



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 février 2026

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 50MG/ML, SOLUTION À DILUER POUR PERFUSION) (CT AP-563)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va reprendre et voir ensemble le dossier IMFINZI, qui va être présenté par notre cheffe de projet, avec la contribution de la Fondation A.R.C.A.D, puis les avis de Hugues et Sylvie en tant qu'experts.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner la demande d'accès précoce pour le produit IMFINZI en pré-AMM, dans l'indication revendiquée qui a obtenu un B/R positif de l'ANSM. L'indication est la suivante : « IMFINZI en association avec la chimiothérapie FLOT en traitement néoadjuvant et adjuvant, suivi d'IMFINZI en monothérapie en traitement adjuvant, indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique résécable ». À noter que l'AMM sera bientôt disponible, puisqu'elle devrait être octroyée début avril.

Dans cette indication en périopératoire, la prise en charge diffère en fonction du type de cancer concerné. Pour l'adénocarcinome gastrique résécable, les recommandations européennes et françaises préconisent comme traitement de référence la chimiothérapie FLOT. Pour l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique résécable, la chimiothérapie FLOT est également préconisée. Il y a également la radiochimiothérapie néoadjuvante suivie par du nivolumab en adjuvant, avec un niveau de préconisation moindre, sur la base de l'étude ESOPEC qui a comparé la chimiothérapie FLOT versus la radiochimiothérapie. Les données dans ce contexte semblent montrer une meilleure survie globale avec la chimiothérapie par FLOT, mais sans nivolumab en traitement adjuvant. Ce traitement est considéré comme une option thérapeutique, notamment chez les patients inéligibles au FLOT, selon l'ESMO, et sans situation clinique précisée dans les recommandations du TNCD.

L'étude est une phase III, multicentrique, comparative, randomisée, en double aveugle, qui comparait le durvalumab plus la chimiothérapie périopératoire FLOT plus un traitement adjuvant par IMFINZI versus le FLOT seul, chez 948 patients atteints d'un adénocarcinome gastrique que présentaient 68,4 % des patients inclus, ou de la jonction œsogastrique pour 31,6 % des patients, avec un adénocarcinome résécable. On notait une amélioration statistiquement significative sur la survie sans événement, qui était évaluée par un comité indépendant ou localement pour les critères non-RECIST. Le *hazard ratio* était de 0,71 en faveur du bras IMFINZI plus FLOT. Il y avait également une amélioration de la réponse pathologique complète avec un *odds ratio* de 3,08 et un taux de réponse de 19,2 % dans le bras IMFINZI versus 7,2 % pour le placebo. Pour la survie globale, à l'analyse intermédiaire, on avait un résultat non significatif et à l'analyse finale, un résultat significatif avec un *hazard ratio* de 0,78 en faveur du bras IMFINZI et des médianes non atteintes. La qualité de vie était exploratoire. En termes de tolérance, il y avait un peu plus d'effets indésirables graves, 48,2 % versus 44,1 %, un peu plus d'effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement, 29,9 % versus 22,8 %, des effets indésirables ayant entraîné le décès pour 5,1 % versus 4,3 %, et plus d'effets indésirables immunomédiés de 23,2 % versus 7,2 %.

Vous avez ici la représentation de Kaplan-Meier de la survie sans événement et de la survie globale. La survie sans événement était évaluée par un comité indépendant ou localement. Elle incluait pour un tiers des progressions évaluées selon les critères RECIST radiologiquement par un comité indépendant ; pour un tiers des progressions évaluées selon des critères non-RECIST localement par l'investigateur, le chirurgien ou par biopsie ; enfin, un tiers des décès sans progression.

Pour la survie globale, on voit graphiquement, et cela semble se confirmer par les *hazard ratios* issus de la publication de l'étude, que le bénéfice ne se manifeste qu'à partir de 12 mois. Cependant, le test de proportionnalité des risques n'a pas été rejeté. Vous voyez également ici que le taux de survie globale était similaire à 12 mois et qu'à 3 ans, on observe une différence d'environ 7 points. Le laboratoire nous a fourni également les résultats en RMST qui rapportent un gain moyen de 2,2 mois avec un suivi médian de 31,5 mois, et avec un suivi max de 56,5 mois, un gain moyen en RMST de 2,7 mois.

