



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 avril 2021

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.

Seul l'avis d

atoire

1. OPDIVO et YERVOY - Examen

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Il n'y a pas de dépôt pour ce dossier.

Le chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Il s'agit des demandes d'inscription d'OPDIVO et YERVOY en association (qui sont respectivement le nivolumab et l'ipilimumab) sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans l'extension d'indication obtenue en novembre 2020. C'est tous les deux en association à deux cycles de chimiothérapie à base de platine en première ligne dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatiques dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR ni la translocation ALK.

Je vais rapidement vous présenter quelques slides sur la stratégie thérapeutique. C'est le cancer bronchique non à petites cellules au stade métastatique en première ligne, sans mutation EGFR ni ALK. Le traitement historique, ce sont les chimiothérapies dont la bi-chimiothérapie à base de platine. Vous voyez ici les recommandations issues du référentiel AURA 2020 avec la différence pour les histologies non épidermoïdes et épidermoïdes sur la possibilité ou non d'utiliser le pemetrexed. En 2005 est arrivée une thérapie ciblée pour les non épidermoïdes et la possibilité d'utiliser du bevacizumab en association à la chimiothérapie. En 2020 et toujours pour les non épidermoïdes est arrivée la possibilité d'ajouter par-dessus l'atezolizumab.

La première grande modification, c'est le 27 janvier 2017 : le pembrolizumab en monothérapie obtient son AMM, mais uniquement chez les patients qui ont du PD-L1 supérieur ou égal à 50 %, quelle que soit l'histologie. L'évaluation de la Commission de la Transparence avait estimé que le SMR était important et lui avait octroyé une ASMR III par rapport à la bithérapie puisqu'il y avait une supériorité sur la survie globale, la survie sans progression et une meilleure tolérance. Vous avez en dessous les chiffres qui étaient disponibles au moment de la conclusion de l'étude. Je vous mets ensuite les résultats d'une analyse exploratoire de suivi.

L'un des éléments dont nous allons peut-être discuter aujourd'hui c'est que vous voyez que pour le premier patient de l'étude pivot du dossier OPDIVO et YERVOY, c'est le 24 août 2017. Vous voyez que l'AMM du pembrolizumab en monothérapie est arrivée avant. Ensuite, pour les histologies non épidermoïdes, c'est arrivé après le début de l'étude. Cette fois, le pembrolizumab est en association avec la chimiothérapie et il n'est plus en monothérapie, quel que soit le niveau de PD-L1. Là, c'est la même chose : SMR important et ASMR III avec supériorité sur la survie globale ainsi que les chiffres obtenus au moment de l'AMM et lors de l'analyse de suivi. Il y a le même raisonnement pour l'histologie épidermoïde : pembrolizumab en association quel que soit le niveau de PD-L1 avec un SMR important et une ASMR III.

Je fais un petit récapitulatif de la stratégie aujourd'hui. Chez les patients qui ont le PD-L1 supérieur ou égal à 50 %, c'est le pembrolizumab en monothérapie, en cas de contre-indication en chimiothérapie. Pour les patients ayant du PD-L1 inférieur à 50 %, même si les libellés d'AMM ne sont pas limités en fonction du PD-L1, en fonction de l'histologie non épidermoïde ou épidermoïde c'est du pembrolizumab associé à de la chimiothérapie.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Très bien, merci beaucoup. Une petite précision avant

de passer la parole à Serge : est-ce que vous avez la date de publication des résultats du pembrolizumab supérieur à 50 % ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Novembre 2016.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- D'accord, donc tout le monde connaissait ces résultats. Serge, à toi.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui. Cette première diapositive résume les progrès et les besoins qu'il reste. C'est la diapo de l'essai pembrolizumab quels que soient les PD-L1. Sur le bras chimiothérapie, vous voyez que la survie d'un cancer du poumon métastatique est absolument catastrophique. Les progrès avant l'avènement de l'immunothérapie étaient un petit peu comme la guerre de 14-18 : beaucoup de victimes pour faire 300 mètres de tranchée. L'immunothérapie a amené à un saut quantique mais malheureusement il reste un besoin majeur. Ce besoin majeur, ce n'est pas l'aire sous la courbe mais c'est l'aire au-dessus de la courbe. On voit très bien qu'au-delà de deux ou trois ans, même l'existence de l'immunothérapie n'a pas réglé la problématique du tout. L'immunothérapie profite à une minorité de gens – mais néanmoins, pour nous un pneumologue, c'est un saut quantique majeur.

De quoi parle-t-on aujourd'hui ? On parle d'une association de deux produits qui ont une action sur la tolérance immunitaire des cellules tumorales. C'est d'une part un inhibiteur de PD-L1 comme le pembrolizumab – le nivolumab – et d'un inhibiteur de CTLA-4 qui s'appelle l'ipilimumab. Ces deux médicaments sont administrés simultanément et dans l'AMM ainsi que dans les protocoles que l'on va regarder, en concomitance avec deux cures de chimiothérapie. Cette AMM a été obtenue récemment, en novembre de l'année dernière, en première ligne, sur les cancers non à petites cellules et non mutés EGFR ou ALK.

