



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 février 2026

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

Audition - Extension d'indication - IMFINZI 50 mg/mL (Tumeur résécable vessie infiltrant muscle (TVIM)) (CT-21546)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il nous reste un dossier, IMFINZI.

(Heiner Haug, Hassiba Ould Lahsen et Yann Neuzillet rejoignent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Messieurs, dames d'AstraZeneca, merci de nous avoir rejoints pour l'audition concernant IMFINZI qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes de présentation, ensuite, nous aurons 15 minutes de discussion avec la CT.

Un chef de projet pour la HAS.- On réexamine aujourd'hui le dossier d'IMFINZI, le durvalumab, qui se présente en solution à diluer pour perfusion, dans le cadre d'une audition qui concerne principalement le SMR, de ce qu'on a retenu dans la demande du laboratoire, et dans une indication qu'on a évaluée le 17 décembre 2025 qui concerne le cancer de la vessie au périopératoire. L'indication qui a été évaluée est la suivante : « IMFINZI, en association avec une chimiothérapie à base de gemcitabine et cisplatine en traitement néoadjuvant, suivie d'IMFINZI en monothérapie après une cystectomie radicale, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une tumeur de la vessie infiltrant le muscle. »

L'évaluation de ce dossier a reposé sur une étude de phase III qui s'appelle l'étude NIAGARA. C'était une phase III randomisée qui a comparé le durvalumab en association à la gemcitabine et cisplatine en traitement d'abord néoadjuvant, avant la chirurgie, avant la cystectomie. Ensuite, après la cystectomie, le durvalumab est utilisé en monothérapie avec un maximum de huit cycles. Deux co-critères principaux étaient évalués : la survie sans événement et la réponse pathologique complète dans cette étude. L'OS, la survie globale, était un critère secondaire hiérarchisé.

Les conclusions de la commission pour ce dossier étaient un SMR modéré qui était conditionné à la mise à disposition des résultats finaux de la survie globale à cinq ans de l'étude NIAGARA. Les résultats des données de l'étude sont résumés dans la rubrique ASMR où la commission a stipulé les points suivants : « Prenant en compte les résultats d'une étude de phase III, ouverte, randomisée ayant comparé la supériorité de l'ajout du durvalumab dans le cadre du schéma de traitement périopératoire, c'est-à-dire néoadjuvant puis adjuvant, incluant gemcitabine-cisplatine pour la phase néoadjuvante, sur l'un des deux critères principaux, la survie sans événement en population ITT, la médiane a été non atteinte dans le groupe durvalumab, versus 46,1 mois dans le groupe comparateur, c'est-à-dire gemcitabine-cisplatine, avec un *HR* de 0,68.

Pour le deuxième critère principal, qui était la réponse pathologique complète, il n'y a pas eu de différence notée dans cette étude.

L'analyse de la survie globale, un critère secondaire hiérarchisé, a montré une supériorité avec un *HR* de 0,75 et des médianes non atteintes dans les deux groupes comparés. On avait noté

dans l'avis qu'en dépit de la significativité statistique, il existait une incertitude sur le maintien à long terme des résultats de la survie globale. Par ailleurs, une analyse de la survie globale à cinq ans était prévue par le protocole et sera réalisée en 2026.

Le troisième point qui était noté dans l'argumentaire ASMR, c'est l'absence de données disponibles versus nivolumab, OPDIVO, traitement recommandé depuis 2022 en traitement adjuvant dans un sous-groupe de patients dont la tumeur exprime le PD-L1 avec un seuil supérieur ou égal à 1 %.

Le dernier point, c'était le surcroît de toxicité dans le groupe IMFINZI, notamment marqué par des événements indésirables graves, 61,5 % contre 54,6 %, et des événements indésirables à médiation immunitaire, 20,9 % contre 3 % dans le groupe comparateur.

Au total, la commission pour la rubrique ASMR a retenu une ASMR mineure de niveau IV de l'association d'IMFINZI dans le schéma périopératoire par rapport à un schéma simple qui consisterait à la gemcitabine-cisplatine administrée uniquement pour la phase néoadjuvante. Le laboratoire souhaite revenir sur la rubrique SMR qui a été qualifiée de modérée.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci, c'est à vous.

M. HAUG. - Merci de nous accorder la parole et de nous accueillir en audition pour IMFINZI dans le cancer de la vessie infiltrant le muscle. Je suis Directeur accès à l'innovation chez AstraZeneca. Je suis avec Hassiba Ould Lahsen, Directrice médicale pour l'aire thérapeutique urologie et gynécologie chez AstraZeneca, et nous sommes accompagnés de notre expert, le professeur Yann Neuzillet.