Au final, il s'agit d'une étude de phase III, randomisée en double aveugle, qui démontre la supériorité en survie sans événement, en réponse pathologique complète et en survie globale pour l'adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique résécable chez les patients éligibles au FLOT. L'étude ne permet pas de connaître la phase pour laquelle le bénéfice est démontré, que ce soit la phase néoadjuvante ou adjuvante. À noter des amendements tardifs, notamment sur la survie globale après la première analyse intermédiaire. La définition de la survie sans événement incluait des événements non-RECIST pour un tiers, évalués localement, qui sont moins standardisés et qui peuvent introduire une hétérogénéité dans la pratique. La taille d'effet apparaît tardivement, au-delà de 12 mois, avec un *hazard ratio* de 0,78 en faveur d'IMFINZI. C'est un produit qui vient en *add-on* de la chimiothérapie FLOT en périopératoire, avec dix cycles supplémentaires de traitement adjuvant. Je vous ai rapporté la fréquence des événements indésirables. La qualité de vie est exploratoire.

La commission doit voir si elle considère que, dans l'indication visée en périopératoire, il existe ou non une population pour laquelle l'alternative radio-chimiothérapie plus nivolumab en adjuvant serait préconisée plutôt que le FLOT, notamment pour les JOG de type 1, puisque c'est un CCP dans l'indication visée. Pour ce dossier, on a sollicité le Docteur Hugues Blondon et le Professeur Sylvie Chevret.

Je crois que la contribution ne devait pas forcément être présentée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est une fondation, c'est un statut un peu particulier. Elle a été envoyée à tout le monde. On a convenu qu'on n'allait pas la présenter oralement

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Effectivement, ils ne remplissent pas les critères d'une entité contributrice au titre d'association de patients. Mais vous l'avez réceptionnée et elle sera prise en compte dans l'évaluation.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On passe la parole à Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Merci pour cette présentation. Comme beaucoup de choses ont été exposées, je vais essentiellement me concentrer sur les critères de l'accès précoce et essayer de les dérouler avec vous.

Pour le premier, les choses sont assez simples. On parle des cancers de l'estomac ou de la jonction œsogastrique qui sont pris en charge à visée curative. On n'est pas dans la situation métastatique ou avancée, mais dans la situation à visée curative où le traitement de base est chirurgical. Il consiste en l'exérèse de la tumeur, et habituellement est encadré par une chimiothérapie.

Le cancer de l'estomac ou de la jonction opéré à visée curative est-il une maladie grave ? Indiscutablement, c'est une maladie grave, puisque malgré ce traitement, environ la moitié des patients récidivent, ce qui conduit inéluctablement au décès. Dans l'une des études récentes, chez des patients particulièrement *fit*, sélectionnés dans des études, bien suivis comme c'est le cas pour les patients dans des études, avec le traitement optimal actuel, le taux de survie à cinq ans est de 45 %. Indubitablement, c'est une maladie grave.

Je vais revenir un peu sur la stratégie actuelle de prise en charge. Comme cela vous a été dit, l'indication de ce traitement comprend deux types de tumeurs qu'on rencontre fréquemment associées dans les essais thérapeutiques et dans les traitements qu'on a déjà vus passer, mais qui sont un peu différentes : les tumeurs de l'estomac stricto sensu et les tumeurs de la jonction œsogastrique. Le traitement des tumeurs de l'estomac à visée curative est maintenant bien stabilisé depuis quelques années. Il comprend une résection chirurgicale à visée curative, qui est soit une gastrectomie totale, soit une gastrectomie partielle, et une chimiothérapie qui a cette particularité d'être une chimiothérapie périopératoire, c'est-à-dire préopératoire et postopératoire, mais pour une durée courte en postopératoire. Ce n'est pas vraiment une chimiothérapie adjuvante prolongée. Après beaucoup de discussions, le traitement optimal de chimiothérapie est actuellement aussi parfaitement stabilisé depuis quelques années : c'est une association de 5-FU, de leucovorine, d'oxaliplatine et d'un taxane, c'est le protocole que l'on appelle le protocole FLOT. Il n'y a pas de traitement adjuvant recommandé au-delà de la chimiothérapie périopératoire, sauf chez les rares patients qui n'ont pas pu bénéficier en préopératoire du schéma standard.

