



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 juin 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.

## 1. OPDIVO / YERVOY – Audition – Extension d’indication

**Élisabeth Gattulli, pour la HAS.-** Pour ce dossier, il n’y a pas de déport. Je fais entrer les personnes du laboratoire qui sont dans la salle d’attente.

*(Les représentants de l’industriel rejoignent la séance.)*

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Excusez-nous. Pierre Cochat est dans la salle avec nous. Il a un petit souci de connexion. Il se reconnecte. Bonjour au laboratoire. Nous pouvons commencer, si vous voulez prendre le relai, Françoise.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Merci de nous rejoindre pour présenter OPDIVO/YERVOY dans le traitement en première ligne du cancer bronchique non à petites cellules, métastatique. Vous avez un quart d’heure de présentation et ensuite autant de discussion avec les membres de la CT.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Le dossier est présenté par le chef de projet.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Bonjour à tous. Le laboratoire sollicite une audition suite à l’avis de la commission rendu le 21 avril à propos de la demande d’inscription, sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités, des spécialités OPDIVO et YERVOY, respectivement nivolumab et ipilimumab, dans l’indication en association à deux cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d’un cancer bronchique non à petites cellules métastatique, dont les tumeurs ne présentent pas de mutation EGFR ni de translocation ALK.

Le dossier reposait sur une étude nommée CHECKMATE 9LA de phase 3, comparative versus chimiothérapie seule, de supériorité, en ouvert, avec la survie globale en critère de jugement principal. Cette étude a inclus au total 719 patients. La supériorité de l’association nivolumab-ipilimumab-chimiothérapie a été démontrée par rapport à la chimiothérapie seule lors d’une analyse intermédiaire de survie globale prévue au protocole, qui est devenue l’analyse principale. La médiane de survie globale a été de 14,1 mois versus 10,7 mois, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 3,4 mois et un hazard ratio estimé à 0,69, avec un intervalle de confiance allant de 0,56 à 0,86.

Il est à noter également la présence d’une analyse de suivi purement exploratoire et sans valeur démonstrative, avec des médianes de 15,6 et 10,9 mois. La supériorité de l’association a également été démontrée sur les critères secondaires hiérarchisés de survie sans progression et de taux de réponse objective.

Le profil de toxicité a été marqué notamment par un surcroît de toxicité et des événements indésirables de grades 3 et 4, la survenue d’événements indésirables d’origine immunologique, de réactions liées à la perfusion et la nécessité d’arrêter définitivement le traitement pour 28 % des patients.

Certaines limites ont été soulignées pour ce dossier :

- l'absence de données quant à l'apport de cette association par rapport au pembrolizumab en monothérapie pour les patients avec un PD-L1 supérieur ou égal à 50 % et à l'association pembrolizumab + chimiothérapie, quel que soit le niveau de PD-L1, et qui sont désormais les standards actuels de traitement ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires de qualité de vie ;
- l'incertitude associée au schéma de l'étude, qui ne permet pas de distinguer la part attribuable pour l'efficacité et la toxicité à chaque immunothérapie, nivolumab et ipilimumab, et donc l'intérêt propre de la combinaison de ces deux molécules par rapport à une monothérapie ;
- le profil de toxicité de l'association, tel que mentionné dans le RCP, avec une survenue d'effets indésirables immunologiques plus fréquente lorsque le nivolumab est administré en association à ipilimumab par rapport à nivolumab en monothérapie.

Ces éléments ont conduit la commission à lui attribuer un SMR modéré et une ASMR IV par rapport à la chimiothérapie. La commission ne lui a pas attribué d'ISP. Voilà les données résumées pour ce dossier.

**Pierre Cochat, le Président.-** Merci. Je suis de retour. Je suis vraiment désolé, j'ai bêtement arrêté mon ordinateur. Bienvenue et bonjour à Nicolas, que je connais bien. Nous vous écoutons. Vous avez quinze minutes pour faire intervenir qui vous le souhaitez. Ensuite, nous aurons dix minutes de discussion avec la CT.

**Claire Rota.-** Merci, Monsieur le Président. Bonjour, Mesdames et Messieurs. Merci de nous donner cette opportunité de vous rencontrer aujourd'hui. Je suis Claire Rota, Directeur accès au marché. Je suis accompagnée d'Eric Gauthier, le Directeur médical oncologie pour BRISTOL MYERS SQUIBB, et du Professeur Nicolas Girard, pneumologue spécialisé en oncologie thoracique à l'Institut Curie, qui interviendra en tant qu'expert de la pathologie.

Notre demande d'audition concerne OPDIVO + YERVOY associé à 2 cycles de chimiothérapie en première ligne de cancer bronchique non à petites cellules. Suite à l'évaluation de la commission, nous ne souhaitons pas revenir sur l'ASMR. Nous souhaitons aujourd'hui discuter le SMR de cette combinaison. Nous sollicitons un SMR important. Afin de soutenir cette demande, nous vous proposons de revenir, durant cette présentation, sur deux déterminants du SMR, à savoir le rapport efficacité/effets indésirables et la place dans la stratégie thérapeutique au regard des traitements disponibles.

Professeur Girard, je vous laisse la parole.

**Nicolas Girard.-** Merci. Bonjour Mesdames et Messieurs. Je suis Nicolas Girard. Je suis médecin pneumologue, oncologue thoracique à l'Institut Curie, et je travaille dans un centre où nous prenons en charge à peu près 600 nouveaux patients atteints de cancer thoracique à un stade avancé ou métastatique, et plus de 250 nouveaux patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules en première ligne métastatique, qui est le groupe d'intérêt pour cette audition.

Voici ici mes liens d'intérêt, qui sont le fait de contrats avec mon institution, essentiellement liés aux travaux de recherche, notamment clinique, que je mets en œuvre.