Le nivolumab, un des composés, a eu une AMM en monothérapie en 2016 après une première chimiothérapie. Compte tenu de ce qu'il s'est passé en cinq ans, c'est maintenant une indication un petit peu historique. L'association nivolumab et ipilimumab a eu deux AMM et deux évaluations de la Commission de la Transparence : une en 2017 avec une ASMR V pour le mélanome non muté B-RNF et l'autre pour les cancers du rein, en première ligne avec une ASMR III et ce il y a presque deux ans. Il faut savoir que l'association nivolumab et ipilimumab a d'abord été présentée par BMS à l'EMA comme une indication sans chimiothérapie, basé sur un essai dont on va reparler tout à l'heure. Les complexités de l'essai et les complexités de sa rigueur ont fait que l'industriel a retiré sa demande en février ou mars 2020 à la suite de demandes non satisfaites de l'EMA.

Nous allons maintenant parler du dossier actuel. Il repose d'une part sur des données pivotales et d'autre part sur des données accessoires. La donnée pivotale est un essai qui s'appelle CheckMate 9LA, qui a inclus les patients adéquats – c'est-à-dire cancer du poumon métastatique sans addiction oncogénique, statut 0 ou 1 dans la classification de l'ECOG – et c'est donc extrêmement classique. La comparaison ne se fait pas en double aveugle mais en ouvert avec un bras comparateur tout à fait acceptable et traditionnel. Ce n'est plus le bras actuel mais c'est le bras qui existait avant l'avènement de l'immunothérapie en première ligne. C'est un doublé platine, avec le compagnon du platine étant variable selon l'histologie et quatre cures. C'est tout à fait standard et il y avait un entretien s'il y avait une amélioration et

le comparateur ne pose aucun problème.

Le bras expérimental, c'est l'association au nivolumab et ipilimumab associée à deux cures de chimiothérapie, ces deux cures étant celles qui sont adéquates en fonction de l'histologie, comme dans le bras comparateur. Après le traitement initial, l'entretien se faisait toujours par nivolumab et ipilimumab pendant deux ans ou jusqu'à évolution ou intolérance. Le critère d'efficacité principal ne pose pas du tout le problème : c'était la survie globale. Il y avait un certain nombre de critères secondaires et la population incluse (719 patients) est représentative de la pratique courante. Elle était pour les deux tiers masculine, la moitié avait moins de 65 ans et ils étaient quasiment tous métastatiques avec une représentation des métastases standard de ce que nous voyons dans la pratique courante. Il y avait un niveau de l'expression du PDL variable. Dans un gros tiers, il n'y avait pas de PDL détectable. Dans un quart, il y en avait plus de 50 %. Dans le reste, il y avait un taux entre 1 % et 50 %.

Il y a eu deux extractions de bases de données. Une était initialement considérée comme intérimaire et a finalement été considérée comme définitive parce qu'il y avait un différentiel statistique sur la survie. Il y a eu un suivi complémentaire, qui a été ajouté à la base de données et qui est d'ailleurs un ajout assez intéressant. Vous allez le voir sur la diapo suivante. Ça, c'est la courbe de survie globale avec en bleu le traitement bi immunothérapie associé à la chimiothérapie et la chimiothérapie traditionnelle en rouge. Nous voyons qu'il y a une petite séparation. A un certain moment, les courbes se frôlent et après, cela commence un petit peu à se re-séparer. Ça, ce sont les données qui ont été considérées comme « principales définitives », en transformant la première analyse intérimaire en analyse définitive.

On est passé d'un suivi de 8 mois à un suivi de 12 mois et il est assez intéressant de voir comment les courbes se modifient visuellement, avec simplement un ajout de suivi moins insuffisant. Sur le plan des chiffres, il y a un différentiel de mortalité net à 12 mois (63 *versus* 47). La médiane de survie passe de 11 à 12 mois et demi, sachant qu'il y avait tout de même eu un crossover d'à peu près 30 % des patients en chimiothérapies qui avaient eu l'immunothérapie.

Pour l'analyse secondaire, je vais passer assez rapidement. La survie sans progression montre toujours les mêmes effets médiocres mais on est dans l'immunothérapie, c'est-à-dire que l'on ne voit quasiment rien. Par contre, la durée de réponse est allongée. Il y a deux ou trois choses intéressantes. Le statut PDL n'a pas d'influence sur la réponse. On voit une amélioration de survie, quel que soit le niveau de PDL. Ensuite, il y a deux groupes dans lesquels la chimiothérapie fait mieux : les gens de plus de 75 ans et les non-fumeurs. Pour ceux-là, il s'agit probablement d'une addiction oncogénétique non détectée parce qu'il n'y avait que l'EGFR et l'ALK qui étaient recherchés. La dernière remarque est que la qualité de vie a été analysée en ouvert. Méthodologiquement, ce n'est pas très acceptable. Or, quand on regarde les courbes, on voit deux courbes qui se superposent et on peut grosso modo dire que la qualité de vie est identique dans un bras comme dans l'autre. Ça, c'étaient les données principales.

