



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 mai 2025

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultation 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 - TECENTRIQ 840 mg, 1200 et 1875 mg (1ere ligne CBNPC avancé inéligible) (atézolizumab) (CT-21197)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à TECENTRIQ.

(Docteur Serge Kouzan rejoint la séance)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Kouzan en situation de conflit d'intérêts.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Bonjour Serge. Merci de nous rejoindre pour l'évaluation de TECENTRIQ qui va nous être présentée par notre cheffe de projet. Ensuite, tu prendras la parole, puis Sylvie Chevret pour l'évaluation méthodologique.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Le dossier que vous allez examiner concerne la spécialité TECENTRIQ, atezolizumab, en solution pour perfusion et solution injectable. La demande est faite dans son indication AMM qui est la suivante : TECENTRIQ en monothérapie est indiqué en traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé inéligible à un traitement à base de sels de platine et dont les critères de sélection pour définir cette inéligibilité sont définis au 5.1 du RCP. Le RCP précise ces critères en définissant les patients âgés supérieurs à 80 ans, les patients âgés supérieurs à 70 ans avec comorbidité significative, ou des patients qui auraient un ECOG de 3, ou des patients avec un ECOG de 2, mais aussi des comorbidités significatives. Il est précisé dans le RCP que ces comorbidités significatives sont évaluées par le médecin traitant et sont liées à des affections cardiaques, systèmes nerveux, psychiatriques, vasculaires, rénales, métabolismes et la nutrition, affections pulmonaires contre-indiquant un traitement à base de sels de platine.

Pour cette demande, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV versus la chimiothérapie et pas d'ISP.

Les recommandations dans ces populations spéciales, fragiles, qui ne peuvent pas recevoir le traitement standard sont à peu près similaires pour les recommandations françaises AURA et ESMO. On a des recommandations qui sont préconisées chez les patients qui ont un ECOG de 2 : le doublet de carboplatine plus de la chimiothérapie, l'immunothérapie en monothérapie pour les PD-L1 supérieurs ou égal à 50 %, et la mono-chimiothérapie pour les PD-L1 inférieurs à 50 %. Pour les ECOG 3-4, ce sont les soins de support qui sont préconisés. Pour les patients qui sont âgés, dans les recommandations AURA, c'est supérieur ou égal à 70 ans, les préconisations sont le doublet de chimiothérapie avec carboplatine et paclitaxel, la mono-chimiothérapie et une immunothérapie en monothérapie pour les PD-L1 supérieurs ou égal à 50 %. Il est spécifiquement mentionné dans ces recommandations que TECENTRIQ n'est pas recommandé sur la base des résultats de l'étude IPSOS.

L'étude IPSOS est l'étude qui supporte cette demande. Il s'agit d'une étude de phase III qui est réalisée en ouvert, randomisée, pour recevoir soit l'atézolizumab, soit une mono-

chimiothérapie, le vinorelbine ou la gemcitabine, au choix de l'investigateur. Il s'agit de patients qui seraient naïfs de traitement systémique, qui sont atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancées ou en rechute après une radio-chimiothérapie ou une chirurgie de stade IIIB, inéligibles à un traitement multimodal ou métastatiques de stade IV, qui seraient également inéligible à une chimiothérapie à base de sels de platine en raison de la fragilité de leur état de santé jugé par l'ECOG ou leur âge, et des comorbidités associées. Une stratification a été faite sur l'histologie, le statut PD-L1 et la présence ou non de métastases cérébrales.

Le critère de jugement principal pour cette étude était la survie globale et tous les autres critères secondaires n'étaient pas hiérarchisés. Actuellement, il n'y a pas de définition consensuelle pour définir l'inéligibilité au sel de platine, il s'agit d'une combinaison de critères. On voit d'emblée que les critères de l'étude IPSOS ne sont pas tout à fait similaires à ceux de l'AMM, notamment pour l'ECOG 2, puisque pour l'AMM, il est spécifié que les patients sont ECOG 2 et associés à des comorbidités, c'est donc plus restreint. De plus, on a une sous-population de patients âgés de 80 ans ou plus qui est définie par l'AMM.

Cette étude, je vous l'ai décrite avec ces critères d'inclusion, je ne vais pas revenir dessus. Pour les caractéristiques des patients, on voit qu'on a essentiellement des patients anciens fumeurs d'âge médian, 75 ans, qui sont ECOG 2 pour 75,9 % de la population incluse. Ils étaient majoritairement de stade IV, 86,3 %. Ils avaient un PD-L1 inférieur à 1 % pour 46,8 %, de 1 à 49 % pour 28,7 %, et supérieur ou égal à 50 % pour 16,6 % de la population incluse.