Pour les tumeurs de la jonction, je vous rappelle qu'elles sont classifiées selon la classification de Siewert en type I, type II, type III. Pour faire extrêmement simple, mais ce qui correspond à la pratique clinique, les tumeurs dites Siewert II et III sont considérées comme des tumeurs gastriques et traitées comme telles. Elles ne posent pas de difficulté en ce sens que les recommandations précédentes s'appliquent parfaitement.

La petite difficulté concerne les tumeurs dites Siewert I, c'est-à-dire les tumeurs qui sont quasiment assimilables à des adénocarcinomes du bas œsophage plutôt qu'à des tumeurs strictement gastriques. Dans ce cas, jusqu'à il y a peu, il y avait deux standards possibles, sans qu'on puisse réellement trancher entre les deux options. Le premier était de traiter ces tumeurs exactement comme les Siewert II et III, c'est-à-dire comme des cancers gastriques, par une chimiothérapie périopératoire encadrant la chirurgie. L'autre option était de les traiter comme des adénocarcinomes de l'œsophage stricto sensu. Dans ce cas, le traitement

était un peu différent, puisque depuis une dizaine d'années, il comprend une radiochimiothérapie préopératoire avec une chimiothérapie qui contient aussi un taxane et un sel de platine, et une chirurgie qui est un peu différente de la chirurgie gastrique, mais c'est un geste d'exérèse tumorale. Finalement, le choix entre ces deux options thérapeutiques était un peu laissé aux praticiens, sachant qu'il y avait globalement, en France du moins, une préférence pour le schéma de type gastrique, essentiellement pour des raisons de praticité et de logique, pour regrouper des tumeurs équivalentes ou proches sur le même type de traitement.

Ces deux modalités thérapeutiques ont été comparées dans un essai thérapeutique de phase III randomisé, l'essai ESOPEC, qui a été publié dans le *New England Journal of Medicine* en janvier 2025. Cet essai a clairement démontré la supériorité du protocole FLOT périopératoire sur la radiochimiothérapie préopératoire dans ces tumeurs de la jonction du bas œsophage traitées à visée curative. Ce traitement périopératoire est devenu depuis la référence pour l'ensemble de ces tumeurs, ce qui a donné lieu d'ailleurs à une actualisation ciblée, un *e-update* de l'ESMO, juste après la publication de l'étude pour valider cette attitude qui est maintenant consensuelle.

Tout cela est un peu compliqué, mais pour résumer, maintenant la stratégie thérapeutique pour tous les cas de figure des patients inclus dans l'étude pivotale dont on parle est la chimiothérapie périopératoire par FLOT.

La stratégie est clairement celle de l'étude. Du fait qu'il y a une démonstration dans cette étude, comme cela a été dit, d'un bénéfice en survie globale de l'association du durvalumab à la chimiothérapie périopératoire par rapport à la chimiothérapie périopératoire seule, plus le traitement adjuvant par durvalumab versus pas de traitement adjuvant, puisque cette stratégie a montré un bénéfice en survie globale, je pense qu'il n'y a pas de traitement approprié. Très clairement, la chimiothérapie périopératoire était le traitement de référence pour tous les patients.

Les points critiques des données ont déjà été présentés en partie. Sur le plan de l'étude, c'est une étude comparative randomisée de phase III qui me paraît tout à fait robuste.

La population étudiée me paraît représentative, notamment du fait qu'il y a peu de patients asiatiques dans cette étude. Je vous rappelle, à chaque fois qu'on présente des dossiers dans le cadre du cancer de l'estomac, que les résultats obtenus sur les populations asiatiques ne sont pas forcément transposables aux populations occidentales. Là, effectivement, les populations sont très majoritairement occidentales, c'est un point important.

La répartition des patients entre les tumeurs de l'estomac vrai et les tumeurs de la jonction œsogastrique est de 30 % versus 70 %, ce qui correspond grosso modo à l'épidémiologie qu'on observe en France. Dans ces populations, près de 10 % de patients auraient pu, par le passé, bénéficier d'un traitement par radiochimiothérapie, c'est-à-dire les patients dits Siewert I.

Comme j'ai essayé de vous le montrer, le choix du comparateur me paraît parfaitement adapté à ce jour, même si le choix fait dans l'étude, qui est un choix pragmatique tout à fait compréhensible que certains praticiens avaient déjà fait de longue date, avait été anticipé.