Pour les données supportives, il y a un petit chaland de 36 patients dans une étude non comparative de recherche de dose maximale. On ne peut rien en faire. Ce serait une étude basket, on regarderait les courbes de survie et on verrait un truc Kaplan Meier qui diminue sans savoir quoi en dire. Je passe. Là, par contre, il y a un gros chaland de patients (1740 patients) et grosso modo, cette étude était à un certain moment une étude principale et s'est

fait retoquer à l'EMA dernière. Elle s'appelle CHECKMATE 227. En gros, c'est une étude où personne ne comprend plus rien. Je vais juste vous montrer un petit peu le design, sachant que je ne vais pas trop y passer de temps parce que ce sont des données accessoires.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Serge, nous sommes tenus par le temps avec l'expert suivant. Écoutez au maximum les données non supportives.

Serge Kouzan, membre de la CT.- En gros, je vais vous dire que c'est une étude où il y a six bras. Les traitements ne sont pas du tout les mêmes que dans l'étude PRINCEPS. Le nivolumab est donné seul alors que maintenant, il est donné avec la chimio. Ici, c'est quatre cycles et bref, personne n'y comprend plus rien. En gros, si on abrège, la bi immunothérapie *versus* la chimiothérapie implique un différentiel de survie. Si l'on regarde en fonction des groupes PD-L1 : en rouge c'est la chimio, en vert c'est le nivolumab associé à de la chimio et en bleu, c'est la bi immunothérapie sans chimio. On compare des poires avec des pommes. En gros, le seul truc que l'on peut dire c'est que la chimio, c'est le truc de base. Le nivolumab fait un petit peu mieux et la bi immunothérapie, qui n'est pas celle que l'on va faire puisqu'il n'y a pas de chimio initiale, fait encore un tout petit peu mieux. C'est tout ce que l'on peut dire à-dessus.

Après, je passe à la tolérance. Pour la tolérance de l'effet PRINCEPS, on voit en gros que c'est moins bien toléré que la chimiothérapie parce que le taux des événements indésirables de grade 3 ou 4 est grosso modo de 15 % de plus qu'en chimiothérapie. Les arrêts par iatrogénie sont également significativement plus importants. La palette des événements indésirables observés est différente parce qu'en chimiothérapie, c'est surtout la suppression médullaire, l'anémie, la neutropénie etc. alors que dans l'immunothérapie, il y a les effets à médiation immunologique (c'est-à-dire la peau, le tissu intestinal, le foie, le rein, pancréas, etc.). Globalement, on peut dire que c'est quand même gérable. Je suppose que tous les oncologues ont appris à gérer cette iatrogénie à médiation immunologique. Les décès toxiques dans les deux bras de cette étude PRINCEPS sont à peu près identiques. Ça, c'est la tolérance en comparant la chimio brute *versus* l'immunothérapie et la bi immunothérapie.

Quel est le différentiel d'iatrogénie introduit par le fait que l'on passe du nivolumab à nivolumab + ipi ? On ne sait pas avec l'étude CHECKMATE. Par contre, si l'on veut répondre à cette question, il faut regarder la publication de la CHECKMATE 227. Elle est très compliquée, elle a été publiée plusieurs fois et je vous la montre ici. Vous allez me croire sur parole mais à droite, c'est le bras chimiothérapie. Au milieu, c'est le nivolumab en mono ou immunothérapie. À gauche, c'est la bi immunothérapie. En gros, les événements indésirables à médiation immunitaire passent du simple à 1,5 voire 2 fois plus entre mono et immunothérapies et bi immunothérapies.

Au total, ce dossier pose plusieurs problèmes. Le premier, c'est que la combinaison proposée se réfère à un standard qui n'est plus la référence actuelle. Ceci dit, leurs essais avaient débuté en août 2017. C'est un historique et nous ne pouvons que le regretter mais c'est une abondance de biens. Par contre, ce qui est beaucoup plus difficile, c'est de savoir dans ce cocktail A + B + chimiothérapie quel est l'apport respectif de chacun des bras ? C'est absolument impossible à savoir. Dans le 227 – qui sont les données supportives – c'est une fois bi immunothérapie sans chimio, une fois autre chose et on n'a que des comparaisons de poires et de pommes. En résultat, nous pouvons nous dire que la bi immunothérapie associée à une chimiothérapie est meilleure que la chimiothérapie seule, celle-ci étant moins bonne

que la mono immunothérapie.

