans, tous stades confondus, le pendant de cela, l'inconvénient, c'est que 50 % des patients récidivent, malgré des traitements lourds initiaux, à savoir la chimiothérapie avec des dommages sévères aux reins, des neuropathies chroniques, l'association mentionne aussi une tolérance de ddMVAC moins bonne que **gemcitabine-cisplatine**. Pour la cystectomie, l'aspect mutilant est fortement mentionné, avec son impact sur la sexualité, aussi bien chez les femmes que les hommes.

En termes d'expérience du médicament, avant de partager leur expérience, ils ont également fait des commentaires sur l'indication d'essai clinique, notamment l'amélioration significative de la survie et la survie sans événement. Ils notent un traitement adjuvant long et possiblement lourd et ils regrettent l'absence de données spécifiques sur la qualité de vie, aussi ils regrettent l'absence de données en périopératoire sous ddMVAC. Ils indiquent que IMFINZI pourrait être une option pour les patients qui ne toléreraient pas ce traitement.

L'expérience du médicament, c'est toujours difficile de pouvoir identifier des patients qui reçoivent le médicament. Ils en ont identifié deux avec un impact qui est fort à moyen pour ces deux patients. Un premier patient mentionne des effets secondaires visuels gênants, des démangeaisons et perte de sensibilité des pieds. Bien sûr, ce ne sont que deux expériences, mais c'est tout de même important de les mentionner.

En termes d'attente des nouveaux traitements, clairement, l'association indique que l'objectif est d'améliorer le pronostic des formes opérables et concernant les craintes des effets secondaires supplémentaires à ceux de la chimiothérapie et que cela puisse impacter l'efficacité de futurs traitements en cas de récurrence.

Pour les critères d'autorisation d'accès précoce, les questions qui ont été posées par rapport à ces critères, l'association répond oui aux trois questions : sur la partie rare, grave, invalidante, elle estime que l'impact est majeur pour tous les éléments qui ont été mentionnés précédemment, et notamment aussi la progression de la maladie qui est fréquente. Il y a une efficacité qui est limitée aux traitements actuels, puisque cela concerne 50 % des patients. Par rapport à l'innovation (inaudible coupe son 1.02.08-1.02.42).

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il y a eu quelques coupures, si tu veux conclure.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Effectivement c'était conclure sur l'avis de l'association qui est favorable à l'accès précoce.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup. Guillaume, c'est à toi.

M. Le Dr MARIE, membre de la CT.- Pour revenir aux tumeurs de vessie infiltrant le muscle, c'est ce qui nous intéresse aujourd'hui, il faut qu'elle soit non métastatique. C'est effectivement une maladie grave avec la quatrième place en incidence en France, le septième rang au niveau des décès, tous cancers confondus, c'est à peu près 3 % de décès par cancer en France. C'est relativement rare parce que finalement, au diagnostic, c'est surtout des tumeurs localisées, en dessous du T2, avec des traitements locaux qui sont moins impactant. Dès que c'est au-delà du T2 jusqu'au T4a, c'est 20 % des cas au diagnostic, donc ça fait à peu près moins de 2 000 patients en France par an. On a vu les critères d'éligibilité, aussi avec une bonne fonction rénale et un âge pas trop avancé. Pour le caractère invalidant, on a parlé de l'image corporelle, de la fonction urinaire et qui nécessite souvent de faire une stomie définitive, la mise en place des néo-vessies maintenant est un peu moins fréquente. L'atteinte de la vie sexuelle est très marquée dans le rapport de l'association.

Le traitement de référence, la chimiothérapie néoadjuvante, c'est quelque chose dont on parle beaucoup aujourd'hui, mais ça a moins de dix ans en pratique courante en France. Ce sont des chimiothérapies à base de sels de platine. Il faut avoir un bon état général, il faut une fonction rénale satisfaisante, sur une population qui est tout de même aux alentours de 70 ans, ce n'est pas toujours le cas. La suite, c'est la cystectomie, malgré certaines réponses pathologiques complètes, avec un curage ganglionnaire étendu, donc une phase de chirurgie qui intervient après une chimiothérapie qui est assez lourde. Le chef de projet l'a expliqué tout à l'heure, deux protocoles de chimiothérapie existent. En France, c'est plutôt le MVAC intensifié qui est proposé, ce n'est pas celui qui a été étudié durant l'essai NIAGARA, mais le cisplatine et le GEMZAR, c'est ce qu'on faisait avant. Il faut savoir qu'il n'y a pas le même nombre de cycles dans les deux protocoles de chimiothérapie, donc il y a une certaine lourdeur aussi et une tolérance qui est moins bonne pour le MVAC intensifié. Après, il faut savoir ce qui a été dit par le rapport de l'association, le patient est-il éligible ? Quand il n'est pas éligible au MVAC intensifié, peut-on lui faire du cisplatine GEMZAR ? Ça dépend de la

