



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 21 septembre 2022

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 10 mg/mL (nivolumab) (CBNPC) – YERVOY 5 mg/ml (ipilimumab) (CBNPC) (CT-19585/CT-19586) - Examen - Réévaluation SMR et ASMR

Pierre Cochat, Président.- On passe à OPDIVO pour l'examen.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Il n'y a pas de dépôts sur ce dossier.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner aujourd'hui la réévaluation de l'association OPDIVO-YERVOY, eux-mêmes en association à deux cycles de chimiothérapie à base de platine. C'est dans l'indication de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatiques EGFR-ALK-.

Dans votre avis initial d'inscription du 16 juin 2021, vous aviez octroyé à cette association un SMR modéré et une ASMR IV par rapport à la chimiothérapie. Cette association initiale de 2021 était basée sur les résultats de l'étude CheckMate 9LA, qui est une étude de phase III, randomisée, en ouvert, de supériorité versus les protocoles de chimiothérapie.

Concernant l'argumentaire de votre SMR modéré, je vais reprendre les éléments de votre précédent avis. Vous aviez notamment considéré que son rapport efficacité sur effets indésirables était modéré, compte tenu premièrement d'un surcroît de toxicité par rapport à la chimiothérapie et la survenue d'événements indésirables d'origine immunologique dont la fréquence était accrue avec la bi-immunothérapie, OPDIVO-YERVOY par rapport à une mono-immunothérapie seule.

Deuxièmement, l'impossibilité d'évaluer l'efficacité et la tolérance de cette bithérapie immunologique OPDIVO-YERVOY associée par rapport à une monothérapie immunologique, en l'absence de données évaluant la contribution relative des deux éléments de cette combinaison.

Toujours pour le SMR, vous aviez considéré qu'il existait des alternatives thérapeutiques, notamment le pembrolizumab, qui a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie seule en termes de survie globale, avec un profil de tolérance acceptable, et que la place de l'association OPDIVO-YERVOY, dont la stratégie thérapeutique ne pouvait pas être précisée compte tenu de l'absence de données comparatives.

Vous n'aviez pas reconnu à cette association d'intérêt de santé publique.

La réévaluation d'aujourd'hui est à la demande du laboratoire qui a soumis les données de suivi exploratoire de l'étude CheckMate 9LA, que vous aviez examinée la dernière fois, ainsi que des données de comparaison indirecte qui n'étaient pas présentes lors de l'évaluation initiale.

Concernant ces comparaisons indirectes, je me permets de vous rappeler qu'il va s'agir de modélisation, et que ces modélisations nécessitent la vérification d'hypothèses au préalable et que la vérification de ces hypothèses est vraiment primordiale pour la bonne interprétation des résultats.

Commission de Transparence

OPDIVO 10 mg/mL (nivolumab) (CBNPC) – YERVOY 5 mg/ml (ipilimumab) (CBNPC) (CT-19585/CT-19586) - Examen - Réévaluation SMR et ASMR

Je vais prendre un exemple pour vous illustrer ce phénomène qui est de la géométrie, le fameux théorème de Pythagore. Lorsque vous utilisez le théorème de Pythagore, l'hypothèse c'est que le triangle dans lequel vous l'appliquez est rectangle. Avant d'utiliser le théorème, vous prenez votre équerre, vous vérifiez l'angle droit. S'il est droit, c'est bon, s'il n'est pas droit, on s'arrête là. Là le problème, c'est que si vous ignorez cette hypothèse, vous pouvez vous retrouver à utiliser le théorème de Pythagore dans un triangle équilatéral. Vous pouvez le faire, pouvez faire le calcul, mais il sera faux.

C'est un peu le même phénomène avec les hypothèses de modélisation qui vont être utilisées dans les comparaisons indirectes. Si je me permets ce rappel, vous vous en doutez un peu, c'est que dans le dossier qui va vous être soumis, il y a une hypothèse sous-jacente qui n'est pas vérifiée, qui est l'hypothèse de transitivité, qui nécessite que les facteurs modificateurs d'effets soient distribués de façon homogène entre les études, qu'on ait des populations homogènes. En l'absence de cette homogénéité, il y a du risque de faire du Pythagore dans un triangle équilatéral ou même dans un cercle.