M. NEUZILLET. - Bonjour, je suis urologue à l'hôpital Foch, Professeur d'urologie à l'université de Paris-Saclay, vice-président de l'Association française d'urologie et par ailleurs membre des *guidelines* de l'Association européenne d'urologie dans le domaine des tumeurs de la vessie infiltrant le muscle.

M. HAUG. - Très bien, ce qui nous amène en audition aujourd'hui, c'est le SMR modéré d'IMFINZI. Comme le projet d'avis l'indique, nous sommes dans une maladie qui est grave et, avec IMFINZI, nous avons le premier et seul traitement dans le cancer de la vessie infiltrant le muscle qui a démontré un bénéfice en survie globale. Le projet d'avis reconnaît par ailleurs un rapport efficacité-effets indésirables important et, comme ça a été dit, vous avez attribué une ASMR IV à ce traitement dans l'indication en question.

Cependant, le SMR modéré ne permet pas une prise en charge d'IMFINZI via la liste en sus, ce qui crée des inégalités d'accès pour les patients entre établissements et territoires. Il nous semble que c'est une situation en décalage avec l'objectif de garantir un accès équitable aux innovations à bénéfice démontré.

En conséquence, notre demande aujourd'hui serait une réévaluation du SMR pour permettre un accès effectif et équitable des patients dans cette maladie qui est grave, compte tenu d'un gain en survie globale. Concernant tous les autres éléments de cette évaluation, nous y souscrivons, nul besoin d'y revenir. Je souhaite aussi préciser qu'évidemment, vous serez

destinataires des données de survie globale à cinq ans, aussitôt que ces données seront disponibles.

Professeur Neuzillet, je vais vous passer la parole.

M. NEUZILLET.- Merci beaucoup, Monsieur Haug. Je crois que le point essentiel que vous venez de rappeler, c'est que c'est une maladie grave, une maladie mortelle, puisque malheureusement, 50 % des patients qui sont dans cette situation de tumeur de vessie infiltrant le muscle, qui vont justifier d'une chimiothérapie néoadjuvante, vont récidiver majoritairement dans les deux ans qui suivent le traitement, avec inexorablement, la médiane de survie étant de 14 mois, un décès. 50 % des patients chez qui on diagnostique une tumeur de vessie infiltrant le muscle vont décéder de leur tumeur de vessie dans les cinq ans qui suivent le diagnostic.

Clairement, c'est une situation dont on ne peut pas se contenter en tant que médecin, avec un besoin médical d'améliorer le traitement à visée curative, c'est-à-dire au moment du diagnostic, au moment de l'acte chirurgical thérapeutique. Parce que c'est la diminution du risque de récurrence qui peut entraîner ensuite une amélioration globale du pronostic.

Dans ce contexte, vous avez rappelé le *design*, de l'étude NIAGARA, étude robuste menée dans les règles des études de phase III internationales. C'est une étude contrôlée en ouvert avec plus de 1 000 patients inclus, dont 37 en France. C'est une étude qui comparait le standard de traitement à l'international, la combinaison gemcitabine-cisplatine en néoadjuvant, à une stratégie périopératoire où l'on associe le durvalumab, comme vous l'avez rappelé, avec quatre cycles préopératoires et huit cycles postopératoires, adjuvants. C'était dans un contexte de co-développement du nivolumab, OPDIVO, où, à l'époque, ce n'était pas un standard, il n'y avait pas encore accès à ce traitement.

Surtout, je crois que ce qui est très important de rappeler, c'est que, malheureusement, tous les patients n'ont pas accès à ce traitement adjuvant, non pas à cause du SMR, qui est important pour OPDIVO, mais parce qu'il faut surexprimer le PD-L1 en TPS, un score qui est assez stringant d'un point de vue anatomopathologique, ce n'est pas le CPS. Par ailleurs, tous les patients ne sont pas en mesure, après une chirurgie lourde comme la cystectomie totale, de recevoir un traitement adjuvant dans les délais requis. Actuellement, les données de vie réelle rapportent que seulement 12 % des patients en France sont receveurs d'un traitement adjuvant par nivolumab. On est loin d'assurer à l'ensemble des patients l'exposition à l'immunothérapie dont on va voir juste après, et vous avez déjà vu, l'amélioration qu'elle apporte au pronostic.