Les résultats du critère principal, la survie globale, on a un *hazard ratio* de 0,78 avec un intervalle de confiance de 0,63 à 0,97, proche de 1. Les médianes de survie étaient de 10,3 mois versus 9,2 mois. La survie sans progression était un critère exploratoire, non hiérarchisé, évalué par l'investigateur, et le *hazard ratio* était de 0,87, non significatif, avec une médiane de 4,2 et versus 4 mois. L'EMA a demandé à faire une analyse post-hoc avec les critères que je vous ai définis initialement, pour essayer de restreindre plus les critères de définition de l'inéligibilité au sel de platine, bien que la comorbidité ne soit pas plus gradée en sévérité notamment. Avec ces nouveaux critères définis par l'AMM, 89 % des patients sont concernés dans la population ITT. Le *hazard ratio* est à peu près le même que celui que l'on retrouvait en population totale, de 0,78 avec un intervalle de confiance, une bande supérieure, proche de 1, 0,98, et une médiane de survie de 10,3 versus 9,4 mois.

La qualité de vie était un critère exploratoire, et par ailleurs, l'étude était réalisée en ouvert. Pour la tolérance, les effets indésirables de grade 3 à 4 étaient à peu près similaires, 45,3 % versus 48,3 % ; on avait plus d'effets indésirables graves, 48,7 % versus 36,1 % avec l'atezolizumab ; des événements indésirables de grade 5, 11,7 % versus 8,8 ; des effets indésirables ayant conduit à l'arrêt de traitement de 13 % versus 13,6 % ; et bien sûr plus d'effets indésirables immunomédiés avec l'atezolizumab, 34 % versus 18,4 %.

Vous avez ici la représentation de Kaplan-Meier pour la survie globale du critère de jugement principal. Sylvie reviendra probablement sur ces résultats avec un croisement des courbes vers 4-6 mois et on voit que très vite, les courbes chutent avec peu de patients dès 24 mois.

Une analyse de RMST a été prévue en analyse de sensibilité pour estimer la survie moyenne sans *time point* prédéfini. Les résultats sont rapportés avec 3,6 mois à un temps de 51 mois et une différence ensuite qui a été montrée par tranche de six mois dans une analyse complémentaire. On voit qu'à six mois, le résultat rapporté est de -0,1, à 12 mois, de 0,2 mois, à 24 mois, de 1,2 mois et à 51,5 mois, à 3,6 mois.

Au final, on a une étude ouverte avec des potentiels biais liés à ce caractère ouvert. Un choix du comparateur discutable, puisque le pembrolizumab en monothérapie était le standard des patients pour les PD-L1 supérieur à 50 %, il y avait l'AMM au début de l'inclusion et ça aurait pu être le comparateur pour 16 % des patients de cette étude. Dans les points qui sont également discutés, le docetaxel en mono-chimiothérapie, au même titre que le gemcitabine et le vinorelbine, et le pemetrexed pour les non épidermoïdes parmi ces patients ECOG 2.

Ensuite, la population est hétérogène, puisqu'il n'y a pas de définition standard de l'inéligibilité à un traitement à base de platine, donc des critères qui sont assez imprécis dans l'étude, qui reposent largement sur le jugement de l'investigateur dans l'étude IPSOS, et la possibilité pour les patients inéligibles au cisplatine de bénéficier du carboplatine par rapport à la pratique courante, qui peut engendrer un problème de transposabilité des données de cette étude.

Le gain est modeste en survie globale, on l'a vu à la *hazard ratio* de 0,68, des médianes de 10,3 versus 9,2, en RMST, 3,6 mois à 51 mois, et potentiellement une surmortalité initiale.

Il y a une absence de gain en survie sans progression démontrée, une population AMM qui a été réalisée à partir d'une analyse post-hoc, une qualité de vie exploratoire et un profil de tolérance marqué par un surcroît de toxicité, en particulier pour les effets immunomédiés, et un produit qui fait l'objet de mesures additionnelles de réduction du risque.

Pour ce dossier, on a fait appel au docteur Serge Cousant, au professeur Sylvie Chevret. Il n'y a pas eu de contribution d'association de patients.

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

M. KOUZAN. Bonjour à tout le monde. La cheffe de projet a déjà dit beaucoup de choses, je vais essayer d'être synthétique et de présenter un peu le cadre de réflexion. Là, on parle des cancers du poumon métastatique sans addiction oncogénique. C'est malheureusement le cas des trois quarts des patients qui sont diagnostiqués avec un cancer du poumon. Dans ce cadre, le traitement est systémique, fait appel à la chimio et/ou immunothérapie. Ce cadre s'applique aux patients hyper sélectionnés de toutes les études cliniques du monde, c'est-à-dire un statut ECOG 0 ou 1, et en général plutôt des gens de moins de 70 ans. Le standard est modulé par le taux des PD-L1 et on y reviendra très brièvement après.