Le prix à payer est d'augmenter un petit peu la iatrogénie à visée immunologique. C'est gérable et nous ne sommes pas du tout dans un cas de figure où l'on va mourir plus. Compte tenu du besoin qui persiste, je pense que cette option n'est pas à rejeter même si nous ne pouvons pas savoir comment nous positionner par rapport au pembrolizumab seul associé à la chimiothérapie. En termes de valorisation, je serais partisan d'accepter cette option – qui se rajoute au pembrolizumab associé à la chimiothérapie quel que soit le PD-L1. Leur demande de valorisation, c'est une ASMR IV par rapport à la chimiothérapie. Compte tenu de la qualité du dossier – hyper médiocre – je pense que c'est correct, mais nous ne pouvons pas avoir une ASMR III. Et quand à savoir comment cela se positionne par rapport au pembrolizumab, personne ne le sait pour le moment.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Clémence, une remarque ?

Clémence Basse, membre de la CT.- C'était pour reprendre ce que vous venez de dire, Serge. En effet, cette double immunothérapie + deux cures de chimio et maintenant immuno n'est hélas pas comparée aux comparateurs actuels. En onco-pneumologie, chez ces patients, on fait déjà chimio et immuno – que ce soit un non-épidermoïde ou un épidermoïde. Ce sont les références et vous l'avez bien dit.

Après, pour les survies, c'est vrai que l'on ne peut pas comparer ces essais. Nous savons que la médiane de survie globale est de 15 mois, avec la deuxième analyse de 2020, chez les patients qui ont eu la double immuno. Bien sûr, Sylvie Chevret et les autres vont dire que l'on ne peut pas comparer des essais entre eux mais c'est vrai que KEYNOTE-189 qui fait chimio et immuno chez les non-épidermoïdes a une médiane de survie globale de 22 mois et que KEYNOTE 407 qui fait chimio et immuno chez les épidermoïdes a une médiane de survie globale de 17 mois. Nous ne pouvons comparer les essais entre eux mais là, l'A9 est hélas 15 mois de médiane de survie globale. C'est toujours mieux que la chimio seule mais en effet, on ne sait pas comment cela se positionne par rapport à la chimio immuno d'emblée sur quatre cycles et pas juste deux.

La question, c'est qu'allons-nous faire dans la vraie vie ? À mon avis, le fait de faire juste deux cycles de chimio associés à une double immuno, c'est que l'on ne peut pas faire trop de chimiothérapie. Je ne sais pas ce que vous en pensez mais peut-être qu'on le fera chez les patients un petit peu plus fragiles où l'on se dit pourquoi pas pour deux cures de chimio puis l'immuno – qui est souvent bien tolérée. Malgré tout, vous l'avez quand même bien noté, Serge : il y a quand même un petit peu plus de toxicité liée à l'immuno. Je pense que ce n'est pas une option à rejeter et c'est intéressant mais moi, je suis plutôt d'accord avec l'ASMR IV. Je ne pense pas que l'on puisse donner beaucoup plus. C'est intéressant, mais nous ne savons pas vraiment comment le positionner et il n'est pas sûr que cela fasse mieux que les autres.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Moi, je pense sincèrement que le nivolumab a une activité intrinsèque médiocre et que là, cette médiocrité est un petit peu rattrapée par l'ipilimumab. Comment cela se positionne par rapport au pembrolizumab ? Bien sûr, personne ne le sait. S'il y avait quelque chose à faire, personnellement – et c'est du bricolage – je préférerais peut-être mettre du pembrolizumab et au lieu de faire quatre cycles de chimio, faire seulement deux cycles de chimio.

Clémence Basse, membre de la CT.- Ce n'est pas autorisé ni recommandés, mais en effet.

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'entends bien. Mais là, pour le moment et pour répondre à la question de ce que l'on fera chez quelqu'un de fragile, je ne sais pas si ce serait choisir cette option. Le prix à payer pour cette option, c'est un quasi doublement des événements indésirables immunologiques. Chez quelqu'un de fragile, cela peut être aussi cher payé.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Et il n'y a pas eu une contribution de patients ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ah si, c'est vrai. De toute façon, nous n'allons pas pouvoir prendre ce dossier dans son intégralité tout en même temps parce que comme vous le savez, Francisca Joly est tenue par des problèmes de Covid. Dès qu'elle est là, nous allons être obligés de la faire passer. On peut peut-être continuer un petit peu la discussion et on fera le commentaire de patient après.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Moi, je suis embêté. L'association nivolumab et nivolumab, on la connaît bien. Là, ils ont pris la dose optimale de nivolumab et la dose 7 d'ipilimumab, ce qui diminue un petit peu la toxicité de l'association. C'est vrai que c'est tout de même très gênant d'imposer au patient une double immunothérapie sans savoir l'apport respectif de l'une par rapport à l'autre. Pourquoi imposer cette double immunothérapie, avec une toxicité qui est très supérieure à la monothérapie ? Cela pose vraiment un problème. Ce n'est pas pour cela que l'on va refuser le produit mais je trouve que c'est un petit peu de la vente forcée, si j'ose dire.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Une réponse, Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je ne peux être que d'accord. C'est un développement complètement erratique et ne parlons pas des statistiques. Je ne sais pas si François est encore là, mais il a dû avoir un infarctus.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est peut-être pour cela qu'il n'est pas là. Ensuite, Patrick Dufour.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Oui, j'avais juste deux petites questions pour Serge. D'abord que tu as dit qu'il n'y a pas de modification en fonction du taux de Pd-L1. C'est effectivement le cas dans les Pd-L1 supérieurs à 50 %, il n'y a vraiment rien qui se passe ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Non. Ce que je veux dire, c'est qu'il y a différentiel de survie aussi bien chez les Pd-L1 bas que haut.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Mais ce différentiel est le même, ou il bouge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Quand tu regardes les courbes, il bouge, mais...