fonction rénale, ça dépend de l'état général aussi. Ça reste un protocole de chimiothérapie pourvoyeur de toxicités qui ne sont pas négligeables.

Les alternatives thérapeutiques : le protocole de préservation vésicale, en France, ça ne se fait pas beaucoup et c'est une éligibilité des patients qui est plus restreinte au niveau des tumeurs localisées. C'est seulement pour les T2 et T3, il faut qu'il y ait une résection transurétrale de vessie qui soit profonde et complète et, par ailleurs, être éligible à un traitement par radiothérapie puis d'une chimiothérapie. Pour ce type de tumeurs, ça fait la même efficacité. Il y a une possibilité de cystectomie de rattrapage au cas où la tumeur récidive par la suite, mais c'est une partie de la population étudiée aujourd'hui. De plus, c'est une pratique qui n'est pas vraiment faite en France, qui est plutôt outre-Atlantique, il n'y a pas vraiment de traitement approprié. Ensuite, l'utilisation du nivolumab en adjuvant, il y a une contrainte au niveau de l'expression de PD-L1 avec le TPS supérieur à 1 et, par ailleurs, le côté adjuvant.

Finalement, le traitement proposé aujourd'hui est vraiment sur une stratégie de périopératoire et le fait de l'utiliser en amont, c'est ce qui est à étudier.

Ce qu'il faut voir dans cet essai, c'est qu'il y a eu de nombreux amendements qui ont induit des modifications de critères de jugement et de la population à étudier. On va y revenir après. La population à étudier, c'était un âge médian de 65 ans, plutôt représentatif de la pathologie et de la population avec une inclusion de 11 % de patients de plus de 75 ans. Ce n'était pas négligeable parce que ce genre de patients sont déjà assez fragiles avec une éligibilité au cisplatine et avec une fonction rénale satisfaisante qui me paraît un peu plus faible en population générale. Une bonne représentativité du *sex-ratio* avec 80 % d'hommes, et un envahissement ganglionnaire qui était peu présent dans les 5 % de la population à étudier.

Le choix du comparateur, ça reste un protocole qui est validé avec le nombre de cycles qui est proposé en référence. Ce qui peut être critiqué, c'est qu'il y avait deux critères de jugement principaux avec la réponse pathologique complète qui finalement n'était pas significative, bien que ce soit un facteur pronostic majeur. Cela a été étudié avec une amélioration de la survie globale habituellement de plus de 65 % pour les patients qui sont en réponse complète. Pour ces protocoles de chimiothérapie néoadjuvante, c'est autour de 40 % des patients qui sont en réponse complète habituellement sans immunothérapie.

Ensuite, les autres critères sont assez classiques en oncologie. Là, on attend effectivement les données de la survie globale à 5 ans. La première étude avait l'air positive dans ce cadre. C'était significatif au niveau de la survie globale.

Le schéma est assez classique. Ils l'ont associé à la chimiothérapie. Pour la pratique courante, c'est assez simple d'administration. On a parlé tout à l'heure de la toxicité immuno-induite, surtout basée sur les dysthyroïdies et une petite proportion de patients avec des grades 3 et 4 tout de même, qu'il n'y avait pas dans le bras comparateur.

C'est un traitement qui semble permettre une réduction significative de l'apparition de la métastase et du décès lié au cancer. Ce n'est pas négligeable en termes d'innovation. Le plan de développement semble respecté malgré les nombreux amendements. Le besoin médical

n'est pas couvert pour les patients qui n'expriment pas le PD-L1. Dans le cadre du traitement périopératoire, cette stratégie n'existait pas auparavant, donc c'est assez intéressant. Il me semble innovant.