La problématique de ce dossier, c'est la cible, ce ne sont pas ces patients, ce sont les patients qui sont soit fragiles, c'est-à-dire qui ont un statut de performance de 2 ou plus de 2, et/ou des gens qui ont plus de 70 ans. Dans ce cadre, on sait depuis la nuit des temps qu'il y a une majoration de la iatrogénie, il y a une majoration de la mortalité induite par le traitement.

Nous allons décortiquer d'une part l'influence de l'âge, ensuite on va décortiquer l'influence du statut de performance. En ce qui concerne l'âge, c'est-à-dire les plus de 70 ans dont je fais partie, et beaucoup d'autres dans cette salle, je pense, on est passé en trente ans de l'abstention de traitement palliatif unique vers un traitement actif. Cela s'est passé à l'orée des années 2000 pour dire que mono-chimiothérapie, c'est mieux que rien. Une étude importante en 2011, qui est d'ailleurs une étude française, mais ce n'est pas parce qu'elle est française, mais elle est excellente, qui montre que chez les gens qui ont de 70 à 90 ans et qui ont un statut de performance zéro, mais incluant également des patients PS2, un doublet associé en carboplatine et une autre chimiothérapie, genre carboplatine, gemtadine, ou autre entraîne un avantage de survie. Depuis plus de dix ans, depuis une quinzaine d'années, ce doublet est le standard en France.

Ce qu'il faut bien aussi saisir, c'est qu'on ne peut pas mettre la cisplatine, qui est un médicament qui nécessite une hyperhydratation et qui a une néphrotoxicité beaucoup plus importante, dans le même sac que le carboplatine qui ne nécessite pas d'hyperhydratation. L'essai dont je parle a été fait avec le carboplatine.

On est passé de « plus de 70 ans, on ne fait rien » à « plus de 70 ans, on fait des choses », plus de 70 ans n'a pas une tolérance aussi bonne que moins de 70 ans. Très récemment, un essai clinique a montré que la chimiothérapie d'entretien, c'est-à-dire les administrations répétées qu'on fait après les quatre ou cinq premiers cycles initiaux, entraînait une iatrogénie excessive. Il y a tout de même un petit bémol en ce qui concerne l'âge. Là, on parlait de la chimiothérapie.

Quel est l'effet de l'immunothérapie ? Actuellement, il y a une étude en France qui s'appelle ELDERLY, qui est en cours chez les patients qui ont 70-80 ans en comparaison avec le standard dont je parle, qui est le doublet carboplatine.

Qu'en est-il des sujets fragiles et des critères d'intolérance au platine ? La cheffe de projet l'a déjà mentionné, on a assez peu de données, finalement. On a montré dans l'essai dont je parlais précédemment, qui incluait tout de même 27 % de patients PS2, que le doublet carboplatine est mieux qu'une mono-chimiothérapie. Cela a été confirmé par une revue Cochrane, une méta-analyse. Par contre, et j'y reviendrai après, très récemment une étude, qui évaluait un doublet d'immunothérapie, a été interrompue pour futilité. Elle a été publiée très récemment et montre d'ailleurs des résultats un peu similaires au dossier dont on est en train de parler.

Le deuxième point, l'intolérance au platine, c'est une notion qui est non standardisée. Les urologues ont des critères qui sont surtout centrés sur la *clearance* à la créatinine. Par exemple le cisplatine est autorisé quand la *clearance* est supérieure à 40-50, pour le carboplatine c'est beaucoup plus permissif, c'est contre-indiqué si la *clearance* est inférieure à 30, c'est tout de même une bonne insuffisance rénale, c'est contre-indiqué si le statut ECOG est supérieur à 3, ou quand il y a une insuffisance cardiaque stade III de la classification de New York. Ce sont tout de même des gens assez altérés.

Une fois que l'on a posé ça comme décor, le standard thérapeutique en France, je ne vais pas le détailler, mais il est modulé par les PD-L1 à plus de 50 %. C'est juste pour montrer qu'en encadré rouge, il y a toujours le doublet carboplatine, quel que soit le PD-L1. Pour les patients qui sont non éligibles au carboplatine, encore une fois, les critères sont beaucoup plus permissifs que pour le cisplatine, c'est la mono-chimiothérapie.

Une fois que l'on a dit ça, l'atezolizumab est un anti-PD-L1 de la même classe que pembrolizumab, nivolumab, durvalumab. Il a été évalué plusieurs fois en CT, je passe sur les détails. On est en train de discuter une indication qui a fait l'objet d'une AMM européenne en août 2024. Le critère majeur, c'est le mot d'inéligibilité à la chimiothérapie par platine.

Tout cela est basé sur l'essai IPSOS, qui est une étude randomisée, mais ouverte, qui a débuté en 2017. C'était des patients qui avaient un stade IV ou un stade IIIB inopérable. On parle des patients sans addiction oncogénique, et c'est un point très important. L'inéligibilité à la base de platine était déterminée par l'investigateur sans qu'il y ait de critères précis dans le protocole. Ensuite, en fonction du stade de performance, que ce soit 2 ou 3, là, je ne jouais pas. Par contre, 1 ou 2, il fallait avoir des comorbidités. Encore une fois, il y a un flou puisque c'est comorbidité substantielle.