Patrick Dufour, membre de la CT.- Ce n'est pas spectaculaire.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Le problème, c'est que les courbes qui sont fournies sont les courbes contemporaines de la courbe où la survie globale frôlait. En fait, ce que l'on devrait avoir, ce sont les courbes où il y a le grand différentiel avec le suivi de 12 mois. Je ne sais pas bien répondre à ta question mais par contre, on voit très bien que le différentiel de survie

existe aussi bien d'un côté que de l'autre. Sur les courbes disponibles, nous voyons qu'il y a un petit gradient. Sachant aussi que l'effet de la chimiothérapie n'est pas tout à fait identique en fonction des Pd-L1.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Et la deuxième question, c'est par rapport au pembrolizumab. Effectivement, on n'a pas la différence et on ne sait pas ce qu'il se passe par rapport au pembrolizumab. On ne sait pas si c'est supérieur ou inférieur puisque le comparateur n'est pas celui-là. Dans les propos préliminaires, Françoise avait dit que l'AMM avait été accordée en janvier pour l'un et le protocole en août. C'est difficile parce que le fait de monter un protocole international avec 109 centres et 19 pays, cela ne se fait pas en trois mois.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui mais la publication de pembrolizumab date d'un an avant.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Oui, mais on ne peut pas monter à un essai comparatif avec un médicament qui n'a pas l'AMM, sauf si le laboratoire consent à le copier et à prendre le risque que son produit soit inférieur, ce qu'il ne fera jamais.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je suis d'accord, nous ne pouvons pas retenir ça. C'est une simultanéité de développement. Par contre, il y a un développement complètement erratique.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Tout à fait.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Mathilde, vous voulez faire un commentaire ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Sur la concomitance de développement, c'est vrai que par rapport à ce que vous avez écrit dans votre doctrine, je m'interroge. Ce sont deux essais qui débuteraient au même moment. Le pembrolizumab en monothérapie a évalué en Commission de la Transparence en 2017. Il y a une question de concomitance qui aurait un impact sur cette question : est-ce que vous attendiez vraiment une comparaison à la monothérapie ? C'est discutable selon si l'on considère que c'est un co-développement ou pas, même si l'on avait fait de même un New England qui était sorti pour le pembrolizumab en monothérapie en 2016 et que les inclusions de cette étude débutent en août 2017.

Ma question, c'est si le patient a un statut PD-L1 supérieur à 60 % et qu'il est quelque part éligible à la monothérapie par pembrolizumab dont nous avons beaucoup de recul aujourd'hui et pour lequel on connaît les éléments ainsi qu'à cette bithérapie, qu'est-ce que vous allez choisir et sur quels arguments, au regard de la très bonne démonstration du pembrolizumab en monothérapie ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Très clairement, je choisis le pembrolizumab.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Voilà. D'accord.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Ce que je veux simplement dire c'est que c'est une étude qui compare par rapport à la chimio. Nous devons nous prononcer là-dessus. Après, la stratégie thérapeutique, c'est un autre problème mais on ne peut pas tout mélanger.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il y a un petit peu de ça aussi.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui mais vous avez quand même un an et demi de décalage entre les deux. Pour la concomitance, c'est discutable.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Je ne suis pas d'accord. Il n'y a pas un an et demi de décalage. Vous ne pouvez démarrer un essai thérapeutique avec un médicament que si celui-ci a l'AMM, sauf si le laboratoire consent à vous le donner. Non, ce n'est pas vrai, ça.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous allons vous redonner la date de l'AMM, du coup, Patrick.