Par ailleurs, les critères de jugement me paraissent cliniquement pertinents. Le critère de jugement principal est la survie sans événement, mais en critère secondaire hiérarchisé, il y a la survie globale qui me paraît un critère tout à fait pertinent. La réponse pathologique complète est un critère qui peut apporter des éléments de compréhension sur les modes de fonctionnement du durvalumab, à défaut d'être un critère clinique ou un bon critère de substitution.

Je vous présente à nouveau la courbe de survie qui, comme souvent avec les immunothérapies, se sépare un peu tardivement, avec un bénéfice qu'on ne peut pas quantifier en termes de médiane, puisque les médianes ne sont pas atteintes. Pour fixer les choses, à deux ans, le taux de survie globale est de 75,5 % versus 70 %, ce qui est un gain qui me paraît cliniquement pertinent.

Pour continuer sur les points critiques, la quantité d'effets me paraît pertinente. Il est important de noter que dans les analyses en sous-groupe, elle ne semble pas liée à l'origine géographique, Asie versus non-Asie. Elle n'est pas non plus liée à la localisation tumorale : les tumeurs de la jonction œsogastrique répondent de la même façon que les tumeurs de l'estomac. Enfin, il est intéressant de noter qu'avec le durvalumab, qui est une immunothérapie anti-PD1, le statut PD1, que son expression soit inférieure ou supérieure à 1 %, ne joue pas sur l'efficacité du traitement.

Concernant les schémas posologiques, comme souvent dans ces études qui mélangent un traitement périopératoire et un traitement adjuvant, on peut se demander si le bénéfice vient du traitement adjuvant ou du traitement périopératoire. On ne peut pas trancher et, de toute façon, il faut prendre le médicament avec son schéma thérapeutique. Il y a tout de même deux arguments pour penser que les deux parties du traitement ont un rôle dans l'efficacité. Le premier, c'est la réponse pathologique complète, qui est significativement supérieure dans le groupe durvalumab et qui montre probablement qu'il y a une efficacité de l'ajout du durvalumab en périopératoire sur la prise en charge. Pour la part adjuvante, il a été évoqué que dans une sous-indication, celle des patients ayant un adénocarcinome de l'œsophage traité par radiochimiothérapie et ayant eu un reliquat tumoral lors de l'intervention, une immunothérapie adjuvante avait également montré un bénéfice. On peut penser que l'immunothérapie adjuvante a une part dans l'efficacité globale, même si on ne peut pas le démontrer de façon certaine.

Enfin, un point sur la tolérance. Il n'y a pas de dégradation par rapport au traitement de référence, puisqu'on a vu qu'en termes d'incidence, les événements indésirables, les événements indésirables graves ou les événements indésirables de grade 3 ou 4 sont globalement similaires entre les deux bras de traitement. Alors même que les patients ont eu une immunothérapie pendant une durée prolongée d'un an dans le bras expérimental. En revanche, les effets secondaires, comme attendu, sont un peu différents et il y a plus d'événements secondaires immunomédiés, notamment des événements thyroïdiens. Ce que

l'on peut regretter, c'est que dans cette étude, la qualité de vie n'est qu'exploratoire. Elle ne semble pas montrer de dégradation par rapport au traitement standard.

Ce traitement est-il présumé innovant ? Pour ma part, je réponds oui à cette question. Pour moi, une démonstration de bénéfice en survie globale sans majoration de la toxicité par rapport au traitement de référence peut être susceptible d'être qualifiée de changement substantiel. Par ailleurs, le plan de développement, qui est terminé, me paraît adapté pour étayer cette présomption de bénéfice, puisque c'est un essai de phase III qui me paraît bien mené et robuste, mais Sylvie nous en dira peut-être quelque chose. Enfin, ce médicament comble-t-il un besoin insuffisamment couvert ? Cela me paraît clair, du fait de l'importante mortalité résiduelle malgré le traitement optimal actuel de la maladie. Pour moi, ce traitement est innovant.

Peut-on différer ce traitement ? Dans la mesure où je considère que ce traitement apporte un bénéfice en survie et qu'il n'y a pas de traitement approprié, il ne peut pas être différé. D'autant plus que s'il est mis en œuvre, il doit l'être précocement, c'est-à-dire au moment même de la chimiothérapie préopératoire.