Pour les critères d'exclusion, ce qui est intéressant à noter, c'est que la pathologie cardiovasculaire significative était un critère d'exclusion, en particulier l'insuffisance cardiaque de classe II, alors qu'on autorise jusqu'à la classe III pour les urologues. D'autre part, la fonction rénale devait être normale pour être inclus, et le critère d'exclusion, c'était la créatinine supérieure à 1,5, la limite supérieure à la normale. En gros, ils ont exclu les patients pour lesquels on peut discuter une inéligibilité au platine. La randomisation a été deux pour un. La durée du traitement n'était pas limitée.

Le critère principal, c'est la survie globale. Après, il y avait des critères différents, dont la qualité de vie, mais on va en reparler tout à l'heure.

Il y a 453 patients inclus, comme c'est deux pour un, il y a 302 d'un côté et 151 de l'autre. Ce sont des cancers du poumon sans addiction oncogénique, donc c'est les blancs ayant fumé, grosso modo. 76 % des patients avaient un statut de performance 2, c'est-à-dire un statut de performance pour lequel en France, le standard est le doublet. Il y avait même des patients qui avaient moins de 70 ans, 27 %. Les PDL, il y en avait aussi bien des positifs que des négatifs. Il y a eu des traitements préalables. Il y a un déséquilibre en ce qui concerne la radiothérapie qui aurait pu influencer l'efficacité de l'immunothérapie, mais l'industriel nous a donné des données qui montrent qu'il n'y avait pas d'influence sur les résultats.

En ce qui concerne les comorbidités, qui est un point important de ce dossier, on ne le voit pas. En regardant le dossier, il y a un listing, genre HTA, etc., mais on ne voit pas dans les comorbidités d'évidence de significativité. On n'est pas capable de dire sur les comorbidités des patients inclus celles qui sont significatives ou pas. Encore une fois, l'inéligibilité au platine est relative, car il était requis d'avoir une fonction rénale quasi normale. En plus, les gens qui ont eu, dans la suite de ce protocole, un deuxième traitement, il y en a 31 % dans le bras

atezolizumab et 17 % dans le bras chimio qui ont eu une chimiothérapie avec du platine par la suite. Cette inéligibilité est toute relative.

Les résultats, Sylvie va y revenir, le risque n'est pas proportionnel. Il y a une surmortalité initiale, même si elle n'est pas majeure, et il y a un petit avantage qui apparaît au-delà de 12 mois. Si on fait les comparaisons ponctuelles, mais je ne suis pas sûr que ce soit orthodoxe sur le plan statistique, il n'y a que celle à 24 mois dont l'intervalle de confiance n'inclut pas le risque zéro. Un petit résultat de survie globale avec une surmortalité initiale. La cheffe de projet a dit qu'en RMST, c'est-à-dire en aire sous la courbe, c'est 3 mois sur 50 mois.

Pour les autres résultats, la PFS, c'est pareil. Le taux de réponse est un peu amélioré, 17 % versus 8 %, mais il y a tout de même un taux non négligeable de patients qui sont non évaluables sur ce critère. Je ne comprends pas, je ne sais pas ce que ça veut dire 17 % quand il y a 7,9 % non évaluables. Le niveau de PDL n'a pas d'influence sur les résultats.

En ce qui concerne la qualité de vie, cela rejoint les interrogations que l'on a depuis des siècles sur ces scores. Alors que la plupart des gens meurent très rapidement, la médiane des scores de qualité de vie est stable au fil des temps, ce que je ne comprends pas. Certains items sont mieux sous chimio, d'autres mieux sous immuno. Manifestement, la qualité de vie dans les études d'enregistrement, pour le moment, et même en général, ce sont des scores qui sont non sensibles et dont on ne peut rien en tirer.

Ce qui est intéressant, c'est que si on regarde les résultats selon le statut de performance initiale, on voit que seuls les gens qui ont l'ECOG 0/1, ont pas de surmortalité initiale puisque la courbe atezolizumab, c'est la courbe en rose par rapport au bleu qui est la chimio. Les deux autres, c'est-à-dire ECOG 2 ou ECOG 3, ont cette petite surmortalité initiale. On peut se demander si les résultats globaux ne sont pas tirés par l'ECOG 0/1. D'ailleurs, ce qui est intéressant, c'est que dans l'étude qui a été interrompue pour futilité dans la double immunothérapie, auquel je faisais allusion initialement, c'est un peu le même type de résultat global, et avec le même type de décortication par statut de performance.

Sur la tolérance, il faut savoir que la plupart des gens sont morts rapidement, donc la durée de traitement la médiane est très courte. Il n'y a pas de différence majeure d'incidence, en particulier des événements indésirables de grades 3-4. Il y a un peu plus de grade 5 dans l'atezolizumab, 11,7 % versus 8,8 %.