Le premier critère de jugement très important, c'était la survie sans récurrence. Pourquoi ? Parce que, comme je vous l'ai expliqué, une récurrence est inexorablement suivie du décès pour le patient. Cette survie sans récurrence a été significativement améliorée avec une différence de 8 points à deux ans. Je vous le dis, c'est à deux ans que la majorité des événements surviennent lorsqu'on suit les patients, à tel point que d'ailleurs, le suivi par tomodensitométrie s'espace passée la deuxième année dans les recommandations. C'est une différence qui est significative, pertinente d'un point de vue clinique et qui améliore le standard thérapeutique actuel qu'est la gemcitabine-cisplatine seule.

Surtout, traduction importante, c'est la seule et première étude à démontrer ce bénéfice en situation périopératoire, même en situation néoadjuvante : c'est l'amélioration de la survie globale et vraiment le *endpoint* final pour les patients. On sait qu'en améliorant le traitement, on va diminuer les risques de récurrence et ainsi améliorer le pronostic global des patients. On le voit, avec là encore à deux ans, un gain de 7 points de survie globale. Pour resituer un peu les progrès dans le contexte, 7 points, c'est exactement le différentiel qui est le rationnel dans les recommandations, aussi bien françaises qu'internationales, pour l'utilisation de la chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine pour les patients éligibles. On est dans le même ordre de *game changer* qu'avec la méta-analyse de 2016, qui a entériné la recommandation au niveau international sur la chimiothérapie néoadjuvante. C'est clairement une amélioration du pronostic des tumeurs de vessie grâce à l'adjonction du durvalumab.

À quel prix ? Effectivement, il y a une similarité des effets indésirables de grade 1 et 2 dans les deux groupes. Ce qui est important de noter, c'est que les effets indésirables sévères de grade 3-4, dont vous avez rappelé la fréquence, sont comparables dans les deux groupes. Majoritairement, quand vous regardez le dessin, ce sont des anémies, des neutropénies. Il y a des infections urinaires classiques dans un contexte de chirurgie majeure sur l'appareil urinaire, mais ce sont surtout des effets indésirables qui sont dus à la chimiothérapie et pas spécifiquement à l'immunothérapie. L'adjonction du durvalumab n'augmente pas la fréquence de ces effets indésirables graves liés à la chimiothérapie.

Si on s'intéresse plus spécifiquement aux effets immuno-médiés liés au durvalumab, on en connaît bien le maniement maintenant. C'est un traitement, comme les immunothérapies, c'est une situation générale à laquelle les oncologues médicaux et les chirurgiens, comme les urologues qui prescrivent des immunothérapies, sont habitués. L'INCa a même émis des recommandations de bonne pratique sur la gestion des effets indésirables des immunothérapies. On est vraiment dans un domaine gérable, de la même façon que la toxicité de la chimiothérapie. Ce sont essentiellement des effets d'endocrinopathie, des effets qui sont de faible sévérité pour la qualité de vie du patient. Il est important de signaler que ce sont des effets qui ont entraîné peu d'arrêts de traitement, 7,9 %, ce qui est moins que ce qui est observé dans d'autres études, et notamment dans le contexte adjuvant avec OPDIVO. Le point essentiel pour le chirurgien que je suis, c'est qu'aucun patient n'a été privé de cystectomie en raison d'effets indésirables immuno-médiés.

Au final, dans ce contexte de maladie grave, je vous rappelle qu'elle est mortelle dans 50 % des cas, toute amélioration est bonne à prendre sur ce standard de traitement que représente actuellement la gemcitabine plus cisplatine. On sait que l'adjonction de durvalumab augmente non seulement la survie sans récurrence, mais également la survie globale. NIAGARA est la première étude à démontrer aussi robustement ce bénéfice en survie globale. Il y a une autre option qui serait le traitement adjuvant, mais qui, en pratique, ne représente que très peu de patients du fait de la sélection imposée par l'AME sur le score TPS supérieur à 20 % et, d'autre part, du fait que tous les patients ne sont pas en mesure de recevoir un traitement en adjuvant. À l'inverse, une combinaison périopératoire permet à tous les patients d'avoir cette association immunothérapie plus chimiothérapie, dont on connaît scientifiquement le rationnel d'amélioration du pronostic que démontre NIAGARA.