Le délai de prise en charge peut-il être différé ? Non. Habituellement, la cystectomie est programmée dans les moins de trois mois après le diagnostic des tumeurs infiltrant le muscle. On est contraint par rapport à cela. Sinon, il y a un risque d'envahissement tumoral qui est métastatique. La cystectomie doit avoir lieu dans les dix à douze semaines après la dernière cure de chimiothérapie. Il y a eu des études de délai qui ont permis de donner ces fenêtres de traitement. L'idée est que cela ne peut pas être différé.

Ce sont les éléments que je peux vous apporter sur le sujet.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci, Guillaume. On donne la parole à Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je vais revenir sur ce qui vient d'être dit. Il y a eu six amendements au protocole qui sont tous postérieurs aux inclusions et qui sont des amendements tout de même majeurs puisqu'ils portent sur les picots, ce qui est assez inhabituel, notamment sur la population analysée. Initialement, cet essai qui avait stratifié la randomisation sur la fonction rénale n'avait utilisé comme population cible d'intérêt sur le critère (inaudible coupure son 1.12.55-1.13.27).

L'amendement 4 a été réalisé qu'il y avait déjà 966 inclus et a modifié la population cible qui est devenue la population totale de l'essai. Elle a modifié aussi en conséquence le nombre d'événements requis qui est passé à 451 pour un *HR* inchangé à 0,73 sur le critère principal. Il y avait deux critères. Au départ, ça s'appelait des co-critères de jugement. Ils ont changé la dénomination lors d'un amendement en réponse à une remarque de la FDA, je pense. Effectivement, un co-critère, c'est quand vous voulez que l'essai soit positif sur les deux critères et vous n'avez pas besoin de contrôler le risque d'erreur, puisque vous vous imposez une double démonstration.

Dès lors que l'on a deux critères sur lesquels on va conclure de façon indépendante, on est face à des comparaisons multiples qui peuvent augmenter le risque d'erreur de conclure à tort à une différence qui n'existe pas. On contrôle cette inflation et on parle plutôt de critères multiples. Les Anglo-Saxons disent volontiers quand il y en a deux, des *dual endpoints*, c'est ce qu'a utilisé le laboratoire. C'était partagé entre les deux critères qui étaient le taux de réponse complète pathologique et l'EFS. Vous voyez que le risque alpha a été partagé entre les deux, mais de façon très déséquilibrée, puisqu'on a imposé un risque alpha de 1 pour 1 000, ce qui revient à dire que toute comparaison était statistiquement significative uniquement si le degré de signification était inférieur à 1 pour 1 000 pour la PCR, que sur l'EFS, on l'a juste imputé de 1 pour 1 000, donc c'est 4,9 %.

J'en profite pour dire que les intervalles de confiance nous sont donnés à 95 % sur les deux critères, ce que je trouve incohérent avec cette démarche.

Cela dit, il y avait des analyses intermédiaires qui ont été planifiées sur l'EFS, la première lors de l'analyse en 2022, on va le voir, qui a conduit à l'analyse de la rémission complète pathologique, et la deuxième quand il y avait 91 % des événements avec un contrôle du risque alpha, comme vous êtes habitués, avec O'Brien et DeMets.

Il y avait un critère secondaire clé qui est le critère de survie globale. Il nécessitait 428 décès pour une puissance de 80 % sur un *HR* de 0,76, avec un alpha à 4,9 %. Le contrôle de alpha a été contrôlé via une hiérarchie, je vous ai mis le dessin assez simple à côté. Il y a le partage entre les deux co-critères principaux, après on descend dans la hiérarchie. Enfin, je voulais noter que cette analyse intermédiaire qu'on nous présente aujourd'hui lors de la deuxième analyse intermédiaire de l'EFS a été ajoutée par un amendement en juin 2023, c'est-à-dire très tard dans la conduite de l'étude.