Serge Kouzan, membre de la CT.- L'AMM, c'est le 27 janvier 2017.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Et c'est débuté en août.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ça, c'est notre avis CT. Je vais vérifier la date d'AMM.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est le 27 janvier pour l'AMM. Paul, j'ai mis dans le chat. Clémence Basse ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Oui, c'était juste une dernière question. Nous pouvons nous dire qu'en effet et pour les Pd-L1 de plus de 50 %, nous aurions peut-être envie de donner du pembrolizumab. Mais du coup, la question se pose pour les moins de 50 %. Est-ce qu'on fait chimio immuno ou est-ce que l'on fait double immuno chimio ? Peut-être que la question se pose et que nous ne savons pas. La question, c'est : est-ce que dans l'essai CHECKMATE 227 on avait des résultats en sous-groupes pour d'une part les adénocarcinomes et les non épidermoïdes et d'autre part les épidermoïdes ou pas ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- En fait, ils ont fait un forest plot et cela montre qu'il y a le même type de bénéfice quelle que soit l'histologie.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Donc on est bien avancés. En analysant le dossier entre nous, nous avons pensé que l'on pouvait être les différencier en fonction de Pd-L1 supérieur ou inférieur à 50 % et ne pas donner la même évaluation lorsque le Pd-L1 est supérieur à 50 % et qu'on a vraiment des résultats avec les autres médicaments et les Pd-L1 inférieurs à 50 % où la monothérapie pembrolizumab n'a pas l'AMM et où ce n'est pas un comparateur. A ce moment-là, nous pourrions valoriser l'ASMR.

Serge Kouzan, membre de la CT.- En fait, le pembrolizumab a l'AMM quel que soit le PD-L1 quand il est associé à la chimiothérapie.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- On parle du pembrolizumab seul. Il a l'AMM seul pour les supérieurs à 50 %. Étant donné les dates, on peut discuter mais il nous avait semblé qu'entre la publication, l'AMM et l'avis du CT, il y avait tout de même moyen.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je crois qu'il faut entendre ce que dit Patrick Dufour et ce que disent les cancéro. Nous ne pouvons pratiquer les essais thérapeutiques en pratique qu'à partir du moment où on a un essai thérapeutique déjà programmé. Là, il y a un médicament qui arrive un, deux ou trois mois avant, voire six mois avant. Moi, j'entends bien le commentaire de Patrick : c'est vrai. Après, dans notre doctrine, il faut que l'on trouve ce que

nous allons appeler la concomitance.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Il faut discuter la place dans la stratégie. Il faut un mot dans la stratégie pour tenter, avec tout cela, de donner des guidelines.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui, je suis d'accord sur la stratégie. Or, si l'on ne me considère pas que le comparateur existait à ce moment-là, nous n'avons aucune raison de saucissonner.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je pense que cette discussion va être assez longue. Je vous ai prévenu que Francisca Joly était très limitée dans son temps. Elle est dans la salle d'attente et cela va nous donner le temps de la réflexion. Nous allons écouter et Francisca et Jeanick Stocco sur le problème de la prise en charge des poches de nutrition parentérale.

(La discussion est suspendue pour laisser place à l'examen du dossier suivant.)

Serge Kouzan, membre de la CT.- Est-ce que je peux faire un premier commentaire ? Moi, dans ma proposition de valorisation, j'avais dit qu'au lieu de mettre un SMR important, on pourrait mettre un SMR modéré pour souligner la médiocrité de la démonstration de la taille de l'effet. Après, si l'on discute de la place dans la stratégie, je me rappelle qu'il n'y a pas si longtemps, il y avait d'abord le pembrolizumab validé chez les patients de 50 % de PD-L1 et après seulement était arrivé le pembrolizumab associé à la chimiothérapie et avec un spectre de PDL de 0 à 100. On avait également discuté et je pense qu'on n'avait pas tranché. Nous avions dit qu'il fallait que les cliniciens prennent en considération la masse tumorale etc. Je me demande si la place de la stratégie ne pourrait déjà pas être balisée par un SMR modéré, en disant qu'on est aujourd'hui incapables d'évaluer la taille de l'effet d'une bithérapie par rapport à une monothérapie et que d'autre part, la différence entre pembrolizumab + chimio et immuno + la moitié de la chimio est moindre en termes de lourdeur, eu égard au fait que l'on double. Je ne m'exprime pas bien mais avec la bi-immunothérapie, on double la iatrogénie à médiation immunologique alors que l'on ne sait pas du tout comment on positionne la taille de l'effet par rapport à une mono-immunothérapie associée à la chimiothérapie. Moi, je fais la proposition d'un SMR modéré, pour commencer.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Et quel ASMR ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- IV par rapport à la chimiothérapie. On ne peut pas se prononcer par rapport aux standards actuels mais c'est par rapport aux standards historiques.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Cela me paraît raisonnable.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Il y avait une contribution d'association de patients.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui excuse-moi, Jean-Pierre.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- C'est une petite association. Elle est très récente, puisqu'elle date de 2018. Elle est non agréée et a relativement peu de membres, évidemment tous porteurs de cancer du poumon. Sa contribution repose sur des interviews de deux patients. Je passe sur l'impact de la maladie, que l'on connaît tous à la fois sur les personnes et sur leurs familles. La contribution oppose l'immunothérapie, mieux tolérée, à la