Sur la typologie, comme dans toutes les comparaisons avec la chimiothérapie, à droite en bleu, ce sont des événements indésirables de type immunomédiés et en rouge, pour la chimio, ce sont surtout les accidents hématologiques, les neutropénies.

Ce qui est intéressant, c'est quand on regarde les causes de décès, il y a un petit avantage de décès pour l'atezolizumab qui est de 5 % au global. Si on fait la stratification, on gagne sur les décès dus à la progression de la maladie, 59,6 % versus 70 %. Par contre, on perd sur les événements indésirables, 11,6 % versus 8,8 % et sur « autres ». C'est une cause que j'ai vue de manière répétée dans les dossiers d'immunothérapie. Il y a souvent des « autres » et c'est

souvent au désavantage de l'immunothérapie. Je pense que c'est la traduction d'un genre d'affaiblissement général de l'organisme. Voilà le différentiel qui est décortiqué.

Au total, il y a plusieurs faiblesses dans ce dossier. Je ne parle même pas de la taille de l'effet qui est très mineure. Il y a un caractère flou et subjectif de l'intolérance au platine qui n'empêche pas qu'il y ait des gens qui soient mis au platine en deuxième ligne. On met dans le même sac le carboplatine et le cisplatine, alors que la tolérance est très différente. Le bras contrôle est non optimal. Ça aurait dû être une bichimiothérapie carboplatine, gemcitabine ou autre. 76 % des patients inclus dans ce dossier sont des PS2 qui sont traités comme ça par carbo-taxol en France. Le différentiel de survie qu'on observe dans ce dossier est contre un comparateur qui a démontré son infériorité en 2011. Il y a une surmortalité, comme dans un essai de bi-immunothérapie récemment interrompu pour futilité.

Pour la place dans la stratégie thérapeutique dans les standards français, cette option est explicitement non recommandée. Pour terminer, personnellement, je mettrais un SMR faible et une ASMR, soit V, soit insuffisant.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci Serge. Je passe la parole à Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je ne vais pas avoir grand-chose à rajouter après ça. D'abord, Serge vous l'a dit, l'essai a été conduit sur une population assez mal définie et qui est différente de celle de l'AMM. Sur un plan de méthode, le critère de jugement principal qui est la survie globale a été modifié trois mois après la fin des inclusions en ajoutant une analyse intermédiaire. Il y avait des critères secondaires qui étaient sans contrôle de risque alpha. C'est une étude particulière où la survie globale n'est bien le critère de jugement principal, mais après, il n'y a aucun contrôle des risques d'erreur sur les autres critères.

On n'a pas de résultats présentés sur l'analyse intermédiaire. On nous dit simplement que le DSMB a dit qu'il fallait continuer l'étude. On n'a que les résultats de l'analyse sur les 453 inclus rapidement, d'ailleurs en deux ans. On voit qu'à la date de point, d'avril 2022, on a un bénéfice marqué par un HR à 0,78 avec des médianes qui étaient de 10,3 mois versus 10 attendus dans le bras expérimental, et 9,2 mois dans le bras contrôle par rapport à 7 mois attendus, ce qui m'a un peu interpellée, d'autant plus que Serge avait convaincu que le bras contrôle n'était pas optimal. Je ne sais pas s'il voudra revenir là-dessus.

Comme il vous l'a dit, les groupes se croisent. On a demandé un test de proportionnalité des risques pour savoir si l'effet est constant dans le temps. C'est le schéma qui est en bas à droite, avec un P qui est à 0,056, en sachant que c'est des tests qui sont peu puissants. On a tout de même une indication assez forte pour penser que l'effet du traitement n'est pas homogène dans le temps. Comme vous l'a dit Serge, la différence des espérances de vie sur la durée de l'étude, c'est-à-dire le gain moyen des malades qui ont été dans le groupe traité a été sur un peu plus de quatre ans, de 3,6 mois.

Ce qui m'a un peu interpellée, c'est le fait qu'ils ont testé l'homogénéité d'effet et recherché des interactions, mais sans test. Ils ont rajouté en critère secondaire, après la fin des inclusions

lors d'un amendement, l'analyse restrictive sur les seules PD-L1 positives, que ce soit en survie ou en PFS. Je vous ai mis la survie, ce qui est peu commenté dans le dossier, mais qui ne montre aucune différence.

Sur la PFS, il n'y a pas de différence. Il n'y a pas de gestion du risque alpha, mais comme ce n'est pas significatif, ce n'est pas vraiment le problème. Comme l'a dit Serge, la tolérance, on en a déjà parlé. Je voulais revenir sur le mode de présentation dans la publication du New England, qui pour moi a l'air de suggérer même une baisse des événements indésirables, ce que je considère comme une forme de sélection des résultats qui sont présentés en termes de tolérance dans cet essai.