M. HAUG.- Merci beaucoup. Comme cela vient d'être dit, dans cette évaluation, des questions ont peut-être été soulevées concernant le positionnement d'IMFINZI par rapport au nivolumab. Le nivolumab est utilisé en phase adjuvante avec un résultat positif sur la survie sans maladie, avec un SMR important et, de ce fait, une prise en charge sur la liste en sus. À noter que les deux traitements, IMFINZI et nivolumab, ont été développés de façon concomitante et, par ailleurs, pour des profils de patients pas totalement superposables.

Le constat est qu'aujourd'hui, dans le cancer de la vessie infiltrant le muscle, IMFINZI est le seul et premier traitement avec un bénéfice statistiquement significatif en survie globale. Néanmoins, dans l'état actuel des choses et à la différence du nivolumab, IMFINZI ne serait pas accessible via une prise en charge sur la liste en sus du fait d'un SMR modéré.

En conclusion et pour toutes ces raisons, aujourd'hui, nous sollicitons un SMR important pour IMFINZI. Il nous semble d'ailleurs que les critères constitutifs d'un SMR important sont bien établis. Nous sommes dans une maladie qui est grave. Nous avons un rapport efficacité-effets indésirables qui est important avec un *hazard ratio* de 0,68 pour la survie sans événement et de 0,75 pour la survie globale. Ces résultats sont valides et statistiquement significatifs. Nous demandons un SMR important qui permettrait une prise en charge équitable des patients via la liste en sus.

Nous avons terminé et nous sommes à votre écoute pour vos questions. Merci beaucoup.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci beaucoup. Y a-t-il des questions ou des commentaires ?

Un chef de projet pour la HAS.- J'ai juste une question à Monsieur Neuzillet. Pour le deuxième critère principal qui était la réponse pathologique complète, on a noté qu'il n'y avait pas de différence entre les deux groupes. Cela ne donnait donc pas un avantage de mettre une immunothérapie comme traitement néoadjuvant si on mesure la réponse pathologique, c'est-à-dire l'absence de cellules tumorales dans la pièce opératoire, que ce soit la vessie ou les ganglions. Je voulais avoir votre avis pourquoi. On s'attendait probablement à avoir une supériorité sur ce critère, puisqu'il était désigné comme deuxième critère principal. À votre avis, il y a peut-être une explication, un rationnel, pour qu'il n'y ait pas d'effet à ajouter l'immunothérapie à la chimiothérapie pour avoir un nettoyage maximal de la pièce opératoire ?

M. NEUZILLET.- Merci beaucoup, c'est une très bonne question. La réponse pathologique complète est un critère de jugement historiquement utilisé pour évaluer l'efficacité des chimiothérapies en néoadjuvant, c'est-à-dire pendant la période préopératoire, de manière à ce qu'on puisse évaluer la capacité de la tumeur à répondre à cette chimiothérapie, avec une prédiction de la reproductibilité de l'effet si le patient doit être à nouveau exposé à la chimiothérapie. En soi, ça a été très longtemps un critère utilisé pour les phases I et II, évidemment, mais à partir du moment où on dispose de critères cliniquement plus pertinents, a priori déjà la survie sans événement et surtout la survie globale, l'intérêt de la réponse pathologique complète, pCR en tant que critère de jugement devient bien moindre. Elle a été incluse dans le *design* parce qu'évidemment, historiquement, on ne pouvait pas faire sans. Cependant, les critères cliniques plus pertinents que sont la survie sans événement et la survie

globale effacent complètement cette information. Au final, le pronostic n'est pas la réponse pathologique complète, c'est la survie sans événement et la survie globale.

En cela, l'immunothérapie a cet effet attendu, puisqu'on n'attend pas un effet immédiat. Comme vous le rappelez, ce n'est pas un effet de nettoyage, ce n'est pas un effet cytotoxique immédiat, c'est un effet d'amélioration de la réponse immunitaire vis-à-vis de la tumeur grâce à la combinaison à la chimiothérapie. La chimiothérapie va faire relarguer les néo-antigènes et faire aussi surexprimer le PD-L1. En cassant cette protection de la tumeur vis-à-vis du système immunitaire en période néoadjuvante grâce à l'exposition, puis en la prolongeant en période adjuvante de façon à ce que, s'il y a encore des cellules résiduelles, elles soient à leur tour reconnues et détruites par le système immunitaire, on voit bien que l'effet se traduit dans le long terme. Ce n'est pas un effet qu'on attend à court terme. La pCR en soi, encore une fois, n'est pas l'objectif principal pour le clinicien que je suis. C'est évidemment de voir le pronostic du patient amélioré, moins d'événements, moins de récurrences, moins de mortalité.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Audrey Bellesoeur.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Du coup, cela veut dire que la pCR n'est pas un facteur pronostique dans le cancer de la vessie ? Puisque dans d'autres types tumoraux, sur les situations néoadjuvantes, il y a tout de même une association, et c'est l'intérêt de ce critère pour se faire une idée plus vite.