Les inclusions ont eu lieu de 2018 à 2021, l'âge médian était de 65 ans avec des extrêmes très larges, qui allaient de 32 à 84 ans. En 2022, on a eu l'analyse de la PCR qui a montré une non-différence significative, c'est le *bar plot* d'en haut qui a été publié dans le *New England*. Ils ont corrigé l'analyse secondairement du fait d'une confusion possible, d'une interprétation différente de la date de point. Le 14 janvier 2022 définissait-il le fait de disposer des données de PCR pour les malades ? Ou avaient-ils été opérés avant cette date ? Selon que l'on utilise l'une ou l'autre des définitions, on obtient des résultats différents qui deviennent potentiellement significatifs, mais le laboratoire insiste bien sur le fait que c'est la première qui est celle à retenir.

Cela dit, de mon point de vue, de toute façon, ce sont des différences qui montrent des OR de l'ordre de 1,5 ou 1,6 qui sont peu modifiées par ces corrections. Le *New England* ne présente pas les *odd ratios*, il présente des risques relatifs et des *risks ratios*. Vous verrez que la taille de l'effet est amenuisée par cette mesure d'effet, qui d'ailleurs devrait être privilégiée puisqu'il s'agit d'un essai randomisé, donc on a des mesures d'incidence dans les deux groupes. L'effet absolu, si l'on regarde les différences de risque, c'est de l'ordre de 8 à 10 % en faveur du bras expérimental.

Je vous ai déjà dit que les intervalles de confiance auraient dû être à 99,9 %. Vous imaginez bien qu'ils auraient été bien plus larges.

Sur l'EFS, ils ont réalisé deux analyses intermédiaires. La première, le pourcentage était calculé sur le nombre d'événements requis avant l'amendement 4. C'était 509, il n'y avait que 60 % d'événements observés. C'était non significatif. On a l'analyse qui est présentée pour la deuxième date de point, du 29 avril 2024, avec 96 % d'événements observés, ce qui est supérieur à ce qu'ils avaient postulé à 91 %, et un HR qui est en dessous de celui qui était escompté.

J'ai deux choses à remarquer. D'abord, c'est un critère composite qui incluait la progression, le refus de la chirurgie ou l'impossibilité de chirurgie, les rechutes et les décès en absence de toutes les causes précédentes. Vous voyez que la plupart des événements sont partagés entre les rechutes d'un côté et les décès sans rechute ni absence de chirurgie. Cela laisse penser que

cela peut être possiblement des décès post-chirurgie, d'après ce que j'en comprends. On note aussi que l'on n'a pas le détail des refus de chirurgie par rapport à l'impossibilité de chirurgie.

Dernière chose que je veux dire sur ces courbes, c'est que, comme vous pouvez le constater du fait de l'analyse en 2024, qui apparaît plus de deux ans après le dernier inclus, il y a des censures précoces qui sont expliquées par les causes de censure de l'EFS dans le dossier. C'étaient à la fois les sorties d'études et les visites manquées. On va voir que la plupart restent des sorties d'études, puisque les visites manquées, une analyse est présentée par le laboratoire en analyse de sensibilité et les résultats sont inchangés. Sauf à la troisième décimale.

En survie, c'est l'analyse qui est faite au moment de la deuxième analyse de l'EFS, vingt mois après la fin des inclusions. On retrouve ce que je vous disais, le fait que ce ne sont pas les deux visites manquées qui nous gênent, c'est les censures précoces qui ne peuvent pas être expliquées par ces visites manquées. Il s'agit de 28 malades dans le bras de contrôle et 18 malades dans le bras de traitement expérimental qui sont sorties de l'étude, et j'imagine que ce sont des sorties d'études précoces qui ont potentiellement pu introduire un biais d'information. Cela dit, il y a un effet qui est significatif, qui est à peu près du même ordre de grandeur que ce qui était escompté avec un *HR* à 0,75, on n'a pas de mesure d'effet absolu.

Enfin, la tolérance, globalement, il y a 61 % d'effets sévères dans le bras expérimental et 50 % dans le bras de contrôle.

En conclusion, l'aspect positif, c'est bien sûr un essai randomisé qui montre un bénéfice à la fois en EFS et en OS. En négatif, ce qui m'a gênée surtout, mais j'aimerais bien avoir l'avis de Thierry Facon, sur le schéma thérapeutique complexe, le fait qu'on a à la fois une molécule qui est donnée en néoadjuvant puis en adjuvant. Cela m'a rappelé une histoire précédente.