En conclusion, Serge a largement parlé de la population, du fait qu'elle soit imprécise, qu'elle soit différente de l'AMM. Pour le groupe contrôle, il a parlé beaucoup de la recommandation qui est plutôt une bithérapie. Je me suis demandé aussi s'il y a un malade sur six qui était éligible au pembrolizumab du fait de sa valeur de PD-L1. Également, on aurait pu en tenir compte. C'est un essai en ouvert sans *switch* autorisé. Même si sur un plan méthodologique, c'est peut-être plus facile de porter des conclusions, je trouve ça inéthique dans un essai en cancérologie de ne pas autoriser que le malade en échec puisse bénéficier du traitement. Le bénéfice en survie est possiblement inconstant dans le temps et me semble relativement modeste, avec un gain en survie sur un peu plus de quatre ans de trois mois, possiblement retardé avec une surmortalité précoce. Il n'y a pas de différence sur la survenue d'une progression. Il n'y a pas de mesure de qualité de vie pour ces malades, justement sur une fin de vie qui me semble tout de même rapide pour tout le monde.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci. J'avais un petit commentaire en préambule. Je suis tout de même très surpris par le fait que le critère d'inclusion en termes de fonction rénale, ce serait une créatininémie fois 1,5 anormale. Ceci pour deux grosses raisons tout de même, c'est qu'étant donné le profil des patients qui sont des ECOG 2/3 souvent et qui sont âgés, il y a une part de dénutrition qui est forcément sous-entendue et qui abaisse faussement la créatinine d'une part. D'autre part, c'est un âge où physiologiquement, la filtration glomérulaire diminue et la créatininémie est un reflet totalement non fiable. Je suis très surpris par ce point.

Par ailleurs, je voulais juste dire à Serge que les néphrologues font moins de différence que tu ne sembles en faire entre le carboplatine et le cisplatine, parce que finalement, vu que le carboplatine est annoncé théoriquement moins néphrotoxique, mais dans les faits, il l'est quasiment autant. C'est un peu un vœu pieux pour certains aspects.

Je passe la parole à Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT. - Bonjour à tous, bonjour Serge. J'avais un commentaire et une question. Le commentaire, c'est que c'est tout de même bien, il faut s'en féliciter d'avoir des essais qui se consacrent à ces populations particulières qui sont négligées habituellement dans les essais thérapeutiques standards. C'est donc une très bonne chose d'avoir ce type d'essai.

La deuxième chose, c'est concernant l'inéligibilité au sel de platine. Tu as beaucoup insisté sur l'aspect néphrologique de la question, mais dans la pratique et notamment chez les sujets âgés, il y a d'autres raisons d'être prudents ou de contre-indiquer les sels de platine, ce sont par exemple les surdités ou les neuropathies périphériques, et ça arrive particulièrement notamment la surdité chez les personnes âgées. Dans ces populations, ce traitement pourrait trouver une place en alternative à la monochimiothérapie, qui ne fait pas mieux manifestement, mais ça peut être une alternative à proposer aux patients. Qu'en penses-tu ?

M. KOUZAN. - Je suis d'accord avec ce que tu dis, c'est pour cette raison que je n'ai pas dit qu'il fallait le rejeter complètement. Je voudrais tout de même dire à Pierre que dans la pratique pneumologique, le carboplatine et le cisplatine n'ont pas du tout la même tolérance. Je ne parle pas de la fonction rénale, je parle d'une manière générale. L'expérience avec le cisplatine, c'est que souvent, cela fait basculer le patient dans la fragilité, alors que le carboplatine, surtout avec la chimiothérapie associée, le Taxol qui est administré toutes les semaines à petite dose, il y a vraiment une différence majeure de tolérance globale. Ce n'est pas pour rien que c'est le standard de fait, et non le cisplatine.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Je n'en doute pas, je ne me prononce pas là-dessus, Serge, je suis d'accord avec toi. Simplement, au niveau rénal, ce qui est toxique pour le tubule, c'est l'ion platine. L'ion platine est présent de la même façon. Il y a des études, aussi bien animales qu'humaines, qui montrent que c'est quasiment pareil.

M. KOUZAN. - D'accord. Sinon, il y a vraiment une tolérance complètement différente.

Pour revenir à la remarque de Hugues, je suis d'accord qu'une mono-immunothérapie, chez certains, pourrait être une alternative, mais c'est déjà ce qui se réalise au coup par coup. Néanmoins, on ne peut pas dire que ce médicament a fait la preuve d'une supériorité par rapport au traitement habituel.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Catherine.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT. - J'ai une question pour Serge. Tu as parlé de l'inactivation des immunothérapies par la radiothérapie. Tu as plus de données là-dessus, s'il te plaît, merci.