M. NEUZILLET.- Dans le cancer de la vessie, cela était à l'ère des chimiothérapies seules, effectivement. Si on prend par exemple l'étude VESPER, on voit bien que la pCR était prédictive et associée à l'OS. En revanche, à l'ère des immunothérapies, pour les mécanismes physiopathologiques d'utilité de l'immunothérapie que je vous ai rappelés, non, il n'y a pas de démonstration du caractère prédictif de la pCR sur le devenir. J'irais même jusqu'à dire mieux : finalement, NIAGARA montre l'inverse, puisque NIAGARA est la première étude à démontrer un bénéfice en survie globale dans le contexte de tumeur infiltrant le muscle, en situation périopératoire. On voit bien qu'il y a une décorrélation quelque part entre la réponse pathologique complète et le pronostic du patient. Tant mieux puisque ce qui compte, encore une fois, c'est le pronostic du patient. Mais pour répondre clairement à votre question, actuellement, le niveau de preuve est en défaveur de considérer la réponse pathologique complète comme un *surrogate* de la survie globale pour les patients en situation périopératoire.

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

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Bonjour, je voulais revenir sur la courbe de survie. Ce qui m'a étonnée, ce sont les nombreuses censures qui apparaissent dans la première année, qui ne sont pas expliquées clairement et qui ont pu biaiser un peu l'allure des courbes.

M. NEUZILLET.- Le nombre de censures est lié en partie à des refus de chirurgie. Ces refus de chirurgie sont en nombre moindre que dans la vraie vie. Un patient qui subit un traitement néoadjuvant, avec ou sans immunothérapie, la preuve en est que l'immunothérapie n'a pas changé les choses, a tendance, s'il a une excellente réponse pathologique, à remettre en question l'intérêt de la chirurgie. Dans d'autres cas, il est tellement fatigué par le traitement

préopératoire qu'il va se désengager vis-à-vis du chirurgien et du projet thérapeutique complet qui comporte la chirurgie, d'où d'ailleurs beaucoup d'indications de radiothérapie en alternative qui ne sont dans ces cas pas le standard de traitement. Cette première chose explique les décroissances qu'on observe à distance de la randomisation, à distance du point 0, avec des pourcentages de 7,5 % et 12 % de patients qui n'ont pas eu la chirurgie.

Ensuite, concernant les censures suivantes, il y a les patients qui ont progressé rapidement. Il y a des patients qui vont avoir des progressions rapides et là, on voit que, par contre, ce critère de jugement est amélioré par l'association du durvalumab. Il va y avoir aussi des décès précoces puisque, comme je vous le disais, malheureusement, il y a des patients qui vont avoir des récidives à très court terme après la chirurgie, après l'initiation du traitement, ce qui explique aussi cette différence précoce entre les courbes.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Vous m'inquiétez, parce que là, vous dites que ce sont les progressions qui ont été censurées ou les malades qui n'ont pas été opérés ?

M. NEUZILLET.- Non, pas censurées. Ce qui explique la différence entre les courbes, c'est en partie en tout début de la courbe qui vous préoccupe : la part plus importante de patients qui progressent plus rapidement sans avoir eu le traitement associant l'immunothérapie, ce qui était attendu dans le mécanisme.

M^{me} OULD LAHSEN.- Si je peux compléter l'analyse de Monsieur Neuzillet, c'est vrai que c'est une question qui a été soulevée. Le refus de cystectomie, qui était plus important dans le bras gemcitabine-cisplatine que dans le bras durvalumab, on pourrait penser que ça a biaisé les résultats de survie globale. Évidemment, cette question a intéressé AstraZeneca, qui a fait une analyse post-hoc. Cette analyse a permis de considérer ces refus de cystectomies radicales ou l'absence de cystectomie chez certains patients, non pas comme un événement, mais comme une censure. L'analyse globale est restée cohérente avec ce qu'on a présenté. D'ailleurs, c'est une analyse qui a été versée dans le dossier. Le *hazard ratio* est resté aux alentours de 0,69.