Je me suis demandé si le bras comparateur était si optimal que cela, d'une part, parce qu'on a vu que la chimiothérapie n'est pas utilisée en France parce qu'elle a été montrée inférieure à une autre et qu'en plus, en adjuvant, il me semblait que le nivolumab avait l'AMM chez ces malades.

Je souligne tout de même l'importance du nombre d'amendements, notamment importants sur les populations, sur les critères de jugement et leur moment d'analyse, qui sont postérieurs aux inclusions, et deux sont même postérieurs au résultat de l'analyse intermédiaire 1, ce qui met tout de même un peu mal à l'aise.

Enfin, je laisserai à votre appréciation le fait que la taille d'effet puisse apparaître modeste en survie, et je regrette de ne pas bien comprendre ce que deviennent ces malades après cystectomie. Il y a un peu plus de 80 % dans les deux groupes qui ont une cystectomie. Je me demandais quelle était la qualité de vie. D'après ce que vient de dire Guillaume, tout le monde n'a plus de reconstruction vésicale. Je pensais que c'étaient des éléments de qualité de vie qui pouvaient être aussi importants à prendre en compte.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Sylvie. Guillaume, tu peux peut-être commenter les éléments qu'a soulevés Sylvie, en particulier le fait qu'il y avait une chimiothérapie en néoadjuvant qui n'était pas la meilleure, le fait qu'il y a le nivolumab chez les patients en adjuvant qui peut poser le problème du traitement approprié. On a l'impression que c'est l'histoire d'un médicament que nous avons vu la dernière fois, mais en sens inverse. Que peut-on dire là-dessus ?

M. Le Dr MARIE, membre de la CT.- Pour la pratique de la chimiothérapie, on part cisplatine-GEMZAR versus le MVAC intensifié, c'est une pratique assez française puisqu'il y a eu un essai français conduit par le GETUG qui était VESPER, qui comparait justement la toxicité, la tolérance, la survie globale. La tendance était plutôt à l'utilisation du MVAC intensifiée malgré la toxicité plus importante.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Cela pose la question du comparateur. Existe-t-il un traitement approprié ?

M. Le Dr MARIE, membre de la CT.- Le GEMZAR et la cisplatine c'est un traitement approprié. Il est validé et utilisé en France. Il y a encore des équipes qui utilisent le cisplatine-GEMZAR. Le côté intensifié, c'est plus lourd à mettre en place parce que souvent, on hospitalise des patients et ce sont des traitements qui sont administrés sur deux jours. Il y a encore des équipes qui font du cisplatine-GEMZAR. Dans le monde, il y a encore beaucoup de pratiques comme ça. Pour le côté nivolumab en adjuvant, ce sont seulement les patients qui sont éligibles en fonction d'expression de PD-L1. Il y a une partie des patients, 75 %.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- 18, 20 % qui étaient éligibles.

M. Le Dr MARIE, membre de la CT.- Tu dis 20 % des patients qui étaient éligibles avec le nivolumab ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.-Oui, en fonction de leur PD-L1.

M. Le Dr MARIE, membre de la CT.- Là, finalement, il y en a beaucoup plus. Je pense qu'il y en a une partie qui tire un bénéfice aussi de l'immunothérapie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- 73 %.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Le chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- C'était par rapport au PD-L1. Les 73 %, ce sont des patients qui ont un PD-L1 élevé avec la définition dans le protocole de plus de 25 %. On ne sait pas exactement quelle est la proportion de patients qui relèveraient d'un traitement pour OPDIVO qui lui est à plus de 1 %.

M. Le Dr MARIE, membre de la CT.- En sachant que ce sont deux scores totalement différents, OPDIVO c'est du TPS et l'autre, c'est juste une expression, donc on ne peut pas comparer les deux populations. C'est toujours la difficulté avec l'expression de PD-L1.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Catherine.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- J'ai une question pour Guillaume. On parle de cystectomies sur les stades T2 ?