Pour moi, clairement, je réponds oui aux quatre questions. Je suis favorable à l'accès précoce et je suis prêt à répondre à vos questions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. On va écouter Sylvie d'abord.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je suis un peu moins enthousiaste sur le troisième critère, mais on va y revenir. Ce qui m'a gênée dans cette étude, c'est qu'il y avait trois analyses planifiées. Le premier critère secondaire-clé, la pCR, on l'a vu, a montré un bénéfice avec une différence de 12 % et un intervalle de confiance compatible variant de 8 à 16 %. Une deuxième analyse correspondait à l'analyse du critère de jugement principal sur l'EFS, qui s'est avérée significative avec un bénéfice même supérieur à celui qui était attendu.

Ce qui me gêne le plus dans ce protocole, c'est l'analyse de la survie. C'était un critère secondaire-clé, mais pour lesquelles les hypothèses et la gestion des analyses répétées ne sont intervenues que très tardivement dans l'étude, notamment après la fin des inclusions. Une analyse a été faite lors de l'analyse de l'EFS, la première et seule analyse intermédiaire, avec un nombre de décès supérieur à celui qu'ils attendaient. Alors que le nombre de décès observés lors de cette analyse intermédiaire est au-delà de ce qui était attendu dans le calcul d'effectifs pour avoir une puissance, nous disait-on, d'environ 77 % avec 314 décès, avec 321 décès après 31 mois de suivi, c'est devenu une analyse intermédiaire au seuil décisionnel de 10-6. Cela revient à dire qu'on avait peu de chance de s'arrêter. On a continué jusqu'à cette analyse terminale qui nous est présentée avec un suivi médian de 9 mois supplémentaires, puisqu'on est passé de décembre 2024 à septembre 2025. Elle est restée significative parce que la précédente l'était déjà, malgré le fait que l'intervalle de confiance soit compatible avec un *hazard ratio* à 0,96.

La deuxième chose sur laquelle je voulais revenir, c'était le fait que sur l'EFS, on a parlé beaucoup des progressions RECIST ou non-RECIST. Concernant les décès, ça m'a surpris, car

c'est inhabituel de voir que le décès sans progression est le premier événement de ces malades. Je voulais revoir ça avec Hugues. C'est très inhabituel.

Enfin, sur la survie, l'effet est suffisamment retardé, même si le test formel n'est pas significatif, pour que dans l'article du *New England Journal of Medicine*, on ait même eu une estimation partagée sur l'échelle des temps. On a un *hazard ratio* à 0,99 sur les 12 premiers mois, qui illustre bien le fait que l'effet est retardé, avec un effet qui apparaît bien sûr après 12 mois.

Je voulais revenir sur ce qui a été dit sur le bénéfice et cette importance cliniquement pertinente. Je m'interroge sur un gain de deux mois en espérance de vie sur quatre ans, sachant que cela varie d'une perte de quasiment une semaine à un gain de quatre mois, surtout en passant de 35 mois d'espérance de vie sur quatre ans à 37 mois.

Il y a une incertitude, parce que le laboratoire met en avant le fait qu'il y a quasiment un objectif de guérison des malades. Je suis prête à l'entendre. Ce qui est dommage, c'est qu'on a des censures, que ce soit en début et surtout en fin de courbe, du fait d'un suivi qui est largement inférieur aux médianes attendues de survie chez ces malades, qui sont de 50 mois dans le groupe contrôle et de 68 mois dans le groupe traité. Cela nous interdit complètement de pouvoir évaluer s'il y a vraiment des guérisons avec ce traitement, même si l'allure en plateau des courbes, qui d'ailleurs apparaît dans les deux bras, laisse présager potentiellement des guérisons.

Enfin, je trouve dommage que cette espérance de vie gagnée de deux mois sur quatre ans ne soit pas associée à des effets nets sur la tolérance et la qualité de vie. Même si, comme l'a dit Hugues, il n'y a pas d'argument pour dire qu'elle est détériorée, il n'y a pas non plus d'argument pour dire qu'elle est améliorée.