chimiothérapie. Elle décrit des avantages pour la combinaison OPDIVO et YERVOY puisque les patients l'ont bien tolérée, avec une bonne réponse au premier scanner. Ils notent une amélioration des symptômes et une rapidité de la délivrance, même si la préparation reste longue. Les points négatifs sont une fatigue quotidienne, la répétitivité et du traitement même si c'est rassurant, ainsi que des gastralgies, des diarrhées etc. Au final, il y a quand même une attente en faveur de l'immunothérapie, plus adaptée que la chimiothérapie car mieux tolérée, avec moins d'effets indésirables et offrant une meilleure qualité de vie.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Le seul bémol, c'est qu'il y a de la chimiothérapie dans la séquence proposée. Ce vécu de patients est un petit peu « erroné » parce qu'ils ont quand même eu deux cures de chimiothérapie.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Je suis d'accord mais à l'intérieur de la séquence, ils opposent la chimio à l'immunothérapie. Il y en a un qui demande même d'enlever le PORTA-4.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Dans le chat, on a un commentaire de Paul de Boissieu avec des commentaires d'Aymeric et de Jean-Christophe Lega, qui montrent bien que le problème de la concomitance des deux protocoles n'est pas vraiment résolu. Il y a pratiquement un an entre la mise en ligne des résultats et le début du protocole OPDIVO et YERVOY.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Que pensez-vous d'un ASMR modéré, pour commencer ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Moi, cela me paraît correct puisque. On a une qualité de démonstration qui est mauvaise et on a une stratégie de développement qui n'est pas...

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Hugues est d'accord avec Aymeric.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je suis d'accord sur l'ASMR V. En revanche, je ne suis pas d'accord avec « modéré » dans la mesure où l'on est dans une pathologie particulièrement grave avec un bénéfice en survie. Moi, je ne peux pas mettre « modéré » dans ce cas de figure. En revanche, V en stratégie, cela me paraît être une bonne option.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Clémence ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Oui, deux questions. La première : est-ce qu'ils demandent un intérêt de santé publique ? Oui, il faudrait aussi statuer là-dessus.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ça, c'est mal barré.

Clémence Basse, membre de la CT.- Je ne sais pas mais si l'on reste fidèle à la charte pour l'intérêt de santé publique, ils ne font que deux cures de chimio puis de l'immuno et donc après, ils n'ont pas les toxicités de la chimio dont la neutropénie. En restant très carrés, est-ce qu'il n'y a pas un intérêt de santé publique dans le sens où il y a moins de chimiothérapie et moins de passage pour la neutropénie et les complications derrière ? Ça, c'est une première question.

Après, pour revenir aux comparateurs, on discute du fait qu'il aurait peut-être fallu qu'ils

amendent pour que ce ne soit pas que la chimio seule en comparateur mais l'immuno seule. Moi, je voulais juste rajouter qu'en pratique, je pense qu'il aurait fallu l'association chimio et immuno en comparateur. Pour moi, pour un patient – peu importe son PD-L1, plus de 50 % ou moins de 50 % – on fait surtout chimio et immuno avec le pembrolizumab. Les plus de 50 % chez qui on ne fait que l'immuno, ce sont souvent les patients un petit peu fragiles chez qui nous ne voulons pas faire de chimio. En pratique, aujourd'hui, c'est chimio et immuno qu'il aurait fallu comme comparateur et c'est ce que je voulais ajouter.

Le chef de projet, pour la HAS.- Quelqu'un a parlé de la qualité de la démonstration, qui était mauvaise. C'était juste pour rappeler que là, la question qui se posait, c'était uniquement chez les patients qui ont un PD-L1 supérieur à 50 % pour savoir si le pembrolizumab en monothérapie aurait dû être utilisé. La question ne se pose pas pour les autres patients.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Patrick Dufour. Et en plus, il n'y a pas d'ISP demandée. D'accord ?

Patrick Dufour, membre de la CT.- De façon relativement simple, je pense qu'il faut rester collés sur l'essai qui est par rapport à la chimio. Ça me gêne de faire une ASMR V parce que c'est tout de même une survie meilleure que la chimiothérapie seule. Là, je trouve cela assez gênant. Par contre, sur la qualité de la démonstration, un SMR modéré ne me choquerait pas. Cela permettrait de faire une différenciation. Après, dans la partie stratégie, je pense qu'il faut rappeler que les stratégies recommandent en première ligne, dans telle situation, le pembrolizumab quand il y a plus de 50 %. C'est quand même recommandé. Dans les autres cas de figure, cela dépend des patients, de la présentation ainsi que d'un certain nombre de choses et ça, ce sont des discussions de RCP. Il est probable que le pembrolizumab domine à terme, dans cette histoire.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Donc ça se dessine entre un SMR modéré ou un SMR important et, en fonction du SMR qui est donné, une ASMR IV ou V. Je crois que nous allons passer au vote parce que de toute façon, nous n'allons pas arriver à un consensus dans la discussion.