M. Le Dr MARIE, membre de la CT.- Oui. Ce que l'on explique, c'est chimiothérapie néoadjuvante, mais après l'éligibilité, on finit toujours par faire la cystectomie à la fin, sauf les patients qui sont en refus. Dans l'essai clinique, il y avait beaucoup de refus par rapport à ce qu'on a en pratique, mais c'est une étape qui est nécessaire. Pour l'instant, il n'y a pas d'essai de désescalade sur le fait qu'il n'y ait pas de cystectomie. L'impact sur la qualité de vie, les patients avec ou sans immunothérapie, finalement, ont eu une cystectomie à la fin. Au niveau de la qualité de vie et des séquelles post-thérapeutiques, post-chirurgie, on en est encore à ce stade aujourd'hui, que ce soit dans le bras comparateur ou avec expérimental.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Thierry.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- J'avais une petite question. Pour revenir sur le nivolumab, au moment où on a démarré cet essai, l'option nivolumab aurait-elle été possible, indépendamment des histoires de seuil dans lesquelles j'ai beaucoup de mal à me repérer ? Parce que c'est vrai que ça aurait tout de même été un essai un peu compliqué à se dire que le bras contrôle aurait eu ma chimio, la cystectomie et le nivolumab et l'autre aurait eu le médicament d'investigation avant et après.

M. Le Dr MARIE, membre de la CT.- Le nivolumab, a été étudié quasiment en même temps que le durvalumab, donc on n'avait pas les données du nivolumab non plus.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Le bras contrôle n'est pas invalide, à la fois s'agissant de la chimiothérapie et de l'absence de nivolumab au moment où l'essai a été réalisé.

M. Le Dr MARIE, membre de la CT.- En 2022, il y avait six essais de phase III qui étaient en étude en immunothérapie périopératoire. Là, on n'a que les résultats de deux essais, après il y a tous les essais avec les ADC et l'immunothérapie qui vont intervenir dans les années qui viennent.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Merci.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- J'ai une question. J'avais en tête que la chimio était recommandée sur les bases de l'essai VESPER était plutôt le MVAC dose-dense, et qu'on gardait le cisplatine-GEMZAR pour ceux qui étaient non éligibles, même si je comprends entre les lignes que comme c'est un essai français, faire du MVAC dose-dense est plutôt une pratique française. Dans les autres pays, ils font plus de cisplatine-GEMZAR ? Parce que là, par rapport aux recommandations de prise en charge françaises, cela me gêne un peu que le bras comparateur soit cisplatine-GEMZAR puisque cela ne correspond pas, dans ce que j'ai perçu, à la pratique. Cela répond à une question pour ceux qui sont non éligibles au MVAC ou dans ce cas, on peut se dire qu'ils ont un bénéfice à avoir peut-être le traitement avec l'immuno périopératoire versus le cisplatine-GEMZAR seul, et encore, on ne sait pas par rapport au nivolumab dont le développement a été concomitant. Mais sur ce qui me paraît être une

partie importante de la population, par rapport au MVAC dose-dense, là, on n'a pas d'information.

M. Le Dr MARIE, membre de la CT.- Dans les recommandations françaises, ils mettent chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine donc ils laissent le choix entre les deux bras. Ils ont mis en avant l'essai VESPER qui comparait six cycles de MVAC, versus quatre cycles de cisplatine-GEMZAR en périopératoire. Finalement, sur le contrôle local, il y avait une réponse qui semblait plus importante. J'avais retenu que ces données en survie globale étaient également plus importantes. Mais finalement, on a les deux essais un peu discordants : il y avait un essai écrit en littérature française où ça mettait survie globale augmentée, et dans l'essai du *Lancet* on avait une survie globale qui n'était pas franchement augmentée.

Un chef de projet pour la HAS.- Absolument.

M. Le Dr MARIE, membre de la CT.- J'ai un point de discorde parce que j'avais surtout retenu les recommandations françaises. Quand on voit la survie globale à cinq ans, ce n'est pas aussi vrai que ça.

Un chef de projet pour la HAS.- Absolument, oui. Pour le résultat à cinq ans, il n'y avait pas de différence sur l'OS. C'est écrit que ça apporte un avantage. Après, sur l'OS, ils parlent d'un avantage et quand ils parlent de la survie sans évènement, ils parlent d'un avantage significatif. Ils lient un peu pour le critère intermédiaire que c'est établi sur le plan statistique, mais l'OS, non, à cinq ans, non.