D'un autre côté, pour ce qui est des censures, si je peux me permettre, on a fait aussi une analyse de réversion de l'indicateur de censure qui a été aussi versée au dossier et qui a montré qu'il y avait une absence de différence entre les deux courbes de traitement, avec des courbes qui se superposaient sur le graphique qui a été mis dans le dossier. Ceci suggère l'absence de biais liés aux censures pour l'interprétation des courbes de survie globale et de survie sans événement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Hugues Blondon.

Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Pour poursuivre la réflexion d'Audrey Bellesoeur sur l'absence de réponse pathologique complète, le problème est de savoir si le bénéfice observé en survie globale est lié à la phase néoadjuvante ou à la phase adjuvante, ou aux deux. À ça, finalement, on n'a pas la réponse.

M. NEUZILLET.- C'est une excellente remarque. Effectivement, le *design* ne permet pas de déterminer quelle est la part du traitement qui importe. En revanche, on a d'autres exemples dans d'autres modèles. Par exemple, dans le mélanome, on sait que le préopératoire plus

l'adjuvant fait mieux que l'adjuvant seul, parce que l'exposition préopératoire, quand le système lymphatique est encore en place, on améliore le pronostic de la maladie. Évidemment, comme on l'associe à la cystectomie et à un curage ganglionnaire, le lieu de rencontre entre les cellules immunitaires et le cancer s'éloigne après le traitement chirurgical.

Par ailleurs, si on ne fait un traitement que sur la période préopératoire, quatre cures, l'exposition est probablement insuffisante pour pouvoir avoir l'effet. D'ailleurs, si on regarde, que ce soit avec OPDIVO ou avec NIAGARA avec le durvalumab, on a finalement la même durée, puisque le traitement adjuvant est de 12 mois et le traitement périopératoire est également de 12 mois. C'est l'importance de la durée du traitement qui importe. Dans le cancer du rein, on avait également vu qu'un traitement de 6 mois n'était pas associé à une différence du pronostic en traitement adjuvant. Par contre, un traitement de 12 mois l'était. Cette durée d'exposition est nécessaire pour optimiser l'efficacité de la combinaison thérapeutique, même si effectivement, dans le détail, on ne sait pas exactement si c'est surtout la part néoadjuvante ou la part adjuvante.

Ce qui est certain, c'est qu'il y a eu très peu d'arrêts de traitement sur la partie néoadjuvante. La majorité des 7,9 % d'arrêts de traitement, 5 % de ces arrêts, ont eu lieu sur la partie adjuvante. Pour autant, cela n'a pas compromis l'issue, alors qu'encore une fois, le traitement adjuvant seul est bien moins facile à administrer aux patients.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Le temps imparti est terminé. Merci à vous tous pour vos interventions et vos réponses à nos questions. Merci et bonne fin de journée. Au revoir.

(Heiner Haug, Hassiba Ould Lahsen et Yano Neuzillet quittent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Désolé, Clara et Anne-Pierre. Peut-être que vos questions sont encore pertinentes après le départ du laboratoire.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Non, ce n'était pas une question. C'était juste pour revenir sur la notion de reverse. C'est une analyse qui consiste à inverser les événements et les censurer : les censures deviennent des événements. Mais c'est une méthode statistique qui ne permet absolument pas de dire qu'il n'y a pas de biais, puisqu'il peut persister un biais d'attrition lié aux motifs de censure. Cela permet juste de dire que le nombre de censures dans chacun des deux bras est équilibré au cours du temps, mais pas du tout qu'il ne persiste pas un biais d'attrition. Ce sont les motifs de censure qui peuvent nous aiguiller là-dessus.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, d'accord. Audrey.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je veux redire qu'en soi, sur leur revendication qui est le SMR important, a priori je suis plutôt d'accord. Quand on met les essais l'un face à l'autre, ils ont tout de même ce bénéfice en survie globale qui, si je me souviens bien, est sur une analyse intermédiaire avec des courbes qui se rapprochent. On aurait sans doute intérêt à le valider sur des données avec plus de recul et sur l'analyse finale. Je crois que c'est pour cela qu'on avait évoqué une conditionnalité, mais je trouve cela un peu paradoxal de mettre un SMR modéré sur un traitement. La plupart du temps, c'est vrai que l'on discute plutôt... Je

trouve cela un peu paradoxal de reconnaître l'amélioration par rapport à l'existant, d'être sur une pathologie qui entraîne le décès, et en même temps qu'il n'y ait que le SMR modéré. Je crois que personnellement, j'avais voté SMR important, sur cette partie, je trouve que ce serait cohérent.