Je vais à présent laisser la parole à nos experts sur le dossier, en l'occurrence Serge Kouzan, ainsi que les représentants des associations de patients, puisque nous avons reçu une contribution.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT. - Tu nous as mis vraiment d'équerre.

Pierre Cochat, Président. - Serge.

Serge Kouzan, membre de la CT. - La réévaluation de cette séquence thérapeutique, c'est une association de deux immunostimulants qui sont d'une part un inhibiteur de PD-L1 et un inhibiteur de CTLA4. Cette administration est concomitante à deux premières cures de chimiothérapie. L'AMM avait été obtenue en novembre 2020 en première ligne.

Le contexte, c'est que cela associe le nivolumab qui est approuvé en immunothérapie de deuxième ligne depuis cinq ans, cela fait un peu « vieux » dans le monde du cancer du poumon à l'ère des immunothérapies, et l'association nivolumab/ipilimumab qui a déjà eu des évaluations correctes dans le mélanome. Sachant que l'association nivolumab/ipilimumab sans chimiothérapie avait été soumise pour approbation au niveau des autorités européennes d'enregistrement. C'était basé sur un essai hyper complexe de méthodologie. Finalement, dans les questions de l'EMA, l'industriel avait retiré la demande de combinaison. Je parle de la demande sans chimiothérapie.

Par contre, la demande de combinaison avec deux cures de chimiothérapie a passé la barre en novembre 2020.

On avait vu le dossier l'année dernière. On lui a donné le SMR modéré. Je vais juste revoir de quelles données. Il y a quelques données de suivi et il y a des comparaisons géométriques, dont parlait le chef de projet tout à l'heure.

L'étude princeps s'appelle CheckMate 9LA, c'était des cancers du poumon métastatique. Le bras comparateur c'était de la chimiothérapie standard, c'est-à-dire un doublet, basé sur le platine, avec éventuellement une chimiothérapie de continuation. Le bras expérimental,

Commission de Transparence

OPDIVO 10 mg/mL (nivolumab) (CBNPC) – YERVOY 5 mg/mL (ipilimumab) (CBNPC) (CT-19585/CT-19586) - Examen - Réévaluation SMR et ASMR

c'était le couple nivolumab/ipilimumab associé à deux cycles de chimiothérapie, la chimiothérapie étant superposée à celle de l'autre bras. Parce qu'il y a quelques petites subtilités selon l'histologie, mais qui ont peu d'importance pour le dossier actuel. Le critère d'efficacité principal était un très bon critère, puisque c'était la survie globale. Il y avait d'autres critères, PFS, etc.

Le nombre d'inclus était tout à fait correct. C'étaient des blancs, ce ne sont pas des Caucasiens, mais ce sont des blancs, masculins, fumeurs, etc. Ceux qui avaient plus de 50 % présentaient le quart de notre population. Il y a eu plusieurs extractions de bases de données. Il y en a une en octobre 2019, puis une autre six mois plus tard. Quand on a regardé le dossier l'année dernière, voilà ce que cela montrait.

C'était le Kaplan-Meier de la survie globale de la première extraction de données. On voit ces courbes bleues et rouges qui ne se chevauchent pas, mais se touchent à un certain moment. Six mois plus tard, vous voyez que c'est un peu mieux avec des différentiels de survie globale, avec des médianes différentes, il n'y a pas de problème. Il y a eu un *cross-over* assez important après la progression.

Il y avait des analyses secondaires qui montraient un effet positif. Le statut PD-L n'avait pas d'influence. C'est-à-dire que ce soit élevé ou pas, il y avait un effet thérapeutique. Il y avait deux sous-groupes discordants, mais je passe parce qu'il y avait probablement des adductions oncogéniques cachées du fait qu'il y avait un certain nombre de non-fumeurs. La qualité de vie était en ouvert. Grosso modo, les scores étaient superposables.

Il y avait une étude *supportive* qui avait été incluse. C'était celle qui avait motivé le retrait de la demande sans chimiothérapie. Vous avez en rouge la chimiothérapie de base, en vert, c'est la mono-immunothérapie et en bleu, c'est la double immunothérapie. Vous voyez que le vert n'est pas très loin du rouge, et c'est le problème de l'industriel. Il se trouve avec une mono-immunothérapie qui n'a pas un effet aussi important que d'autres, en particulier le pembrolizumab. On voit tout de même un genre de hiérarchie avec la chimio un peu moins bonne que le niveau A et la B qui est un peu meilleure que le niveau.

A l'issue de tout cela, je passe sur la tolérance, parce qu'elle est moins bonne. On va y revenir tout à l'heure, la fréquence des arrêts iatrogéniques, par exemple, c'est 19 % versus 7 %. Ce sont des événements de médiation immunologique. En gros, il y avait des décès toxiques à peu près identiques. On sait que le ratio d'événements indésirables est grosso modo un et demi à deux fois plus important dans la bi-immunothérapie que dans la mono-immunothérapie.

En résumé, en gros, on disait que le standard de comparaison n'était plus la référence actuelle. On ne sait pas très bien ce qu'amène A + B versus B, parce que ce sont des comparaisons indirectes. L'apport réel de cette bi-immunothérapie par rapport à l'existant, c'est-à-dire en gros le pembrolizumab, voire même le nivolumab, on ne sait pas très bien comment l'établir. On ne sait donc pas quel est le rapport bénéfice additionnel rapporté à la iatrogénie additionnelle. C'est pour cela qu'il y a eu un SMR modéré.

Maintenant, on passe à ce qui nous amène actuellement : deux actualisations supplémentaires et des comparaisons indirectes. En haut à gauche, c'est la survie globale du dossier de 2021. Là, on a deux actualisations supplémentaires, une avec un suivi de 24 mois minimum, et en bas à gauche, un avec un suivi de 35 mois minimum. On voit que le différentiel de survie se maintient, tout en ébauchant une rencontre des courbes à la fin, mais avec le peu de nombre de patients au-delà de 45 mois, les intervalles de confiance sont trop larges. On ne sait pas quoi en dire.

J'ai mis en bas à droite la SSP, mais c'est tout à fait standard dans les immunothérapies de cancer du poumon. Si l'on regardait cela, et que l'on se disait que c'est un *surrégime* de la survie, on arrêterait les développements. C'est juste pour dire que cela n'a pas une grande importance dans l'immunothérapie du cancer du poumon. Voilà donc l'actualisation de la survie.

Ici, c'est un tableau compliqué, mais en gros, le différentiel de taux de réponse sur ceux qui ont un PD-L très élevé, qui est 17 %, c'est le chiffre en bas à droite, et un peu moindre pour les PD-L inférieurs à 1 %. Le différentiel de taux de réponse est de 10 %, mais la médiane de survie reste identique à 14 mois, dans les trois tranches : moins de 1 %, 1 % à 49 %, et plus de 50 %. En gros, il y a un maintien des médianes, quels que soient les PD-L1.

En gros, il y a une tolérance un peu moins bonne que la mono-immunothérapie. Le profil de tolérance est inchangé par rapport à l'analyse de 2021. Il y a un élément intéressant qui est amené, c'est que les patients chez qui nous sommes obligés d'arrêter définitivement le traitement par mauvaise tolérance immunologique, ceux-là survivent mieux. On a l'impression que le *priming* induit par la bi-immunothérapie est suffisant pour que l'hyper-réaction immunitaire perdure. C'est assez intéressant finalement, d'avoir une mauvaise tolérance jusqu'à l'arrêt du médicament est plutôt un facteur « prédictif » de meilleure.

Là, il y a les comparaisons indirectes. En gros, il y a un certain nombre de comparaisons. Je pense que Clara va revenir dessus. Ici, c'est juste graphique. Vous voyez les roses, c'est la bi-immunothérapie et les bleus, ce sont les comparateurs. Ils ont pris soit des comparateurs pembrolizumab soit atezolizumab, associé à d'autres médicaments dans différentes situations : où ils ont pris une fois toute l'histologie, une fois pas d'histologie. En gros, on voit que les roses sont inclus dans les bleus, ou plus ou moins superposables au milieu, et pas totalement superposables à droite. C'est effectivement de la géométrie peut-être non euclidienne. Mais je pense que Clara va revenir dessus.

En gros, on peut aussi faire des juxtapositions parce que dans la littérature, il y a eu des revues générales. Ce qu'il faut retenir de cela, c'est que la monothérapie par nivolumab n'est très clairement pas de la même « puissance », que le pembrolizumab, puisqu'en monothérapie, le nivolumab n'entraîne pas de différentiel de survie correct, quand il se compare avec la chimiothérapie.

En ce qui concerne les combinaisons d'immunothérapie, il y a une donnée intéressante sur la diapositive suivante, qui est la même avec des cadres différents. L'adjonction de l'ipilimumab à l'immunothérapie a été faite pour ce dossier, c'est en bas à gauche, mais également pour le

pembrolizumab. Il y a eu un essai seulement sur les plus de 50 %. Cet essai a été interrompu pour futilité, parce que c'était plus toxique, mais sans être plus efficace dans les plus de 50 %.

Au total, l'actualisation actuelle ne règle pas les questionnements qu'il y avait eu sur le premier dossier. On ne sait pas très bien comment on peut comparer les résultats actuels qui sont contre chimiothérapies aux résultats du standard actuellement, qui est pembrolizumab, plus ou moins chimiothérapie. Il est difficile de savoir ce que fait A plus B par rapport à A. Il n'y a pas vraiment de comparaison dans cet essai, puisqu'on a A plus B versus chimiothérapie.

Le bénéfice s'estompe-t-il dans le temps ? On le saura plus tard. Le delta bénéfice delta iatrogénie est toujours difficile à évaluer, et difficile à comparer.

En ce qui concerne les PD-L1 supérieurs à 50 %, c'est clair que le pembrolizumab est là. D'ailleurs, l'ajout du ipilimumab au pembrolizumab n'amène rien. En ce qui concerne les PDL autres que supérieurs à 50 %, il y a des alternatives puisqu'il y a le pembrolizumab plus chimiothérapie. Il y a une alternative avec trois médicaments, dont deux ROCHE, et l'association dont on discute, dont la place relative est impossible à établir aujourd'hui.

Pour revenir à la valorisation, et là, il y a un petit parallèle avec le dossier précédent, mais un tout petit parallèle. Actuellement, le SMR est modéré. L'industriel dit : oui, mais si l'on n'a pas de SMR important, il n'y a pas de disponibilité hospitalière. Je suis un peu sensible à cet argument. Je pose la question : si l'on met un SMR important, cela permet la disponibilité hospitalière. Cela comble-t-il un trou ? Non. Cela amène-t-il une autre possibilité ? Oui. Quel est le delta de cette possibilité ? On n'en sait rien. Toujours est-il que l'ASMR ne peut pas être V dans la stratégie, parce qu'on n'a pas d'éléments de comparabilité. Il ne peut rester que IV versus la chimiothérapie.

Pierre Cochat, Président. - OK. Très bien, Clara.

Clara Locher, membre de la CT. - Merci pour l'introduction du chef de projet. Maintenant il faut que j'explique que la méta-analyse est un triangle isocèle et pas un triangle rectangulaire.

Préalablement, avant de faire une comparaison, il faut s'assurer que la revue systématique soit bien conduite et permet d'identifier l'ensemble des comparateurs qui étaient pertinents. Globalement, ils ont fait une revue systématique qui a l'air bien conduite. On peut juste regretter l'absence d'enregistrement a priori qui permet, comme tout protocole enregistré, de s'assurer que tout a été respecté scrupuleusement et que s'il y a des modifications, elles sont faites de manière transparente.

A l'issue de cette revue systématique, ils ont identifié 79 essais cliniques contrôlés randomisés susceptibles d'être inclus dans les comparaisons. Mais pour cette comparaison indirecte qu'ils nous présentent, ils ne retiennent que 6 de ces essais cliniques contrôlés, dans la mesure où ils ont restreint les comparaisons indirectes, comme on peut le voir juste après, uniquement aux molécules qui ont actuellement une place dans la stratégie thérapeutique et qui ont une autorisation de mise sur le marché.

Par rapport à cette grosse revue systématique qu'ils ont faite, là, ils nous montrent seulement une partie des comparaisons indirectes versus pembrolizumab et versus atezolizumab. Ils ont

également restreint les essais cliniques inclus dans les comparaisons indirectes, avec ceux qui ont un groupe contrôle commun. Parce que, comme on va le voir après, ils ont utilisé une méthode de Bucher. Pour cela, ils ont pris uniquement les RCT avec des chimiothérapies à base de sels de platine.

Au final, ils incluent six études dans la comparaison indirecte, CheckMate 9LA qui est l'étude principale visant à tester l'intérêt de cette bithérapie, plus cinq autres études qui testent soit la pembrolizumab soit l'atezolizumab. Première difficulté, comme on peut le voir, c'est la nécessité pour ces comparaisons indirectes d'avoir un comparateur commun. Dans ces différents essais, le comparateur varie d'un essai à l'autre, et c'est une des problématiques : tous les protocoles de chimiothérapie avec un sel de platine se valent-ils ? Ou avec l'ajout d'un pémétrixel 1.31.48, cela fait-il peut-être mieux que simplement une bithérapie ? Un premier problème dans ces comparaisons indirectes, c'est la standardisation du comparateur commun.

Pour réaliser ces méthodes indirectes, ils utilisent une méthode de Bucher. C'est une méthode qui permet de comparer deux essais cliniques, s'ils possèdent un comparateur commun. En l'occurrence, ils ont pris toute chimiothérapie associant un sel de platine. Le problème, c'est que cette méthode ne permet pas de prendre en compte les différences observées. Il n'y a pas d'ajustement, s'il y a des différences en termes de critères d'inclusion. C'est une méthode qui nécessite donc que les populations incluses dans ces deux RCT comparées soient homogènes et homogènes, notamment sur tout ce qui est susceptible de modifier l'effet du traitement.

Quand on compare les critères d'inclusion de ces six études, on se rend compte qu'il y a des différences en termes de facteurs d'inclusion, notamment sur l'histologie et le pourcentage d'expressions de PD-L1 qui sont considérés comme des modificateurs de l'effet. Evidemment, comme il y avait des différences en termes de critères d'inclusion, cela se retrouve dans les caractéristiques mycopathologiques à l'inclusion. Selon les différents essais, on a différents types d'histologie qui sont présents dans ces essais cliniques, ou différents pourcentages d'expression des récepteurs PD-L1.

Globalement, ils utilisent une méthode de comparaison indirecte qui est très simple, qui ne prend pas en compte les facteurs d'ajustement. Ils ont essayé de répondre partiellement à cette problématique en allant restreindre les comparaisons indirectes aux sous-populations, soit qui surexpriment PD-L1, soit en restreignant les comparaisons sur le sous-type histologique d'intérêt, soit épidermoïde, soit non épidermoïde.

Malheureusement, c'est une méthode qui va permettre de rendre les sous-populations comparables sur ce critère uniquement, mais qui casse complètement le principe de l'harmonisation, et qui ne nous permet pas de garantir que les deux groupes de patients comparés, et qui étaient initialement comparables grâce à la redynamisation le soient toujours. Pour moi, l'hypothèse de transitivité n'est pas respectée. On ne peut pas garantir que les patients soient similaires au sein des deux groupes comparés. Pour moi, les résultats en ce sens ne sont pas ou très difficilement interprétables.

La deuxième problématique, c'est que quand bien même on arrête les résultats qu'on tente d'interpréter, on se retrouve avec des résultats non significatifs. Pour rappel, non significativité ne signifie pas équivalence, et au final, on se retrouve bien en difficulté pour inclure ces résultats dans l'hypothèse d'une modification des conditions d'inscription.

Voilà pour ce que j'avais à dire.

Pierre Cochat, Président.- OK, merci. Avez-vous des commentaires ou des questions ?

Catherine Simonin, membre de la CT.- Il y a une contribution. C'est l'Association de l'Air. Sur la méthodologie, ils ont interrogé les familles touchées par ces cancers. Les conséquences liées aux métastases et aux possibles symptômes de la maladie altèrent la qualité de vie. Les effets secondaires entraînés par les traitements à long terme, avec une mortalité élevée pour les patients. Evidemment, il y a une angoisse de la famille. Il y a des troubles de l'équilibre familial avec un bouleversement des rôles de chacun. Les sollicitations sont importantes pour les familles, pour l'accompagnement de la personne soignée. Beaucoup d'entre eux pensent que le cancer est un facteur d'angoisse pour la famille et les proches. Il y a des complications sociales et financières, si la personne touchée est le principal qui amène des ressources à la famille. Il est parfois également difficile de trouver une juste place quand les aidants et les proches sont très impliqués, et les rapports familiaux sont dysfonctionnels.

L'expérience avec des thérapeutiques existantes : pour les cancers du poumon non-épidermoïdes, ils parlent de pembrolizumab, de carboplatine, de pemetrexed quatre cycles et pour les épidermoïdes, l'arrêt de la chimio à quatre cycles.

Ils ont entendu parler du traitement à travers les médias. L'expérience avec les traitements, il n'y a que deux cures de chimio, donc moins de toxicités, et moins longtemps que les associations actuelles. La dose utilisée d'ipilimumab est faible par rapport aux doses faites vers les mélanomes, six fois plus faible, et largement utilisée actuellement dans les mésothéliomes et les cancers du rein. Ces toxicités sont très *manageables* pour les médecins ayant l'habitude de ces molécules, et dans le cadre pluridisciplinaire organisé de la prise en charge de ces effets secondaires immuno-induits. L'association nivolumab/ipilimumab est aussi efficace, quel que soit le taux de PD-L1. Elle efface la relation mono-immunothérapie plutôt de PD-L1.

Ensuite dans les principales attentes, il y a une augmentation du taux de réponse globale au traitement et une augmentation de la durée de survie sans progression, sans augmentation des effets secondaires.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci Catherine. Clémence.

Clémence Basse, membre de la CT.- Je voulais réagir sur les deux interventions que nous avons eues au début. D'abord sur la présentation de Serge. Dans la prise en charge du cancer du poumon métastatique en première ligne, soit, comme tu l'as dit, le PD-L1, il y a plus de 50 % et l'on peut proposer dans ces cas, la monothérapie d'immunothérapie. C'est le seul cas. Ce sont souvent les patients un peu fragiles, qui ont un PD-L1 à 60 %. Pourquoi ? Parce qu'on dit une immunothérapie seule, c'est moins lourd qu'associé à la chimiothérapie.

Malgré tout, il faut savoir que sous immunothérapie seule, il y a des hyper-progresseurs, toutes les (inaudible 1.38.14) en immunothérapie, avec une chute souvent de la courbe de survie sans progression et de la survie globale.

Bref, là on parle de l'association d'une chimio-immunothérapie avec deux immuno, nivolumab/ipilimumab, et deux cycles de chimiothérapie, ce qui est différent par rapport aux autres protocoles d'associations de chimiothérapie. D'habitude, il y a quatre cycles de chimiothérapie proposés en même temps de l'immunothérapie. Pour moi, si on doit réfléchir à la place, parce qu'on en a discuté un peu, tu l'as abordé, c'est que cette association de double immunochimiothérapies apporte cette association chimio-immuno, donc on essaye de contrôler ces hyper-progresseurs. Parce que la chimiothérapie montre initialement au début du traitement, cela réduit ces hyper-progresseurs. On en a moins. Mais en plus, il n'y a que deux cycles de chimiothérapie. On n'en aura pas jusqu'à quatre. Pour les patients, chez qui la chimiothérapie, c'est tout de même la majeure toxicité en général, dans ce traitement, même avec le pembrolizumab et chimiothérapie, c'est la toxicité hématologique, etc. On pourrait penser aux patients un peu fragiles chez qui on a peur de faire une immunothérapie seule, faire chimio-immunothérapie.

Bref, je vois tout de même une place, parce qu'il y a cette association qui protège l'hyper-progression. Je vois tout de même une place aussi parce qu'il n'y a que deux cycles de chimiothérapie un peu moins toxiques sur le plan de la chimiothérapie.

Pour la toxicité de l'immunothérapie, c'était intéressant ce que tu as montré, c'était qu'on sait que l'immunothérapie, ceux qui ont une forte authenticité, souvent c'est ceux qui ont une meilleure réponse. C'est tout de même montré et c'était intéressant la dernière slide. On voyait que ceux qui ont une toxicité, qui ont arrêté l'immuno pour toxicité, ils durent plus longtemps. On sait que l'immunothérapie, quand on a une toxicité, souvent, c'est ceux qui vont mieux réagir. Ils ont suractivé leurs cellules immunitaires et un meilleur contrôle.

Dernier point, sur le standard, c'est vrai dans cet essai, ils font versus chimio, alors qu'aujourd'hui, le standard, c'est l'association chimio-immunothérapie. Mais il faudrait revoir, si ce n'est pas une histoire aussi que tous ces essais se sont développés en même temps. Ils ont pris le standard chimio seule, aujourd'hui, ce n'est plus le standard, mais les molécules concurrentes avaient le même standard que les chimiothérapies.

Bref, la présentation, je me suis dit pourquoi n'y a-t-il pas de SMR important. Je me suis dit vraiment, cela mérite-t-il un SMR modéré ? Je me suis posé la question. Peut-être que même cela, il y a peut-être une place tout de même, deux cures de moins de chimio. On sait que ceux chez qui c'est toxique l'immuno, ils répondent mieux. Cela protège de l'agression au début.

C'était pour donner ce point, pour la présentation de Serge.

Pour revenir sur la présentation de Clara. Nous avons vu que Serge aussi, ton avis de clinicien est important. En effet, il y a cette comparaison indirecte. Vous avez levé peut-être des soucis méthodologiques, mais pour moi, comparer le bras comparateur, que ce soit un didelplatine, ce n'est pas du tout un problème en clinique. Que ce soit ALMITA de platine, ALMITA cisplatine, TAXOL carboplatine ou taxol... C'est vrai qu'on parle souvent d'un doublet de

platine ALMITA, c'est plus dans le sous-type histologique adénocarcinome, mais pas dans le non-adénocarcinome. Cela date des années 2000, où on a montré qu'avec l'ALMITA, c'est le Pemetrexed, il y a peut-être un mois et demi de plus de survie sans progression. Sincèrement, le doublet de platine, le TAXOL en est aussi aux ADK et non-ADK. Pour moi, ce n'était pas vraiment cliniquement très pertinent de prouver que les comparateurs n'étaient pas homogènes et que c'était un problème. Cela m'a un peu marquée. Pour moi, c'est globalement homogène.

Clara Locher, membre de la CT.- C'était plus une question.

Clémence Basse, membre de la CT.- Le deuxième point qui m'a marquée, en effet, les sous-types histologiques dans les différents essais pour comparer n'étaient peut-être pas à la même fréquence, peut-être plus d'adénocarcinomes ou de non-adénocarcinomes. J'ai bien vu, mais est-ce un problème vu que l'indication, c'est dans tous les sous-types histologiques. Je me dis, vu que c'est versus tous les sous-types histologiques, je me suis demandée s'il y avait les commentaires pour peut-être dire que le triangle n'était pas rectangle... Peut-être qu'il est un peu rectangle tout de même. Je vous laisse, maintenant, c'était juste des commentaires. Cela ne vaut-il pas un SMR important, en tout cas pour moi, avec les éléments que j'ai eus là, cela me semblait peut-être OK. Je vous laisse bien sûr en débattre.

Pierre Cochat, Président.- On est très juste en temps, Serge, un rapide retour s'il te plaît.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je ne suis pas contre le SMR important. Je suis d'accord quand on dit que toutes les chimios de doublet platine se valent. Par contre, leur comparaison indirecte, quand on prend les data qu'ils ont présentés, c'est : je te mets un peu d'adénomes, mais j'enlève les épidermoïdes d'une fois, et l'autre fois... C'est tout de même n'importe quoi. Ce n'est pas parce que toutes les chimios se valent qu'ils ont comparé des pommes avec une fois un peu de poire et une fois un peu de courgette. C'est du 93 degrés, peut-être pour 95 degrés en termes d'angulation.

Clara Locher, membre de la CT.- Ils considèrent eux-mêmes que ce sont des modulateurs de l'effet, puisqu'ils vont aller faire des analyses en sous-groupe en restreignant la population. Comme je le dis, une fois qu'on a sous-sélectionné une population, on n'a plus le bénéfice de la randomisation, on n'est plus sûr de comparer les mêmes patients sur les autres variables.

Après comme je le disais, en dehors de savoir si c'est un triangle rectangulaire ou non, Les résultats sont non-significatifs. Qu'en fait-on concrètement ? Concrètement, cela ne permet pas d'avoir une hypothèse que la bithérapie fait « aussi bien » que le pembrolizumab. Que fait-on de ces résultats dans cette demande de réévaluation ? Pour moi, il n'y a pas grand-chose.

Pierre Cochat, Président.- C'est vrai que malgré tout, la nuance que tu as faite sur (inaudible 1.44.20).

Etienne Lengliné, Vice-Président.- On est d'accord que par rapport à l'évaluation initiale, les comparaisons indirectes, c'est la seule chose que l'on a en plus.

Une intervenante.- Il y a l'actualisation de la survie.

Commission de Transparence

OPDIVO 10 mg/mL (nivolumab) (CBNPC) – YERVOY 5 mg/ml (ipilimumab) (CBNPC) (CT-19585/CT-19586) - Examen - Réévaluation SMR et ASMR

Serge Kouzan, membre de la CT.- On a une donnée de survie.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Mais on avait déjà des données de survie lors de l'évaluation initiale, qui avaient été prises en compte, non ? La durée de suivi est plus longue, mais elle ne change pas.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Il y a une survie, il n'y a pas vraiment de plateau.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Le seul élément qu'on a en plus, on ne peut pas le prendre en compte, c'est vrai que c'est un peu gênant de changer l'opinion.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je suis sensible tout de même à l'argument que vous faites de la non-disponibilité hospitalière. C'est un peu pourquoi je disais qu'il y avait un genre de ...

Pierre Cochat, Président.- Je vous redis ce que l'on avait. On avait un modéré IV versus chimio. La demande du laboratoire, c'est important V dans la stratégie.

Un chef de projet pour la HAS.- Le V dans la stratégie n'est pas admissible.

Pierre Cochat, Président.- Je suis assez d'accord. Le SMR peut peut-être se discuter. On va voir.

Un chef de projet pour la HAS.- Je peux juste simplement préciser un point pour la suite. Je suis désolé pour le timing, mais si jamais il y avait un changement du SMR, je veux bien qu'on en discute après le vote sur la manière de rédiger ce changement. Puisque comme l'a fait remarquer Etienne, il y a des données que vous aviez déjà initialement. Les seules données que vous avez en plus, c'est celle de comparaison indirecte. J'aurais vraiment besoin que vous m'aiguilliez sur l'argumentaire de faire passer le SMR de modéré à important.

Pierre Cochat, Président.- Je propose que l'on vote maintien ou pas.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Pour : 17

Contre : 5

Abstention : 0

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

didelplatine.....10
mycopathologiques.....8

périmètrexcel.....8

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