Je crois que j'ai dit tout ce que je voulais dire dans le temps imparti.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je peux répondre un petit mot à Sylvie ? Je crois que c'est important de comprendre que, contrairement à beaucoup de situations dans lesquelles on a à voir des dossiers de ce type, nous ne sommes pas dans une situation de maladie évoluée, traitée à visée non curative, où, effectivement, on peut regarder sur les courbes de survie une différence, soit de médiane, soit de RMST, et se dire qu'on a un petit gain de survie dans tel ou tel groupe. Là, on n'est pas exactement dans le même cas de figure. Je rappelle qu'on est chez des patients qui sont opérés à visée curative, pour lesquels un certain nombre de patients vont être guéris, et ce n'est pas seulement cette étude qui apporte la guérison. On sait que la stratégie thérapeutique avec le FLOT apporte des guérisons chez environ la moitié des cas. C'est insuffisant, mais ces patients vont être guéris. Ce qu'on attend avec ce traitement, ce n'est pas un allongement d'une survie avant un décès lié à la maladie, mais on va obtenir des patients guéris en plus, guéris de cette maladie. C'est un point important.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'ai bien compris. C'est même pour ça que j'insiste sur le fait qu'il est dommage que le suivi soit insuffisant pour qu'on puisse appliquer un modèle de guérison afin de calculer effectivement le gain sur la proportion de guéris. Parce que ces modèles existent, ça s'appelle des *cure models*. Simplement, là, la quantité de censure et le fait que les médianes de survie qu'on nous décrit dans le protocole sont de l'ordre de 50 à 68 mois, alors qu'ici, les médianes de suivi sont inférieures à 40 mois.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Tout à fait. C'est pour cette raison que j'ai donné des chiffres à deux ans. On n'a pas de données fiables à cinq ans, c'est absolument certain pour l'instant. Les données sont à deux ans et sont en faveur d'un gain à deux ans. Mais effectivement, la guérison d'un cancer de l'estomac, c'est à cinq ans que ça se mesure, je suis d'accord.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Le fait que 37 % des événements soient des décès en premier, comment peux-tu commenter ça ? Parce que c'est inhabituel, tout de même.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce sont les événements précoces. Je pense qu'il y a toute la mortalité périopératoire et postopératoire qui est comprise là-dedans. La gastrectomie ou l'intervention de Lewis-Santi dans le cadre des tumeurs un peu plus haut situées sont des interventions de chirurgie lourde, grevées d'une morbi-mortalité postopératoire qui est loin d'être négligeable. Elle est probablement de l'ordre de 5 % minimum, quel que soit le traitement médical qui entoure cette chirurgie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, c'est pour cette raison que je pensais que c'était une information importante à communiquer aux patients, puisqu'on voit bien que, pendant la première année, la mortalité n'est pas liée au traitement. IMFINZI ne permet pas d'améliorer cette survie dans la première année.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Encore une fois, c'est un traitement dont l'objectif est effectivement d'obtenir un nombre plus élevé de survivants au long cours.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Encore faut-il passer cette première étape.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, mais tous les patients sont opérés.

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

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Merci d'abord pour vos présentations. J'ai deux questions à poser à Hugues. Je suis un peu comme Sylvie : au départ, les courbes se croisent. On le met avant l'intervention. J'aimerais savoir combien de temps avant l'intervention. N'y a-t-il pas un risque de flambée de la tumeur par l'immunothérapie ajoutée et un risque pour le patient, comme on le voit dans certains traitements adjuvants avant l'intervention ? Pour le cancer du sein, on a vu ça.

Ensuite, à partir de 36 mois, il y a des sorties très importantes de l'étude et des censures. A-t-on les raisons de ces censures ? Est-ce la mortalité ? Est-ce attendu ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est attendu parce qu'ils ont été inclus jusqu'en septembre 2022 et que là, c'est une analyse qui est faite en septembre 2025. Au bout de trois ans, les derniers patients inclus n'ont pas de suivi.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- D'accord. Ce qui m'embête un peu, c'est le début de la courbe. Ça le fait avec de l'immunothérapie, mais il semble qu'il y ait plus de patients qui vont décéder au début plutôt que survivre. Il va falloir vraiment en avoir une mince couche qui soit en profit par rapport à cette immunothérapie. Ce serait un adjuvant postopératoire, ce ne serait pas pareil. Mais là, ce qui me dérange, c'est le risque de précarisation de la chirurgie qui va suivre.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce n'est pas le cas. Ce sont de très bonnes questions, mais on peut y répondre en disant que ce n'est pas le cas, puisque le taux de patients opérés est tout à fait équivalent dans les deux bras, ainsi que le taux de patients opérés R0, c'est-à-dire avec une résection complète de la tumeur. Il est clair que l'immunothérapie n'obère pas le geste chirurgical. C'est un point important qu'il fallait préciser.