Je n'ai pas très bien compris ce que le fait de ne pas être sur la liste en sus implique en termes d'inégalité d'accès. Si quelqu'un veut m'expliquer cela, je ne suis pas contre.

Par contre, je ne suis pas hyper d'accord avec ce qui a été dit. Je ne suis pas sûre qu'on ait des certitudes aussi robustes que ce qui a été présenté sur ce qu'apporte le néoadjuvant, ce qu'apporte l'adjuvant. C'est bien tout l'enjeu des questions qu'on a déjà discutées dans d'autres dossiers, de pneumologie, etc. Il y a tout de même des essais en cours qui visent à se demander si, une fois qu'on a fait le néoadjuvant, dans d'autres types tumoraux, on ne pourrait pas ne pas faire l'adjuvant. Nos certitudes sur tout cela sont tout de même assez faibles. C'est difficile.

C'est ce qu'on a déjà dit par le passé. Il y en a qui ont choisi une stratégie avec de l'adjuvant, d'autres qui font du néoadjuvant, d'autres qui font du périopératoire avant/après, et dans tout cela, c'est difficile de savoir ce qui apporte vraiment le bénéfice. Encore une fois, on est à une ère où on commence à voir des essais qui évaluent si utiliser beaucoup moins d'immunothérapies, administrer les doses une fois sur deux ou utiliser des plus petites doses conduit au même bénéfice, et cela suggère que oui, il faut être prudent sur les certitudes qu'on a. Après, la stratégie qu'ils ont choisie, oui, elle a l'air d'apporter un bénéfice. Qu'il y ait un bénéfice de l'immunothérapie dans les cancers de la vessie, c'est pareil, il y a beaucoup d'essais qui vont dans ce sens. Cela ne remet pas en cause ce que j'ai dit au départ, que je suis par ailleurs plutôt pour le SMR important.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - À ce moment-là, on met une ASMR V conditionnelle ?

M. Le Pr COCHAT, Président. Je crois qu'ils n'ont pas demandé de retour sur l'ASMR, réglementairement, il faut faire attention.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - On n'a pas le droit de changer ? On va passer de modéré, IV à important IV. On ne peut pas passer à une ASMR V ?

M. Le Pr COCHAT, Président. - Non, je ne pense pas. Charlotte, dis-moi si je me trompe, mais dans la mesure où la revendication ne concerne que le SMR, on ne peut modifier que le SMR. C'est mon avis.

M. BEAUFILS, pour la HAS. - Il faut juste faire attention à ce qu'on fait, parce que sur l'ASMR, aujourd'hui, c'est une ASMR IV par rapport au comparateur de l'étude, c'est mineur, et on reconnaît par cette ASMR tout de même le bénéfice en survie globale. Si on disait maintenant que ce n'est pas une amélioration par rapport à un comparateur, on se retrouve dans la même problématique. On va nous dire : « C'est bizarre de mettre du V pour finalement une alternative qui a montré quelque chose sur un critère dur comme la survie globale. » La dernière fois, c'était un peu déjà le même type de discussion qui avait eu lieu.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Tu es d'accord qu'on ne peut pas revenir dessus ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Si, on peut revenir dessus.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Lors de l'audition, vous revotez, vous pouvez revoir le dossier, il faut juste pouvoir argumenter ce nouveau vote.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Vous pouvez le faire, vous pouvez revoter l'ASMR, mais aujourd'hui, c'est une ASMR versus le comparateur de l'étude.

M. Le Pr COCHAT, Président.- En même temps, c'est vrai que sur ce type de produit, avec les éléments de démonstration qu'on a, je trouve que c'est un peu paradoxal d'avoir un modèle, IV. Ça me choque un peu, surtout justement que ça les exclut de la liste en sus. C'est vrai que ce n'est pas notre sujet, la liste en sus. On est d'accord, j'en suis bien conscient, mais c'est vrai que c'est un côté un peu anachronique. Catherine.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- J'aimerais avoir les notes du comparateur, s'il vous plaît.