M. KOUZAN. - Ce n'est pas l'inactivation, c'est l'activation. C'est un mot compliqué qui s'appelle l'effet abscopal. Ce n'est pas bien étudié, c'est signalé. C'est pour cela que, comme il y avait un déséquilibre, j'avais demandé à l'industriel qu'il nous donne des data et si cela t'intéresse, je peux t'envoyer une ou deux références sur cet effet abscopal. C'est une activation. Si on fait de la physiopathologie de café de commerce, on pense que la radiothérapie fait libérer des antigènes qui, après, vont être reconnus par le système immunitaire.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Thierry ?

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- J'avais une question. Dans le document, il est fait état d'une extension d'indication en 2021 avec ce médicament avec une ASMR IV dans une population différente. Mais cette population prend les PD-L1 supérieurs à 50, elle ne fait pas de référence ni à la fragilité ni à l'âge des patients. Mais au bout du compte, cette extension d'indication de l'époque étant neutre vis-à-vis de la fragilité, elle n'empêche pas de prescrire ce médicament à des gens fragiles ?

M. KOUZAN.- Si je me rappelle bien, ce sont des patients qui étaient ECOG 0 ou 1, je pense, à l'époque.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Ce n'est pas précisé dans le document.

M. KOUZAN.- S'il y avait eu des patients PS2 ou PS3, ça se saurait. Comme disait Hugues, les patients PS2 ou PS3, c'est une population qui n'est jamais incluse dans les dossiers d'enregistrement. L'AMM d'octobre 2021 pour lequel on leur avait donné un important, IV, c'était une AMM miroir de celle qu'a le pembrolizumab, sur les plus de 50 %, c'était monothérapie, et c'était ECOG 0/1.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Que sait-on du pembrolizumab chez les gens qui sont moins de 50 % ?

M. KOUZAN.- Le pembrolizumab marche à condition qu'il soit associé à la chimiothérapie. Il a l'AMM. Les standards thérapeutiques, c'est plus de 50 % mono- immunothérapie et moins de 50 %, c'est immuno plus chimiothérapie. En gros, on pense à la même chose que pour l'effet abscopal de la radiothérapie, on pense que la chimiothérapie, en endommageant les composants cellulaires, fait qu'il y a une augmentation de la présentation des antigènes.

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

M. Le Pr COCHAT, Président.- Audrey.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- J'ai une question par rapport à la population. Quand je regarde la publication initiale et le titre, je comprends que possiblement, on cible les patients qui ne sont pas capables de recevoir une bithérapie avec du platine, mais surtout de recevoir deux médicaments en association. Dans ce cas, je comprends le bras comparateur qui est une chimiothérapie en monothérapie, puisqu'ils ne sont pas aptes à recevoir deux produits, et je comprends mieux le schéma de l'essai. J'ai l'impression que dans nos documents, peut-être plus français, ou dans la demande qu'ils ont faite, il y a beaucoup de points de discussion sur la fonction rénale, et dans ce cas, je ne comprends plus très bien. Parce qu'on ne raisonne pas par rapport à l'éligibilité au platine en pneumo. Cela a un sens éventuellement pour le cisplatine, en uro, mais pas à ma connaissance en pneumo où on fait du carboplatine. Le carboplatine, c'est une chimiothérapie dont le calcul de la dose est de toute façon adapté à la fonction rénale. On voit bien dans l'essai qu'ils le reçoivent après, on peut même le faire chez le patient dialysé. Sur cette population, dans ce cas, le bras comparateur me paraît effectivement inférieur. Je voudrais juste avoir une petite précision

sur la population. Le problème, c'est de recevoir du platine ou c'est de recevoir un doublet de chimiothérapie ?

M. KOUZAN.- L'intention était de recevoir du platine, mais la façon dont les gens ont été étiquetés inéligibles au platine est inadéquate, d'autant plus qu'ils ont inclus dans le même package carboplatine et cisplatine, alors que dans la pratique courante, pneumologique, il y a une différence énorme de tolérance entre ces deux molécules.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Un chef de projet veut parler.

Un chef de projet pour la HAS.- Pour compléter la réponse de Serge, si vous regardez le libellé d'indication, il ne cherche pas une comparaison chez des patients qui seraient inéligibles au platine, puisqu'il dit chez les patients non inéligibles aux sels de platine, quel que soit le produit, soit le cisplatine ou le carboplatine. Dans ce cadre, il reste les mono-chimiothérapies et il reste aussi l'anti PD-L1, l'autre qui est remboursé et qui est pris en charge depuis 2018, le pembrolizumab, qui intéresse une catégorie de patients dans l'étude.

Par contre, si vous fouillez un peu dans le profil des patients inclus, vous trouvez des failles, parce que vous trouvez des patients qui seraient inéligibles à un traitement autre que le cisplatine, donc par carboplatine. C'est la nuance entre les deux, entre le libellé d'indication qui ne permet pas de parler de carboplatine, et quand vous regardez le profil des patients, vous dites qu'il y a des patients finalement qui étaient inéligibles au carboplatine et ils ne l'ont pas utilisé.