Un intervenant.- Et on vote un ISP ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ils ne le demandent pas donc ce n'est peut-être pas la peine d'aller au feu. Est-ce qu'on peut voter, Mathilde ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, tout à fait.

Un intervenant.- Et on se positionne quel que soit le PD-L1 ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui. Vous avez l'entière responsabilité de l'AMM à évaluer et il faut donc que vous vous positionniez quel que soit le statut PD-L1. Vous pouvez segmenter mais en tout cas, il faudra couvrir le tout.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- L'idée, c'est peut-être tout de même de ne pas segmenter – étant donné tout ce qu'il y a maintenant de nouveau par rapport à tout cela.

Un intervenant.- Moi je pense qu'il ne faut pas segmenter.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Cela va produire plus de complications.

Un intervenant.- Oui.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Mais avant de grader, l'ASMR il faut que l'on se mette d'accord à propos de contre quoi on le grade. Contre le comparateur de l'étude ?

Un intervenant.- Oui.

Un intervenant.- Dans la stratégie ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Dans la stratégie, ça simplifiera les choses.

Un intervenant.- Je pense aussi.

Un intervenant.- Donc si c'est la stratégie, c'est un V et non un IV.

Un intervenant.- Nous sommes d'accord.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Voilà.

Bernard Guillot, membre de la CT.- On peut grader *versus* chimio. L'essai était *versus* chimio. On grade *versus* le comparateur qui a été fait dans l'essai.

Un intervenant.- Pas nécessairement.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Après, vous pouvez soumettre au vote un V dans la stratégie ou un IV *versus* chimio. C'est un petit peu ça, votre hésitation.

Un intervenant.- Absolument.

Un intervenant.- Est-ce qu'on ne peut pas faire les deux ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- On va passer au vote parce que tout le monde n'est pas d'accord sur la façon d'évaluer les choses.

Un intervenant.- Votons, et puis voilà.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Voilà, on vote. Allez.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Donc nous sommes au clair sur le fait que vous soumettez au vote un V dans la stratégie ou un IV *versus* chimio ? Si vous dites IV, cela veut dire que c'est *versus* chimio.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Et le SMR est à l'appréciation de chacun.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Voilà, exactement, comme d'habitude. Et l'ISP ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Il n'y a pas d'ISP.

Une intervenante.- On a dit qu'on ne le faisait pas.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- On a dit qu'on n'en parlait pas, de l'ISP.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ah, on a dit qu'on ne le votait pas. Excusez-moi. Ils ne le revendiquent pas.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ils ne le demandent pas.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 4 voix pour un SMR important et 16 voix pour un SMR modéré. Nous avons 11 voix pour une SMR de niveau IV *versus* chimio et 9 voix pour une ASMR de niveau V dans la stratégie. C'est donc un SMR modéré et une ASMR IV *versus* chimio.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Tu as annoncé combien de voix, sur le IV ?

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- 11.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, c'est bon. C'est donc un SMR modéré et une ASMR de niveau IV.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- On adopte quand ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- La prochaine fois également c'est peut-être le plus simple. D'ailleurs, cela me permet de revenir sur l'adoption de SIRILIA. Je suis désolée mais il me semble préférable de ne pas l'adopter sur table sur un SMR insuffisant sur lequel les items n'ont pas été énoncés. Réglementairement parlant, je serais plus à l'aise si vous le repassiez en adoption.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est comme vous voulez.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Pas de soucis.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ce sera plus stable pour la suite. Parfait, merci beaucoup. Il nous reste la petite évaluation du fibrinogène, je crois.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Non, on l'a faite.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ah, je n'étais pas là. Pardon, j'ai dû aller au collège. Alors parfait, on a fini.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Déjà ?

Un intervenant.- Il est presque 18 heures.

Michel Clanet, le Vice-Président.- 18 heures, ce n'est pas possible.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Michel, on a encore à rédiger tous les soirs pour la parentérale, je te signale.

Un intervenant.- Moi je n'ai pas compris : qu'est-ce qu'on fait, maintenant, pour la parentérale ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- On va essayer de rédiger une réponse à la DSS en disant que nous avons constaté une incompréhension mutuelle entre les cliniciens et les critères qui sont proposés.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Qui font qu'aujourd'hui, on ne peut pas recommander leur classification.

Un intervenant.- D'accord.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Ça, c'est sûr.

(Discussion hors procès-verbal).

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

INDEX

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des mots suivants :

A9.....7
PORTA-411

SIRILIA 14

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