Je profite puisque j'ai ce micro, la deuxième remarque, c'est que quand ils ont fait l'essai en 2018, le MVAC n'était pas encore de pratique. Il n'était pas encore établi puisque la publication avait été démarrée un peu plus tard. À l'époque de la réalisation de l'étude, ce n'était pas la référence. D'ailleurs, dans les recommandations, ils disent une chimiothérapie à base de sels de platine, c'est ce qui est en titre. Ensuite, quand vous regardez à l'intérieur, vous trouvez les deux options. Ils parlent d'un avantage, effectivement, pour le MVAC sur la survie sans évènement. Mais la recommandation dit plus une chimio à base de sels de platine.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- En effet, on voit que le débat tourne autour de l'existence ou non de traitements appropriés. Notamment, j'ai du mal à comprendre comment on va justifier que MVAC dose dense et d'ailleurs nivolumab pour les PD-L1 supérieurs à 1 % ne soient pas des traitements appropriés. Le *design* de l'étude a été fait parce qu'en France, on fait plutôt MVAC, qu'il y avait un développement concomitant. Ce sont des problématiques qu'éventuellement on se pose en droit commun, mais là, c'est un accès précoce, donc des traitements a priori disponibles, je crois que nivolumab c'est disponible, MVAC, c'est disponible. En plus, sur quelle base peut-on justifier que ces deux éléments de traitement ne sont pas des traitements appropriés ?

M. Le Dr MARIE, membre de la CT.- C'est le côté périopératoire, le côté de forme néoadjuvant, il n'y a pas de comparateur. C'est parier sur le fait que l'utilisation en néoadjuvant apporte-t-il un bénéfice par rapport à l'utilisation uniquement en adjuvant ? Pour l'instant, on n'a pas franchement l'information.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Dernière intervention, Alexandre.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Ce sera rapide, puisque c'était exactement le point qu'a soulevé Étienne. On va devoir se prononcer sur : existe-t-il ou non des traitements appropriés pour des produits où on n'a pas les résultats aujourd'hui, comparativement à ce qu'on évalue.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je crois qu'il y a également encore une certaine population de patients, pour argumenter jusqu'au bout, qui pourrait bénéficier de ça, parce qu'ils ne rentrent pas dans l'un ou dans l'autre. Je crois que vous avez entendu l'ensemble des arguments, nous avons à nous prononcer sur les quatre questions. Je vous propose de voter sur les quatre questions. C'est une discussion connue.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Faut-il restreindre le périmètre aux patients qui sont non éligibles au nivolumab, ou éventuellement non éligibles au MVAC dose dense ? Je ne sais pas si c'est défini.

M. Le Dr MARIE, membre de la CT.- Je ne pense pas, parce que l'expression de PD-L1, on va s'en servir dans le cadre de l'adjuvant sur la pièce opératoire. Cette donnée, tu ne l'auras pas en néoadjuvant. On va se baser sur la résection transurétrale de vessie, on va avoir un premier élément, mais ce n'est pas ce qui va nous faire choisir le nivolumab en deuxième intention.

Par ailleurs, sur l'autre partie, les patients non éligibles au MVAC, ça reste des protocoles de chimiothérapie qui sont assez lourds, comme je le disais tout à l'heure. Souvent, les patients qui sont éligibles au MVAC sont éligibles au cisplatine-GEMZAR, sauf les patients avec un risque cardiaque dans le cadre de l'utilisation de l'adriamycine. Et encore, il faut pouvoir supporter une hyperhydratation préalable au cisplatine. Pour les populations qui ne sont pas éligibles au MVAC ne seront pas éligibles au cisplatine-GEMZAR. Après, on partira plutôt sur une alternative de traitement trimodal, justement, même pour des patients avec des maladies plus évoluées, en guise de traitement moins lourd, de pas de chirurgie, pas de chimiothérapie néoadjuvante. Restreindre à cette population, ce sera difficile. On n'a pas de critères de choix bien défini, à mon sens.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est un peu la discussion que nous avons eue dans le bureau et je ne vous dirai pas que le bureau est orienté dans un sens ou un autre. C'est à vous de voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Pour le premier critère maladie grave, rare ou invalidante : 20 voix pour, 1 abstention ; pour le traitement approprié : 16 voix contre, 4 voix pour, 1 abstention ; pour le traitement différé : 16 voix contre, 4 voix pour, 1 abstention ; pour présumé innovant : 16 voix contre, 4 voix pour, 1 abstention.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est un refus de l'accès précoce. Très bien.