M. KOUZAN.- Comme disait Hugues, il est nécessaire d'avoir des essais de ce genre, mais il est dommage qu'ils aient très mal défini la population cible, car il y a effectivement une place, même si restreinte, pour une mono-immunothérapie dans une fraction de ces patients.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, très bien. Serge, on te remercie beaucoup pour ton topo très clair et tes réponses à nos questions. Merci et bonne journée à toi.

(Docteur Serge Kouzan quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des commentaires ou des questions ? Sylvie ?

M^{me} le Dr CHEVRET, membre de la CT.- Peut-on savoir pour qui on donnerait ce médicament ? Les oncologues vont le donner à qui, effectivement ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Initialement, quand j'ai vu les rapports, j'étais très focalisée sur la fonction rénale et là, j'ai rouvert la publication initiale, du coup j'ai un peu modifié ma position. Ce qui est écrit dans les critères, je n'ai que le résumé, mais c'est : « pas capable de recevoir un doublet de chimiothérapie contenant du platine ». C'est logique parce que la ligne de traitement, à ce moment-là, on l'a dit, c'est carboplatine-taxol, le traitement standard. Ça veut dire des gens qu'on pense trop fragiles pour leur donner deux médicaments. Dans ce cas, c'est cohérent avec le référentiel qui nous a été montré. Ce qui est proposé dans les algorithmes, c'est de faire une mono-chimiothérapie. Encore une fois, ça devient logique

dans le *design* de l'essai que je ne comprenais pas sinon. C'est plutôt comme ça que je le comprends.

Ça n'enlève pas un petit point qui est que, comme souvent dans les essais de mono-immunothérapie, on a tout de même l'impression d'une surmortalité initiale. Ça veut dire que l'oncologue devra choisir entre mono-chimio versus mono-immuno, sans savoir si le patient va avoir éventuellement un effet délétère ou un bénéfice sur le long terme, on n'a pas tellement d'éléments pour nous aider.

Par contre, effectivement, tout le point sur la définition de leur population, je pense qu'il y a une faiblesse sur la définition de leur population. Si vraiment on a un focus sur la capacité à recevoir du platine, il faut bien définir la fonction rénale, il faut savoir de quoi on parle. Ça ne fait pas référence à quelque chose de notre pratique. Le carboplatine ne pose pas de problème chez le patient insuffisant rénal ou fragile. On le donne dans d'autres maladies et dans le référentiel ORAF, ça fait partie des options chez le patient tout de même fragile.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pour ces patients qui seraient inéligibles à un doublet, qui seraient fragiles, ils ont un PD-L1 supérieur à 50 %, on leur donne du pembrolizumab ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est possible.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Plus de 50 %, j'ai tendance à penser qu'intuitivement, pour le choix dans ce cas, si on se met dans la position de l'essai mono-chimio versus mono-immuno, possiblement, ça nous influencerait un peu aussi de se dire le patient a plutôt des facteurs identifiés comme des facteurs de réponse à l'immunothérapie, même si c'est très imparfait. Parce que ça sonne dans certains essais, pas dans tous, les seuils ne sont pas les mêmes, les méthodes, c'est imparfait. Peut-être que ça fera pencher vers plus de chances de réponse à l'immunothérapie, versus inversement, si c'est négatif, on craindra peut-être plus la surmortalité initiale. Mais effectivement, je vérifierai dans le référentiel, il y a tout de même des possibilités déjà de monothérapie, s'il y a un PD-L1 très fortement positif d'immunothérapie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mais finalement, si j'ai bien compris, ces patients éligibles au TECENTRIQ sont aussi au pembrolizumab, tous, quel que soit leur PD-L1 et leur ECOG.

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

Un chef de projet pour la HAS.- Pour le pembrolizumab, il est limité à plus de 50 %.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce qui m'avait étonnée, c'est que le *Forest Plot* sur l'effet en survie en fonction du PD-L1, supérieur ou inférieur à 50 %, il n'y a pas de différence. Les deux effets sont vraiment très proches.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ça veut dire qu'il y a tout de même une population spécifique pour le TECENTRIQ.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Celle inférieure à 50 %, mais on ne sait pas exactement dans ce sous-groupe.

M. Le Pr COCHAT, Président.- La cible existe, je ne dis pas qu'il y a un effet démontré, mais la cible existe. Après, la démonstration, je suis d'accord. Ce que je veux dire c'est qu'en termes de population, il y a tout de même une population qui est réservée à cette indication.

Je propose qu'on passe au vote. Le bureau était plutôt favorable à un SMR insuffisant. Le bureau proposait soit un SMRI, soit un faible, V. Je vous laisse voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants, j'ai 18 voix pour insuffisant et 3 voix pour faible, V.

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

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