Un chef de projet pour la HAS.- Il n'y a pas de comparateur direct. Celui qui est utilisé, c'est gemcitabine-cisplatine. Ce sont des produits qui ont eu des SMR importants à l'époque, ce sont d'anciennes chimiothérapies. L'autre comparateur qui est pour la phase adjuvante, c'est OPDIVO, qui intéresse uniquement le sous-groupe qui est PD-L1 positif. Celui-là, on l'a évalué en 2022 sur la base d'une étude comparative qui évaluait que la partie adjuvante et il était comparé versus placebo. Le sous-groupe qui a été retenu pour l'ASMR IV qui a été attribué pour OPDIVO, c'était un sous-groupe de l'étude. Cela représentait 40 % de l'étude OPDIVO. C'était une analyse qui était sur un sous-groupe. Vous avez, à l'époque, attribué un SMR important et une ASMR IV. Il n'y avait pas de données d'OS, c'étaient des données immatures. Vous avez attribué le SMR important et l'ASMR IV pour OPDIVO uniquement sur la survie sans événement.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Merci, mais justement, le SMR important permet effectivement, ce n'est pas notre sujet, de rentrer dans la liste en sus. À la limite, un SMR important et une ASMR IV permettraient de rentrer dans la liste en sus s'il y a le comparateur déjà dans la liste en sus. Après, il y a une revue qui est faite sur la liste en sus, cela va être plus strict.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Je suis désolée, on ne peut pas tenir ce genre de discussion en CT.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce n'est pas le sujet.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il faudrait expliquer à Audrey pourquoi il y a une iniquité.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je n'ai pas compris la justification.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- L'iniquité, c'est que s'il n'est pas sur la liste en sus, il y a certains hôpitaux qui peuvent le rembourser sur leur budget, et d'autres hôpitaux qui ne veulent pas le rembourser.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est une stratégie locale.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est la facilité financière qu'il peut y avoir dans tel ou tel hôpital.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Dans les grands centres parisiens, il n'y a aucun problème. Par contre en province, je peux vous dire qu'il n'y a pas un médicament qui est payé directement par l'hôpital, étant présidente d'une commission des usagers.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Si on passe à une ASMR V, il n'y aura plus la liste en sus.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- On ne peut pas toucher à l'ASMR V, apparemment.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Il faut un SMR important et une ASMR IV au moins.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Je vous invite vraiment à ne pas adapter votre évaluation SMR/ASMR en fonction de ce qui se passe derrière, mais vraiment en fonction des données que vous avez sous les yeux et de ce que vous estimez être une bonne note.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On a tout de même un dossier dans lequel il y a un effet sur la survie globale. On peut discuter, faire tout ce que vous voudrez. Cela a été fait par rapport à une chimiothérapie qui était la référence. Cela fait mieux. Il y a tout un tas d'incertitudes que vous avez pu soulever. On a tout de même un dossier dans lequel il y a des résultats. Je trouve qu'on chipote un peu sur ce dossier, alors que sur d'autres dossiers comme celui du nivolumab, par exemple, où on avait beaucoup moins d'éléments sur le plan méthodologique, on lui a donné un SMR important et une ASMR IV. Le nivolumab ne peut pas être un comparateur dans ce contexte, puisqu'il représente uniquement 20 % des patients dans un petit sous-groupe. Je pense que je vais voter un SMR important et une ASMR IV conditionnée bien sûr à la vision de la survie globale.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est en ce sens que je ne trouvais pas logique l'association SMR modéré et ASMR IV. Dans ce contexte, ça ne colle pas. Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Juste pour aller dans ce sens, je ne comprends pas que dans une maladie aussi grave qu'un cancer de la vessie, avec une étude aussi bien faite méthodologiquement et des résultats plus qu'encourageants, on a tous les critères, en plus en première ligne dans la stratégie thérapeutique. On a vraiment un traitement à visée curative. Quand on regarde les critères du SMR, on a tous les critères pour un SMR important. J'ai du mal à comprendre le vote initial de la commission. Je voterai pour un SMR important.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'était notre vote tout de même.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- C'était partagé.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est pour appuyer le fait qu'une nouvelle fois, je voterai un SMR important. Dans ce type de pathologie, il me semble que c'est difficilement...

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Il y avait 10 voix pour important et 12 voix pour modéré, donc c'était partagé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va voter sur le SMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants, il y a 18 voix pour important, et 1 abstention.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Peut-être maintient-on le SMR conditionnel ? Puisque ce n'était pas une demande du laboratoire de revenir dessus.

Un chef de projet pour la HAS.- Sinon, on écrit dans l'avis que : « La Commission demande à être destinataire des résultats finaux de l'analyse de survie globale et qu'elle décidera après de l'opportunité de réévaluer ou pas le produit. »

M. Le Pr COCHAT, Président.- Absolument, c'est adapté. OK, très bien.

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