Par ailleurs, comme on l'a vu, il y a un taux de réponse complète pathologique qui est significativement supérieur dans le groupe immunothérapie. Cela ne facilite pas spécialement le geste opératoire, mais on peut espérer, même si ce n'est pas un *surrogate* tout à fait établi, que cela participe aussi au bénéfice à long terme de l'immunothérapie chez ces patients.

On a vu il y a deux semaines un essai très équivalent avec le même médicament dans une autre pathologie tumorale, dans la vessie, avec un traitement préopératoire et un traitement adjuvant, et là, il n'y avait pas de réponse pathologique complète améliorée. C'est un argument, certes indirect, mais comme je l'ai dit tout à l'heure, pour penser que les deux phases du traitement, la phase périopératoire et la phase adjuvante, participent sans doute au bénéfice qu'on observe.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je voulais aller un peu dans le sens de Hugues, parce que je suis assez sensible à l'argument qu'il a donné en introduction sur le côté curatif attendu du traitement.

Mais je veux revenir sur d'autres points. C'est vrai que la dissociation des courbes au début existe, mais quelle est finalement sa significativité ? Je me retourne vers Sylvie.

Ensuite, pour ce qui concerne la tolérance, même si on n'a pas ces données, je crois qu'on doit aussi tenir compte des connaissances qu'on a acquises dans la CT, à la fois sur les immunothérapies en général et sur IMFINZI en particulier. On connaît un peu les problèmes qu'on peut rencontrer, même si on n'en a pas une quantification très bonne sur le plan méthodologique, on les connaît.

Le dernier point, c'est que les censures, pour une fois, il n'y en a pas beaucoup dans cette étude jusqu'à 36 mois. Après, Sylvie a donné les raisons, mais au début, il y a tout de même très peu de censures. J'ai eu une autre réflexion au moment du bureau, mais j'avoue que les propos de Hugues m'ont un peu repositionné. C'est tout ce que je voulais dire.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Sur la première année, dans l'article du *New England*, il y a une estimation de la mortalité d'un bras par rapport à l'autre. On vous dit que c'est un *hazard ratio* à 0,99. Il n'y a absolument aucun effet du médicament sur la première année. C'est étayé. C'est tout ce que je peux ajouter.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'avais bien compris, mais ce n'était pas vraiment ça mon commentaire. Ma question portait sur la significativité de la survie. La mortalité au moment où les courbes se croisent dans le mauvais sens est-elle réellement significative ? Je n'en suis pas convaincu.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, c'est ce que je viens de te dire, il n'y a pas d'effet, il n'y a pas de surmortalité, il n'y a pas de bénéfice, il n'y a aucun effet.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas ce qu'a dit Hugues non plus pour la première année. On a raisonné à deux ans. On aimerait bien avoir les données à cinq ans, tout le monde aimerait bien, mais on ne les a pas. On est sur un AP1, donc on peut accepter de ne pas avoir la mortalité à cinq ans. Cela peut faire partie des éléments pour la levée du pari. Je ne sais pas si le plan de développement permettra d'y répondre, mais c'est vrai que le bilan à deux ans est tout de même extrêmement favorable, eu égard à l'optique d'un traitement curatif.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Si je peux ajouter quelque chose, Pierre, c'est que si je ne parais pas plus étonné de la courbe qui est strictement superposable dans les douze premiers mois, c'est qu'avec l'immunothérapie dans les pathologies du tube digestif, mais aussi dans le poumon d'ailleurs, on observe souvent cette séparation tardive et cette apparition tardive du bénéfice en termes de survie. C'est quelque chose qui est observé.