Nous discutons aujourd'hui de l'étude CHECKMATE 9LA, qui finalement propose une nouvelle option de traitement pour ces patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique, en première intention, quelle que soit l'histologie, l'adénocarcinome ou le carcinome épidermoïde, et quelle que soit l'expression du marqueur PD-L1 au niveau de la tumeur, avec cette association de chimiothérapie + nivolumab + ipilimumab, la chimiothérapie étant délivrée pour seulement deux cycles.

Le bras comparateur dans cet essai est le standard de l'époque, au moment où l'étude a été développée, quelle que soit l'histologie des patients et surtout quel que soit le PD-L1, c'est-à-dire la chimiothérapie, administrée pour quatre cycles en induction, avec l'association des sels de platine associés à un autre produit, et une maintenance, pour les patients non épidermoïdes, par le PEMETREXED.

Évidemment, nous sommes dans une stratégie de première ligne de combinaison de chimiothérapie et d'immunothérapie. C'est une situation dans laquelle aujourd'hui nous disposons de l'association chimiothérapie + pembrolizumab. La chimiothérapie, dans le cadre de cette association avec le pembrolizumab, est administrée pour quatre cycles et en traitement de maintenance pour les carcinomes non épidermoïdes.

La stratégie, dans l'étude CHECKMATE 9LA, est clairement une désescalade en ce qui concerne le nombre de cycles de chimiothérapie administrés, ce qui permet de répondre à l'objectif de la chimiothérapie dans cette situation tous PD-L1, qui est d'éviter le risque de progression précoce, voire d'hyperprogression, que l'on observe avec l'immunothérapie seule, tout en évitant justement une toxicité cumulative de la chimiothérapie. On administre deux inhibiteurs du point de contrôle, donc deux immunothérapies, nivolumab et ipilimumab, sur la base des développements antérieurs et avec l'objectif d'une stimulation plus importante de la réponse immunitaire antitumorale. Nous avons un schéma moderne d'administration de l'association, puisque c'est de l'ipilimumab une fois toutes les 6 semaines à la faible dose de 1 milligramme par kilogramme, et le nivolumab toutes les 3 semaines, à la dose de 360 milligrammes. Nous sommes sur une étude de phase 3 randomisée.

L'étude CHECKMATE 9LA, comme vous l'avez rappelé, est une étude qui démontre le bénéfice de l'association chimiothérapie + nivolumab + ipilimumab par rapport à la chimiothérapie seule. En termes de survie globale, on est sur une réduction du risque de décès de 34 %. La médiane de survie globale, même si ce n'est pas forcément le critère de jugement pour des molécules d'immunothérapie, est à 4,7 mois de différentiel. Les courbes ne se croisent pas, nous avons un bénéfice immédiat. Les courbes restent séparées dans le temps. Nous avons d'ailleurs eu une actualisation de CHECKMATE 9LA il y a une quinzaine de jours au congrès américain d'oncologie, où ce bénéfice se maintient. À 2 ans, on est à 38 % de patients vivants dans le bras chimiothérapie + nivolumab + ipilimumab, versus 26 % dans le bras contrôle.

Finalement, nous sommes bien sur une réduction du risque de décès qui est observée dans tous les sous-groupes, quelle que soit l'histologie, et surtout quelle que soit l'expression de PD-L1. La réduction du risque que l'on observe ici est en fait du même ordre que ce que nous

avons dans les essais avec les associations chimiothérapie + pembrolizumab, notamment l'étude 407 dans les carcinomes épidermoïdes.

S'agissant de la tolérance, le tableau rappelle les différents éléments en termes d'effet indésirable. Si nous regardons les patients qui présentent au moins un effet indésirable de grade 3 ou 4 lié au traitement, nous sommes à 47 % dans le bras chimiothérapie + nivolumab + ipilimumab, versus 38 % dans le bras chimiothérapie. Nous avons des chiffres, en termes de pourcentage de patients qui présentent ces effets indésirables liés au traitement, du même ordre que ce que l'on a dans les essais avec le pembrolizumab dans le bras chimiothérapie + pembrolizumab.

Si nous regardons les patients qui ont eu un événement indésirable qui entraîne l'arrêt du traitement, nous sommes à 28 % versus 18 % dans le bras de chimiothérapie et le encore. Si nous regardons les données des autres essais d'immunochimiothérapie, nous sommes sur des chiffres qui sont exactement du même ordre, alors même que dans les études pembrolizumab, le temps de suivi était plus court, et nous avons une sous-estimation des toxicités cumulatives de la chimiothérapie administrée au long cours dans les essais pembrolizumab, notamment dans la cohorte Curie. L'administration au long cours du PEMETREXED, ce sont près de 40 % des patients qui développent des insuffisances rénales progressives, avec les difficultés que cela pose, en termes de prise en charge et de recours à des traitements ultérieurs.

Deuxièmement, ces chiffres présents dans le tableau ne reflètent que partiellement le type de ces effets secondaires, et comme nous le voyons sur ce graphique, nous avons bien une réduction, dans le bras chimiothérapie + nivolumab + ipilimumab, des toxicités liées à la chimiothérapie. C'était la promesse de ne faire que deux cycles de chimiothérapie. Effectivement, on a moins de toxicité de type hématologique, neurologique, voire rénale. On s'affranchit donc de cette toxicité cumulative de la chimiothérapie, et les événements que l'on observe sont des événements essentiellement auto-immuns liés à l'immunothérapie, alors même que nous sommes sur un schéma moderne d'administration, avec peu d'ipilimumab par rapport aux études historiques dans le mélanome ou dans le cancer du rein. Finalement, ce qui compte, sur ces événements indésirables liés à l'immunothérapie qui surviennent tout au long du traitement, c'est l'anticipation, l'expérience du praticien, la détection précoce à un grade 1 ou 2, avant l'aggravation.

En oncologie thoracique, on est finalement habitué à manier cette association nivolumab-ipilimumab, mieux encore qu'il y a quatre ans lors de la conduite de l'essai 9LA. Ce schéma a beaucoup été utilisé, notamment dans les essais académiques de l'IFCT, et nous avons aussi plus récemment une ATU dans le mésothéliome en première ligne avec nivolumab + ipilimumab, donc c'est finalement une administration très fréquente dans notre pratique. Sur la base de ces données d'efficacité et de tolérance, nous retrouvons à la fois l'efficacité de l'association chimiothérapie + nivolumab + ipilimumab, et la tolérance qui est identifiée et gérable.

La vraie question est celle de l'intégration dans la stratégie thérapeutique et de ce qu'apporte, comme réponse aux besoins non satisfaits, cette combinaison chimiothérapie + nivolumab + ipilimumab. La comparaison porte sur les études de chimioimmunothérapie, et à mon sens assez peu vis-à-vis du pembrolizumab seul chez les patients avec PD-L1 à plus de 50 %, parce

que même si historiquement nous avons disposé de l'immunothérapie en première ligne dans les cancers bronchiques non à petites cellules dans ce sous-groupe de patients PD-L1 de plus de 50 % avec le pembrolizumab seul, aujourd'hui c'est une situation qui concerne très peu de patients, parce que quand on fait de l'immunothérapie toute seule, on a un risque de progression précoce très élevé, qui est de l'ordre de 30 % dans les deux premiers mois de traitement. Par conséquent, cette option est réservée à des patients hyper sélectionnés. Ce sont moins de 15 % des patients dans notre pratique.

Aujourd'hui, avec l'association chimiothérapie + pembrolizumab que l'on utilise au quotidien, on ne répond que partiellement au besoin dans le cancer bronchique non à petites cellules en première ligne. C'est d'une part parce que nous n'avons pas d'autre option, puisque la combinaison atezolizumab + bévacicumab + chimiothérapie n'est pas disponible dans notre pays. C'est d'autre part parce que nous avons un problème de tolérance liée à la chimiothérapie. En effet, du fait du bénéfice de l'association chimiothérapie + immunothérapie, cette chimiothérapie est administrée au long cours dans les carcinomes non épidermoïdes, avec ses problèmes de toxicité cumulative.

Surtout, finalement, quels sont les objectifs de notre traitement de ces patients en première ligne ? C'est l'objectif d'un traitement qui apporte une survie à long terme pour nos malades, mais surtout une survie à long terme sans maladie et sans progression tumorale, et possiblement sans traitement. C'est l'objectif d'un traitement d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique en première intention. Finalement, le schéma chimiothérapie + nivolumab + ipilimumab répond à un certain nombre de ces besoins, notamment à long terme.

Deux situations peuvent illustrer l'intérêt de cette combinaison. Il y a d'une part les patients PD-L1 plus de 50 %. Lorsque l'on regarde les données de chimiothérapie + pembrolizumab dans ce sous-groupe de patients, on est à environ 40 % de patients vivants sans progression de la maladie si l'on regarde les chiffres à deux ans. Dans la CHECKMATE 9LA, sur les données actualisées à 2 ans, on est à 45 % de patients vivants à 2 ans, et deux tiers d'entre eux, donc 28 %, sont des patients vivant sans maladie. C'est vraiment l'élément important. On a des patients qui sont en vie et qui n'ont pas eu d'événement lié à leur maladie. Nous avons donc une proportion supérieure de patients non progressseurs à 2 ans.

Pour les patients PD-L1 négatifs, donc l'autre côté du spectre de ces patients, l'analyse est exactement similaire. Lorsque l'on regarde les données de la 9LA avec chimiothérapie + nivolumab + ipilimumab, on a la moitié des patients vivants qui sont sans progression, et c'est moins d'un tiers dans les essais pembrolizumab, notamment l'essai non épidermoïde, KEYNOTE-189. Finalement, nous avons donc une proportion supérieure de patients vivants pour lesquels la maladie est toujours contrôlée. On répond donc à ce besoin à long terme, certes d'une survie, mais surtout d'une absence de progression de la maladie.

Nous avons donc finalement une étude de phase 3 qui est positive, avec un bénéfice de survie significatif, mais surtout cliniquement pertinent. On a fait une désescalade, en termes de chimiothérapie, ce qui apporte évidemment davantage d'autonomie et de qualité de vie pour les malades, et ce qui préserve les options ultérieures chez les patients progressseurs. La tolérance est identifiée et gérable.

Nous avons donc besoin de cette combinaison chimiothérapie + nivolumab + ipilimumab en pratique dans des sous-groupes de patients à la fois non épidermoïdes, pour réduire la quantité de chimiothérapie administrée aux malades, et chez les patients typiquement PD-L1 négatifs, parce que dans les essais avec chimiothérapie + pembrolizumab, il n'y a pas de plateau en termes de survie sans progression. Là, avec l'association chimiothérapie + nivolumab + ipilimumab, nous avons un plateau de survie, de survie globale mais surtout de survie sans progression à long terme, donc on répond à ce besoin de survie sans maladie au long cours. Je vous remercie de votre attention.

**Pierre Cochat, le Président.**- Très bien, c'est parfait. Le laboratoire ne veut-il pas réintervenir ?

**Claire Rota.**- Si. Merci, Professeur Girard. Suite aux éléments développés par le Professeur Girard, nous souhaitons conclure sur deux volets de notre demande. Le premier volet est le rapport efficacité/événements indésirables important, qui est objectif :

- sur le versant de l'efficacité par la démonstration de la supériorité en survie globale par rapport à la chimiothérapie, avec +3 mois en médiane sur l'analyse principale et +2,4 mois sur l'analyse de suivi, et avec des résultats homogènes quelle que soit l'histologie et quel que soit le niveau d'expression PD-L2 de la tumeur ;
- par une tolérance gérable avec l'expérience, comme l'a dit le Professeur Girard, et du même ordre que celle des autres thérapeutiques disponibles.

Pour le deuxième volet de nos conclusions, Monsieur Girard a exposé la réponse apportée par cette association au besoin de disposer d'alternatives au traitement actuel.

Le SMR important que nous sollicitons aujourd'hui est donc le reflet de ces éléments cliniques. Il est aussi le seul garant d'une mise à disposition en pratique dans l'arsenal thérapeutique des cliniciens. Je vous remercie pour votre attention et nous sommes maintenant à votre disposition pour répondre à vos questions.

**Pierre Cochat, le Président.**- Parfait, merci beaucoup. Le chef de projet qui a présenté ce dossier souhaite poser une question.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.**- Oui. C'était par rapport aux données qui ont été présentées il y a deux semaines à l'ASCO. S'agit-il de données qui étaient présentes dans le gel de données du 9 mars 2020, ou s'agit-il d'autre chose ?

**Nicolas Girard.**- Ces données ont été actualisées après 24 mois de follow up. Je pense qu'elles n'ont pas été versées dans le dossier qui vous a été soumis.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.**- Elles n'étaient donc pas dans le dossier initial.

**Nicolas Girard.**- Non.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.**- C'est un ajout juste pour l'audition.

**Nicolas Girard.-** Je les ai mentionnées à titre de complément des données dont vous disposez. Elles ont été présentées il y a quinze jours au congrès américain d'oncologie, donc de fait, elles ne pouvaient pas être versées à ce dossier, je pense.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Excusez-moi, je vais avoir le rôle de la personne un peu désagréable. Vous n'avez pas le droit. Le laboratoire le sait, vous ne pouvez pas présenter de nouvelles données. En tout cas, la CT ne pourra pas les prendre en compte.

**Nicolas Girard.-** Ma démonstration est basée sur les données dont vous disposez sur la diapositive et je ne mentionnais qu'à l'oral les chiffres de survie à 2 ans dans cette actualisation des données.

**Pierre Cochat, le Président.-** C'est intéressant et important, mais c'est vrai que nous ne pouvons pas en tenir compte dans notre avis pour des raisons réglementaires. Nous avons une question de Serge Kouzan.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Merci d'avoir donné votre point de vue, Nicolas. Je voudrais quand même rappeler la façon dont on évalue un dossier. Nous évaluons un dossier en fonction des données qui nous sont présentées. D'ailleurs, de ce point de vue, la courbe de survie qui officiellement était dans le dossier n'est pas celle que vous avez présentée. C'était celle d'une analyse intermédiaire qui est devenue définitive, dans laquelle les courbes se frôlaient, et où il n'y avait pas du tout cette séparation claire.

D'autre part, en ce qui concerne la tolérance et les effets au long terme, actuellement on ne peut pas se prévaloir de données au long cours de l'ASCO 2021. Sur le plan médical, en tant que prescripteur, cela n'a pas de sens, mais sur le plan réglementaire cela a quand même un sens parce que les jugements que nous devons donner doivent être basés sur des faits incontestables, qui sont soumis, etc.

Si je me place au moment où nous avons évalué le dossier, avec les données qui nous ont été soumises, il y a deux problèmes. Personne ne conteste le fait que cela amène quelque chose en survie. Nous sommes tout à fait d'accord, et c'est pour cela que la valorisation par une ASMR IV par rapport à la chimiothérapie était tout à fait logique. Je passe sur le fait que le standard ne soit plus d'actualité, mais cela est explicable par la chronologie et la longueur des mises en route d'essais. En revanche, le problème numéro 1 de ce dossier est que l'on évalue A + B versus quelque chose d'autre. Dans le dossier, on est absolument incapable de dire quelle est la contribution respective de A et de B, sans mentionner en plus que par rapport au CHECKMATE d'avant, qui était assez byzantin, qui était le 227 me semble-t-il, il y a en plus de la chimiothérapie pendant 2 cycles.

Nous sommes devant un cocktail pour lequel on n'est pas capable de dire quelle est la contribution relative de chaque. On n'est pas capable de dire si A + chimiothérapie ne suffirait pas. Par conséquent, la valorisation que la commission donne est la résultante de cette incertitude méthodologique, qui n'est pas simplement du sophisme, parce que cela a un impact réel sur la mise à disposition et les négociations ultérieures puisqu'il y a quand même une valorisation qui va suivre.

Nous ne savons pas, dans le A + B + les 2 cycles de chimiothérapie, quelles sont les contributions. De l'autre côté, je suis parfaitement d'accord que la iatrogénie est parfaitement gérable et que l'on a appris au fil des années à gérer la iatrogénie immunologique, mais quand je regarde les données, je vois que la fréquence des événements de grades 3 et 4 était de 68 % dans le bras bi-immunothérapie versus 54 % dans le bras chimiothérapie, etc. Il y a donc quand même une iatrogénie. D'ailleurs, quand on compare de manière très indirecte avec CHECKMATE-227, la iatrogénie est double par rapport à la monothérapie.

Nous ne contestons pas l'intérêt de cette bi-immunothérapie, qui va d'ailleurs probablement être confortée par les données au long cours, qui seront bienvenues pour que nous puissions la réexaminer au niveau de la commission de la transparence, mais sur le plan de la méthodologie, la qualité de l'élaboration du dossier est médiocre et c'est pour cette raison que nous avons valorisé ce dossier de manière modérée. Nous aurions pu avoir d'autres façons de faire, en donnant une ASMR V, etc., mais nous ne pouvons pas dire que ce dossier amène de manière éblouissante le fait que A + B + chimiothérapie soit mieux que A ou B.

**Nicolas Girard.** - Je peux peut-être répondre. Ce que nous savons, c'est qu'un certain nombre d'études ont été faites, notamment une étude avec l'ipilimumab + chimiothérapie, notamment les épidermoïdes, qui est une étude très ancienne et qui ne démontrait pas de bénéfice de l'adjonction de l'ipilimumab seul à la chimiothérapie. Nous avons aussi les données indirectes de l'étude 227, qui finalement propose plus des données exploratoires sur chimiothérapie + nivolumab versus chimiothérapie et de même, le bénéfice n'avait pas été démontré.

Nous avons les données du développement de la 227, dont la stratégie est plutôt de remplacer la chimiothérapie par de l'immunothérapie, et non pas de la combiner, et pour lesquelles notamment les données de survie à long terme sont supérieures à ce que l'on a avec l'immunothérapie seule, par exemple par pembrolizumab, même chez les PD-L1 plus de 50 %, et en particulier aussi chez les patients négatifs. Effectivement, je pense que le développement de cette combinaison chimiothérapie + nivolumab + ipilimumab vient de cet historique, et finalement d'un développement relativement logique malgré tout.

Le fait de ne faire que 2 cycles de chimiothérapie s'explique par le fait que l'on veut protéger les patients de la progression précoce, donc nous sommes plutôt ici sur une désescalade de la chimiothérapie. Je rappelle, pour finir sur la notion d'efficacité, que nous sommes quand même sur une étude positive. Nous avons une réduction de la mortalité et nous avons un delta de médiane qui se trouve dans ce que l'on recherche et qui est cliniquement pertinent, du même ordre que ce que l'on a dans la CHECKMATE-407, avec chimiothérapie + pembrolizumab pour les épidermoïdes.

En termes de tolérance, oui il y a plus d'effets secondaires. Nous sommes dans une combinaison, donc forcément, par rapport à la chimiothérapie seule, nous avons davantage d'événements indésirables, mais là encore, sans parler des données de l'ASCO, nous sommes sur des chiffres similaires à ce que nous avons dans les essais pembrolizumab. Sur la base des données versées au dossier, indépendamment de l'actualisation que je n'ai mentionnée que pour renforcer le message, nous avons bien une étude positive, avec un bénéfice clinique et une tolérance gérable, et surtout du même ordre que ce que l'on a dans les combinaisons de chimioimmunothérapie.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Ce qui est gênant, c'est qu'on ne se soit pas positionné sur le fait qu'il y ait deux immunothérapies versus un pembrolizumab standard avec chimiothérapie. Ce n'est pas comme si l'industriel avait démontré que A + B était bien mieux qu'un autre A.

**Nicolas Girard.-** On le sait sans chimiothérapie. C'est exploratoire, bien sûr, mais dans l'étude 227, où c'est nivolumab + ipilimumab versus nivolumab, on a un bénéfice franc, notamment chez les PD-L1 inférieurs à 50 %. Ici, l'idée est aussi que l'on ne sélectionne pas les patients sur le PD-L1, donc forcément on est dans une combinaison. On fait moins de chimiothérapie, on fait plus d'immunothérapie, donc c'est une autre stratégie que celle du pembrolizumab, où l'on fait chimiothérapie, chimiothérapie, chimiothérapie plus pembrolizumab. Il y a 2 immunothérapies, mais il y a moins de chimiothérapie. C'est un équilibre qui est différent, mais qui répond au besoin aujourd'hui parce que quand on fait chimiothérapie + pembrolizumab, la toxicité rénale à long terme est présente pour tous les malades.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Le nivolumab, dans le 227, avait une activité assez médiocre. Il rejoignait rapidement la chimiothérapie. En fait, le problème est que nous ne savons pas si cette activité, pour A + B, est meilleure que les références actuelles. C'est ce qui fait que nous devons, à un certain moment, valoriser cette incertitude.

**Nicolas Girard.-** Dans l'étude 227, effectivement le nivolumab était comparé à la chimiothérapie chez les PD-L1 de plus de 1 %, donc pas uniquement les 50 %, puisque la stratification était faite sur le 1 %. Effectivement, nous savons que l'immunothérapie seule ne marche pas du tout, en dessous de 50 %, et ne marche pas mieux, voire moins bien, que la chimiothérapie. C'est aussi une question de sélection des patients. Ici, là encore, c'est tout PD-L1.

**Pierre Cochat, le Président.-** Nous avons une dernière question brève, pour une réponse brève, de Bernard Guillot.

**Bernard Guillot, membre de la CT.-** Non, je la supprime. C'était la même question que Serge ? C'était le regret de ne pas avoir eu un bras nivolumab seul dans cet essai.

**Nicolas Girard.-** Je peux répondre. Il n'y a pas de nivolumab seul parce qu'on est tout PD-L1. On est chez les 0 %, ainsi que les 1 % à 49 %, alors qu'on sait que l'immunothérapie en monothérapie chez les patients de moins de 50 % n'apporte rien par rapport au comparateur de l'essai qui est la chimiothérapie. On est tout PD-L1. C'est pour cela qu'il n'y a pas de bras nivolumab seul.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Le pembrolizumab seul avec chimiothérapie fait quelque chose dans les PD-L1 bas.

**Nicolas Girard.-** Oui, avec beaucoup moins de patients vivant sans maladie à la fin, comme je l'ai mentionné. Il n'y a pas de plateau d'efficacité chez les patients négatifs dans les essais pembrolizumab + chimiothérapie, alors qu'ici nous en avons un.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Nous ne le savons pas.

**Nicolas Girard.-** Même sur les données dont nous disposons ici, nous voyons que la proportion de patients sans événement de PFS parmi les patients vivants est supérieure à ce que nous avons dans les données de pembrolizumab.

**Pierre Cochat, le Président.-** Julien Péron ?

**Julien Peron, membre de la CT.-** Bonjour, Nicolas. J'ai une question rapide sur la toxicité. Je sais que le profil de toxicité de nivolumab-ipilimumab historique, c'est-à-dire toutes les 3 semaines, avec 2 doses différentes selon que l'on est en urologie ou dans le mélanome, est vraiment très différent des anti-PD-L1. Du coup, c'est presque un avis d'expérience clinique, mais j'aurais aimé savoir de quoi se rapproche le profil de toxicité de cette nouvelle posologie de l'ipilimumab-nivolumab.

**Nicolas Girard.-** Par rapport à une posologie d'ipilimumab intensif, on a beaucoup moins d'événements digestifs et beaucoup moins d'événements de type pneumologique. Les événements graves liés à l'immunothérapie sont beaucoup moins fréquents. Lorsque l'on fait de l'ipilimumab toutes les 6 semaines, effectivement, on a un peu plus de toxicité, notamment cutanée, avec les sécheresses cutanées que l'on observe. C'est probablement ce que l'on voit cliniquement. Globalement, c'est le même type de toxicité. Il faut être probablement un peu plus attentif parce qu'il faut les détecter le plus tôt possible pour éviter qu'elles se transforment en grade 3, mais en tout cas on a énormément utilisé cette association. Cela concerne plusieurs centaines de patients qui ont été traités par les oncologues thoraciques français dans le cadre des essais, certes industriels mais surtout académiques, et c'est une association que l'on utilise dans le mésothéliome en première ligne.

**Pierre Cochat, le Président.-** Merci beaucoup à vous trois. Nous vous demandons de vous déconnecter parce que nous allons maintenant discuter et voter. Bonne fin de journée.

*(Les représentants de l'industriel quittent la séance.)*

**Pierre Cochat, le Président.-** OK. Je pense que Serge a beaucoup de commentaires à faire. J'ai relu tes commentaires de la dernière fois.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** J'ai oublié de poser une question à l'industriel. Elle disait que le fait d'avoir un SMR important était la condition de la présence de cette chimiothérapie pour les patients. Cela veut-il dire que si nous restons à ce niveau ils ne vont pas le commercialiser ? C'est un aparté.

En fait, c'est un dossier qui a été mal développé. Il y a une amélioration de la survie qui est médicalement pertinente, donc il est intéressant que cette combinaison soit disponible pour les patients qui ont le cancer du poumon métastatique. Le problème est de savoir comment l'on évite que la valorisation de cette double association soit supérieure à la valorisation de l'association de référence, qui est pembrolizumab-chimiothérapie. On ne sait pas quelle est la part respective de l'un et de l'autre.

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui, c'est ce que tu as dit.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Les deux font quelque chose. Le nivolumab seul est peut-être médiocre par rapport au pembrolizumab. Ils n'ont pas fait nivolumab + chimiothérapie

seule, donc nous sommes devant un genre de dilemme. Comment pouvons-nous marquer le fait que l'association que nous discutons actuellement est peut-être au même niveau que la monoimmunothérapie avec pembrolizumab associée à la chimiothérapie, et que nous ne savons pas en dire plus ?

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui, je suis assez d'accord. Françoise ?

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Je voudrais poser une question à notre chef de projet. Le dossier a été très astucieusement présenté en mélangeant habilement les données exploratoires et les données démontrées. Je voudrais que notre chef de projet nous fasse un point rapide de ce sur quoi nous pouvons nous baser sérieusement.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Les données qui sont démontrées, et donc non exploratoires, c'est en premier lieu, et à mon avis le plus important, la supériorité en survie globale. Lors de la démonstration, qui est l'analyse intermédiaire qui est devenue analyse principale, nous avons un gain absolu estimé à 3,4 mois et un hazard ratio estimé à 0,69.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Ce n'est pas dans la diapositive.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Non. Ce que nous a présenté le laboratoire, avec la courbe et le delta de 4 et quelques, c'est une analyse exploratoire de suivi mais qui n'a pas de valeur démonstrative. Les analyses en sous-groupe, qui étaient présentées également par le laboratoire, sont exploratoires, mais comme souvent dans les analyses en sous-groupe.

La dernière chose qui était exploratoire, ce sont les données qui ont été présentées issues des précédents essais du pembrolizumab. On peut les présenter, on peut montrer le hazard ratio, on peut montrer le pourcentage d'effets indésirables, mais attention, ce ne sont pas des comparaisons indirectes méthodologiquement vérifiées. On ne sait pas. Peut-être que les patients étaient différents, donc c'est vraiment très exploratoire également et cela n'a pas de valeur démonstrative. Ce qui est sûr, c'est que la démonstration en supériorité de survie globale est établie sur les chiffres qui sont sur la diapositive du laboratoire en dessous, mais ils y sont quand même, ça c'est sûr.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Ok.

**Pierre Cochat, le Président.-** Hugues ?

**Hugues Bondon, membre de la CT.-** Je voudrais faire le même commentaire que celui que j'avais déjà fait lors du premier passage. Dans une maladie aussi grave et fréquente que le cancer du poumon, il me paraît difficile de ne pas mettre un SMR important pour une étude démonstrative d'augmentation cliniquement pertinente de la survie.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** J'avais une question, mais cela déborde un peu la CT. Cela regarde l'étape suivante. Si nous leur mettons un SMR important et une ASMR IV, ils vont arriver au comité économique en disant « nous voulons le double de la rémunération des autres ». Est-ce que cela peut être bordé en mettant une ASMR V par rapport à la stratégie, en même temps qu'une ASMR IV par rapport à la chimiothérapie, compte tenu du fait que la stratégie ne soit plus la chimiothérapie ?

**Aymeric Binard, membre de la CT.-** Nous ne devons pas faire des stratégies pour éviter le prix. Cela n'entre pas dans notre évaluation. Sinon, cela devient compliqué. Nous évaluons. Le reste, ce n'est pas notre problème.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Je vais dans le sens d'Aymeric. Vous évaluez les données cliniques. Si cela mérite une ASMR IV versus le comparateur de l'étude, c'est une ASMR IV. Sinon, c'est une ASMR V.

**Sarah Koné, pour la HAS.-** En l'occurrence, là c'est une ASMR IV versus de la chimiothérapie.

**Serge Kouzan, membre de la CT. –** Je ne sais pas dire quelle est la part respective d'ipilimumab et de nivolumab. Normalement, quand on soumet une association, on doit démontrer quel est le différentiel par rapport à l'un ou l'autre.

**Patrick Dufour, membre de la CT.-** Si je peux intervenir, la dernière fois nous nous étions posé la question de l'intérêt de l'association des deux, et aujourd'hui nous n'avons pas la réponse de façon très claire. La deuxième question était celle de la place par rapport au pembrolizumab, et nous avons juste une étude indirecte. Par contre, il y a un bénéfice en survie cliniquement pertinent, donc dans la discussion je serais plus en faveur d'un SMR important et d'une ASMR V dans la stratégie.

**Hugues Blondon, membre de la CT.-** C'était déjà la discussion de la fois dernière, d'ailleurs.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Oui, mais ils ne demandent pas de changement de l'ASMR, ils ne sont pas fous.

**Patrick Dufour, membre de la CT.-** Nous avons quand même le droit de le changer, non ? Nous avons le droit de le changer, Mathilde ?

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Vous pouvez changer à la hausse ou à la baisse tout ce que vous voulez dans le cadre de l'audition.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Ce serait plus logique.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Ils vont revenir en audition.

**Pierre Cochât, le Président.-** Non, ils ne pourront pas.

**Bernard Guillot, membre de la CT.-** Le SMR est aussi sur le rapport efficacité/tolérance. Or, très clairement, ici on impose une tolérance difficile à des patients, avec 47 % d'effets indésirables de grades 3 et 4, sans avoir la certitude que la bi-immunothérapie soit supérieure à la monoimmunothérapie. Là, nous avons une démonstration brillante de Monsieur Girard qui dit « il y a une étude qui a montré ceci, donc nous savons cela », mais il n'y a pas de démonstration formelle.

Le rapport efficacité/tolérance n'est pas bon, avec les bi-immunothérapies, donc le laboratoire se devait de montrer que cette bi-immunothérapie était vraiment supérieure dans ce rapport bénéfice/risque. Là, il n'y a pas de nouvelle démonstration, donc je pense que le SMR modéré reste logique. L'ASMR IV versus chimiothérapie, puisque nous avons une étude

versus un comparateur que l'on va dire pertinent au moment où l'étude a été mise en place, reste logique de mon point de vue. En l'absence de données nouvelles, je ne vois donc pas pourquoi nous changerions notre avis.

**Pierre Cochat, le Président.**- Julien ?

**Julien Peron, membre de la CT.**- Je ne suis évidemment pas capable non plus de faire la différence entre le bénéfice de l'une ou l'autre des immunothérapies, mais ma façon de raisonner sur ce dossier consiste à constater que si nous n'avions eu que celui-là et qu'il n'avait pas eu le pembrolizumab entre temps, ce serait à mon sens un dossier à très bien valoriser parce qu'il y a un bénéfice cliniquement très pertinent en survie globale, sans signal absolument majeur de toxicité, même s'il y a probablement une toxicité.

Du coup, je me dis que si nous acceptons la chimiothérapie comme comparateur acceptable parce que ce sont des développements concomitants, etc., je trouve sévère de se limiter à un SMR modéré. Par contre, quant à définir en pratique la place de l'une ou l'autre association, pembrolizumab versus nivolumab-ipilimumab, cela me paraît très compliqué.

Si le comparateur chimiothérapie seule est jugé cliniquement acceptable, l'évaluation brute du dossier est celle d'un rapport bénéfice/risque très favorable par rapport à la chimiothérapie.

**Mathilde Grande, pour la HAS.**- Il y a quand même un point important dans cette évaluation. Il y a quand même des comparateurs, à savoir le pembrolizumab en monothérapie uniquement si on est PD-L1 supérieur à 50 %, en association pembrolizumab + chimiothérapie quelle que soit l'expression du PD-L1. Ces associations ont eu de belles évaluations, avec des ASMR.

Le médicament arrive avec une étude versus chimiothérapie, et la question qui va se poser est de savoir quand vous mettez la monothérapie. Le profil de tolérance peut être plus favorable pour la monothérapie par pembrolizumab, donc il y a un problème global de positionnement dans la stratégie thérapeutique, et dans ce contexte vous pourriez considérer que vous attendiez un bras de comparaison qui vous permettrait de le comparer directement versus la monothérapie par pembrolizumab.

Nous sommes quand même assez ennuyés. Dans la place dans la stratégie, vous expliquez que vous ne pouvez pas les positionner les uns par rapport aux autres. Je ne sais pas si vous vous en rappelez, mais vous aviez eu de grosses discussions sur la question de savoir s'il y avait un développement concomitant ou non, dans la mesure où la publication du New England sur le pembrolizumab en monothérapie date de novembre 2016, là où la première inclusion d'OPDIVO + YERVOY date d'août 2017.

Du coup, factuellement, aujourd'hui il y a cette monothérapie qui est extrêmement intéressante, en tout cas qui a eu un haut niveau d'ASMR. Vous n'avez pas la comparaison, donc cela peut être considéré comme gênant pour une ASMR si vous êtes dans la stratégie, en sachant qu'aujourd'hui il y a la monothérapie qui a fait sa place dans la stratégie.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** C'est pour cela que la proposition de donner un SMR important et une ASMR V dans la stratégie concilierait peut-être ces interrogations.

**Pierre Cochat, le Président.-** Réglementairement, quand nous révisons un avis, pouvons-nous changer la méthodologie de l'ASMR ?

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Oui, totalement. Cela relève de l'appréciation. Vous pouvez être sûr de l'ASMR IV dans la chimiothérapie, c'est quelque chose d'acceptable, mais cela dépend.

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui, mais d'une fois sur l'autre, pouvons-nous passer d'une ASMR qui n'est pas octroyée dans la stratégie à une ASMR dans la stratégie, par rapport à votre avis précédent ?

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Oui, totalement, vous pouvez le faire. Ceci me rappelle que ce n'est pas demandé par le laboratoire, possiblement parce que la monothérapie par pembrolizumab chez les PD-L1 supérieurs à 50 % est quand même très installée, et il y a maintenant aussi le pembrolizumab + chimiothérapie.

**Pierre Cochat, le Président.-** Es-tu d'accord avec cela, Serge ?

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Je ne comprends pas pourquoi nous changerions, alors qu'en définitive nous avons les mêmes données. La seule chose qui change, c'est qu'un expert payé par un laboratoire vient nous influencer, quelque part.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Je suis tout à fait d'accord.

**Bernard Guillot, membre de la CT.-** C'est très bien dit.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Quelque part, je voulais avoir votre retour sur la raison pour laquelle nous changerions.

**Bernard Guillot, membre de la CT.-** Nous nous faisons enfumer allègrement avec des comparaisons indirectes de comparaisons indirectes de comparaisons indirectes. C'est juste assez pénible.

**Pierre Cochat, le Président.-** D'autant plus qu'il a utilisé des arguments qu'il n'avait pas à utiliser. C'est sûr que cela embellit les résultats.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Je me demande dans quelle mesure cela ne sous-entend pas que la première fois nous nous sommes trompés, en fait.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Le principe de l'audition, c'est que l'avis n'est pas définitif et que vous êtes donc susceptibles d'évoluer au regard d'un nouvel éclairage sur les données.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** C'est un éclairage qui est biaisé.

**Pierre Cochat, le Président.-** Parfois, Sylvie, nous nous sommes aperçus que nous avons fait fausse route.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Ma question est dans l'autre sens. Est-ce que de temps en temps vous donnez un avis qui est dans l'autre sens, c'est-à-dire encore pire que la première fois ?

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** J'aimerais bien.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Vous avez le droit de faire cela.

**Pierre Cochat, le Président.-** Attendez, il y a plein de gens qui veulent prendre la parole et c'est un peu la pagaille. Après Sylvie, il y avait Jean-Pierre.

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.-** Il a dit à un moment que 28 patients étaient sortis à cause des effets secondaires. Est-ce un biais d'attrition dont il faut tenir compte. Par ailleurs, ce que je comprends, c'est que le bras comparateur était un standard of care.

**Pierre Cochat, le Président.-** Serge, tu voulais intervenir.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Oui, je voulais répondre à Sylvie que la dernière fois les débats avaient été aussi vifs parce qu'il y a du pour et du contre dans les deux positions. Le vote était assez équilibré, à quelques voix près. Je ne vois donc pas le fait que l'on puisse changer d'avis entre 49 % et 52 % comme un reniement de parole. Je pense que ce qu'il faut, dans ce dossier, de mon point de vue, c'est souligner les incertitudes. Ce n'est pas comme si le dossier montrait qu'il y a un bénéfice, point barre et c'est fini, comme pembrolizumab + chimiothérapie.

**Julien Peron, membre de la CT.-** Je ne comprends pas pourquoi. Il y a bien un bénéfice en survie globale et c'est fini. Après, nous ne savons pas à quoi il est dû, mais il y a un bénéfice en survie globale.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Oui, c'est pour cela que nous avons mis une ASMR IV, mais pourquoi pas un SMR important et une ASMR V dans la stratégie ?

**Pierre Cochat, le Président.-** Nous avons mis une ASMR V.

**Sarah Koné, pour la HAS.-** Non, c'est une ASMR IV versus chimiothérapie.

**Hugues Blondon, membre de la CT.-** Les deux options avaient été discutées.

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui, mais je croyais que nous avions retenu l'ASMR V. Patrick ?

**Patrick Dufour, membre de la CT.-** Je voulais simplement expliquer ma position, qui rejoint celle de Serge. Actuellement, nous avons deux types de chimiothérapie de première ligne, avec le pembrolizumab ou avec cette association, et nous n'avons pas de comparaison entre les 2. Cette nouvelle association donne des résultats avec un gain en survie, donc pour moi c'est un SMR important. Par contre, nous n'avons pas de comparaison robuste par rapport au nivolumab, donc cela ne peut pas être un SMR comme l'autre. Ce n'est pas possible. Quand nous mettons une ASMR V, cela veut dire que nous n'arrivons pas à les positionner.

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui. Bon. Je propose que nous revotons tout.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Nous votons sur le maintien ou le non-maintien d'abord, non ?

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui. C'est un SMR modéré et une ASMR IV versus chimiothérapie.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Si vous voulez que nous vous rappelions les conclusions, c'était un SMR modéré et une ASMR de niveau IV.

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de cette association en association à 2 cycles de chimiothérapie par rapport à 4 cycles de chimiothérapie sur la survie globale avec une estimation ponctuelle du gain absolu de 3,4 mois, ce qui est jugé uniquement pertinent dans une étude de phase 3 randomisée en ouvert ;

et malgré :

- un comparateur qui n'est pas optimal à la date de l'évaluation ;
- l'absence de données permettant de distinguer la part attribuable de l'un et de l'autre ;
- le surcroît de toxicité, avec la survenue d'événements indésirables de grade 3 chez 47 % des patients, notamment immunologiques, et un arrêt du traitement pour événement indésirable chez 28 % ;
- l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ;

vous considérez que cette association apporte une ASMR de niveau IV par rapport à la chimiothérapie dans le traitement de première ligne.

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui. Nous votons sur le maintien ou non du SMR modéré et de l'ASMR IV versus chimiothérapie.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Élisabeth Gattum, pour la HAS.-** Nous avons 18 voix pour le maintien des conclusions et 3 voix contre.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Vous votez donc pour le maintien des conclusions de l'avis en l'état avec le SMR modéré et l'ASMR IV versus chimiothérapie.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** À titre informatif, Pierre, je voudrais rappeler que dans les déterminants du SMR, le deuxième critère est la place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapeutiques disponibles.

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui. Veux-tu que nous le remettions en ces termes ?

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Non, je voulais simplement rappeler ce sujet dans les déterminants du SMR et non de l'ASMR.