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

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pour intervenir dans cette discussion, ce qui m'étonne tout de même, et je suis prête à écouter Hugues, c'est que dans le bras placebo, la courbe ne s'effondre pas. Les deux courbes sont très parallèles. C'est même indicateur d'un effet qui met potentiellement du temps à apparaître, mais qui éventuellement aussi diminue au cours du temps, parce qu'on s'attendrait à ce que la courbe placebo s'écarte davantage de celle du bras expérimental. C'est mathématique : si l'effet est constant à partir d'un certain temps, les courbes vont s'écarter. Comment interprètes-tu le fait qu'il puisse y avoir des guérisons dans le bras placebo plus FLOT ? Le FLOT seul aboutit-il aussi à des guérisons ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Comme je l'ai dit, la survie à cinq ans du groupe FLOT seul dans le cancer de l'estomac opéré à visée curative est de 45 %. On peut espérer qu'il y ait à peu près la moitié des patients qui soient des survivants à long terme avec le traitement actuellement de référence. Le bénéfice attendu de l'immunothérapie, c'est d'en rajouter encore quelques pourcents supplémentaires de guéris. J'insiste.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Étienne.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- J'avais une question sur les événements non-RECIST. Je n'ai pas compris ce que c'était et je n'ai pas retrouvé le détail de ce à quoi cela correspondait.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je pense que ce sont les constats opératoires qui rendent la chirurgie non curative.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je vous ai mis la réponse du laboratoire, parce que cela ne nous semblait pas très clair non plus dans le plan d'analyse statistique et le protocole. On a redemandé des clarifications au laboratoire. Je vous mets ici la réponse qu'ils nous ont faite. Cela peut être aussi bien en période néoadjuvante qu'en période chirurgicale ou en période adjuvante, des événements qui sont jugés soit par l'investigateur, le chirurgien ou par biopsie. Par exemple, dans la période néoadjuvante, cela peut être une décision prise par l'investigateur de prendre un traitement autre que celui du protocole ou, en période chirurgicale, la décision du chirurgien de constater la progression au moment de l'opération.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Mais ils ne donnent pas le détail, parce que ce n'est pas la même chose.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Ce sont plusieurs situations qui, effectivement, sont prises localement et pas de manière très standardisée comme la radiologie.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce n'est pas choquant du tout dans le cadre du cancer de l'estomac. L'une des particularités du cancer de l'estomac, qui est souvent une contre-indication à la chirurgie à visée curative, c'est la carcinose péritonéale. Cette carcinose péritonéale échappe le plus souvent, lorsqu'elle n'est pas majeure, à tous les moyens de radiologie préopératoires, qui sont parfois de découverte uniquement peropératoire, à tel point que dans certaines équipes, on fait des coelioscopies exploratrices, soit au diagnostic, soit en préopératoire, justement pour déterminer la présence d'une carcinose péritonéale ou pas.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Ce n'était pas clair que c'était une carcinose péritonéale.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Non, je suis d'accord, ce n'était pas clair, mais cela me paraît cohérent. Cela ne me paraît pas cacher une discordance importante.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis désolé, Clara et Audrey, on va s'arrêter là. On a déjà pris un peu de retard. On va devoir passer au vote. Le bureau était clairement défavorable à cet accès précoce. J'avoue personnellement que j'ai évolué et que j'ai bien entendu les propos de Hugues. Je vais voter favorable.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Pierre, si vous avez bloqué le plan de développement, il faudrait voter sur les trois sous-critères.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Peux-tu reparler rapidement du plan de développement ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Là, vous avez tous les résultats. Il n'y a rien d'attendu.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On ne peut pas demander une analyse actualisée à cinq ans ou à quatre ans ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Bien sûr.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis entièrement d'accord. C'est ce que j'allais dire.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On peut même leur demander un modèle de guérison, comme ça, on aura la quantification du pourcentage de guéris.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais dans une AP, on ne peut pas. On peut le faire dans le droit commun puisqu'on attend, mais là, pour l'AP, c'est le PUT et c'est tout. On ne peut pas exprimer nos souhaits, même si on le pense très fort.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On leur a dit, peut-être qu'ils l'entendront.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il sera vu dans le droit commun de toute façon.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On pourra le mettre dans le droit commun.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- L'AMM est attendue pour avril.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On démarre le vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant le premier critère, nous avons 22 voix pour ; deuxième critère, 22 voix pour ; troisième critère, 21 voix pour, 1 voix contre ; quatrième critère, 21 voix pour, 1 voix contre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Pierre, juste une petite précision. Une question avait été posée par Sylvie. Le comparateur, OPDIVO, ce n'est pas discutable, ce n'est pas à discuter, Hugues ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- OPDIVO, c'est uniquement dans un sous-groupe très particulier de patients. Comme je l'ai dit, ce sont ceux qui ont un adénocarcinome de la jonction de type œsophage, qui ont été opérés à visée curative et pour lesquels il y a un reliquat tumoral après radiochimiothérapie. Or, ces patients n'existent plus, puisque maintenant, tout le monde va adopter ou adopte le protocole sans radiochimiothérapie. Dans le protocole sans radiochimiothérapie, FLOT périopératoire, il n'y a aucune étude qui démontre le bénéfice d'une immunothérapie adjuvante, à part celle qu'on vient de voir, bien sûr.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci.