



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 octobre 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 / YERVOY – Audition – Réévaluation SMR et ASMR

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous faisons entrer le laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n’y a pas de départ.

(Benjamin Kowalski, Maurice Pérol et Samy Arroum rejoignent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Je souhaite la bienvenue au laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB et à notre collègue. Nous allons écouter l’audition que vous avez demandée pour vos médicaments OPDIVO et YERVOY. Nous allons d’abord écouter la présentation de notre chef de projet, puis vous aurez un quart d’heure de présentation et dix minutes de discussion s’il y a des questions de la part de la commission.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Merci beaucoup, bonjour à tous. Il s’agit de la demande d’audition du laboratoire BMS pour l’association OPDIVO-YERVOY elle-même en association à deux cycles de chimiothérapie. C’est pour le traitement de première ligne 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.

Pour mémoire, il s’agit d’une AMM qui a été obtenue le 5 novembre 2020 et qui a déjà été évaluée une première fois par la commission le 16 juin 2021. Vous lui aviez alors octroyé un SMR modéré et une ASMR IV par rapport à la chimiothérapie sur la base des résultats d’une étude de phase 3 randomisée, qui était l’étude CHECKMATE 9LA.

Le dossier soumis lors de cette évaluation initiale contenait uniquement cette étude de phase 3, mais pas de données de comparaison indirecte. L’audition du jour concerne une demande de réévaluation à la demande du laboratoire et les nouvelles données fournies par le laboratoire à l’appui de cette demande sont des données exploratoires de suivi de l’étude CHECKMATE 9LA, dont je viens de vous parler, mais également des données de comparaison indirecte.

Dans votre avis de phase contradictoire, vous avez considéré que les comparaisons indirectes, qui portaient à la fois sur l’efficacité et la tolérance, présentaient une limite méthodologique majeure ne permettant pas d’en assurer la validité et qu’aucune conclusion ne pouvait donc en être tirée. Vous avez d’ailleurs rappelé dans la stratégie thérapeutique que l’impossibilité de déterminer sa place vis-à-vis du pembrolizumab ne constituait pas une reconnaissance d’équivalence.

Au total, compte tenu des données purement exploratoires de l’étude de suivi de phase 3 et des limites méthodologiques majeures des comparaisons indirectes fournies, vous avez considéré que ces éléments n’étaient pas de nature à remettre en cause votre évaluation initiale et aviez maintenu le SMR modéré et l’ASMR IV.

Je laisse à présent la parole au laboratoire.

Michel Clanet, Vice-Président.- Vous avez la parole pour un quart d’heure.

Benjamin Kowalski.- Monsieur le Président, Mesdames, Messieurs, bonjour à tous. Nous vous remercions de nous donner l'opportunité d'échanger avec vous aujourd'hui au sujet de notre association, qui vient donc d'être décrite.

Je suis Benjamin Kowalski, Directeur accès au marché de BRISTOL-MYERS SQUIBB. Je suis accompagné aujourd'hui du Docteur Pérol, oncologue thoracique au centre Léon Bérard à Lyon, et du Docteur Arroum, Directeur médical oncologie de notre laboratoire.

Dans cette audition, nous sollicitons un SMR important pour notre association. Celle-ci, comme vous l'avez déjà indiqué, a déjà été évaluée par la commission de la transparence. Elle n'est aujourd'hui pas disponible en pratique clinique courante puisque le SMR qui lui a été attribué n'a pas permis son inscription sur la liste en sus. Dans ce contexte, nous avons soumis de nouvelles données à deux ans et à trois ans qui présentent notamment comme intérêt d'apporter des éléments sur l'appréciation de la place de l'association dans la stratégie thérapeutique.

Le Docteur Pérol vous exposera sa vision clinique du rapport bénéfice/risque de l'association ainsi que de sa place dans la stratégie thérapeutique. Ensuite, nous souhaitons partager quelques éléments de réflexion avec vous sur la traduction des déterminants du SMR dans le niveau de SMR global. Nous espérons que ces éléments vous permettront d'octroyer un SMR important. C'est la condition pour que cette association puisse contribuer à répondre au besoin médical toujours existant dans cette pathologie, en particulier pour les patients qui sont PD-L1 négatifs.

Je laisse la parole au Docteur Pérol.

Maurice Pérol.- Merci. Bonjour à tous. Je suis Maurice Pérol, en charge de l'oncologie thoracique au sein du département de cancérologie médicale du centre Léon Bérard à Lyon. Vous avez ici mes liens d'intérêt.

Nous allons parler aujourd'hui du traitement de première ligne des cancers pulmonaires non à petites cellules au stade métastatique qui, en dehors des formes avec addiction oncogénique, repose actuellement sur une pierre angulaire qui est l'immunothérapie. Comme vous le savez, la stratégie thérapeutique est fondée sur le niveau d'expression de PD-L1 par les cellules tumorales. Lorsque PD-L1 est exprimé dans plus de 50 % de ces cellules, le choix thérapeutique s'effectue entre soit une monothérapie par pembrolizumab, soit une association d'une chimiothérapie à base de platine et du pembrolizumab.

Nous avons donc un choix thérapeutique dans cette situation. Ce choix s'effectue principalement sur le profil clinique et l'agressivité de la maladie. En présence d'une tumeur à évolution rapide, de sites métastatiques menaçants, nous irons plus vers une association qui réduit le risque de progression précoce et qui offre un taux de réponse supérieur.

Lorsque PD-L1 est faiblement exprimé, entre 1 % et 49 % des cellules tumorales, ou bien non exprimé, ce qui est une éventualité qui est loin d'être exceptionnelle puisque cela représente plus d'un tiers de nos patients, le traitement repose obligatoirement sur cette association de chimiothérapie et pembrolizumab.

En France, la majorité des patients est donc traitée par une association d'un doublet à base de platine et du pembrolizumab, la chimiothérapie étant délivrée avec quatre cycles d'induction de bithérapie, avec un doublet à base de platine, et suivie d'une chimiothérapie de maintenance par le pemetrexed dans le cas des cancers non épidermoïdes, délivrée en même temps que le pembrolizumab.

Il est intéressant de regarder les résultats à long terme de cette association, qui ont récemment été présentés à l'ESMO, ce qui nous permet d'avoir une idée assez précise de l'efficacité de cette stratégie thérapeutique. On voit que malgré le progrès que constitue l'immunothérapie, le pronostic de ces patients reste sombre puisque globalement, 18 % des patients sont en vie 5 ans après le début du traitement. Ce qu'il est important de souligner, c'est que cette proportion varie avec le degré d'expression de PD-L1. Elle est de 29 % pour les patients ayant un PD-L1 de plus de 50 %, mais elle n'est que de 10 % pour les tumeurs PD-L1 négatives, ce qui confirme bien que le pronostic à long terme est conditionné par l'activité de l'immunothérapie.

Parmi ces patients qui sont en vie à long terme, malheureusement, seule une minorité a une maladie qui est contrôlée. Cette diapositive vous montre en effet qu'à 3 ans, la proportion des patients qui sont en vie mais sans progression de la maladie est réduite et qu'elle dépend aussi du degré de l'expression de PD-L1. Par exemple, pour les patients dont la tumeur n'exprime pas PD-L1, seuls 4,8 % des cancers non épidermoïdes et environ 10 % des cancers épidermoïdes sont contrôlés à 3 ans, ce qui signifie en d'autres termes que plus de 90 % de ces patients ont une maladie progressive ou sont décédés à 3 ans.

La toxicité de ces associations combine d'une part la toxicité de la chimiothérapie d'induction à base de platine et celle de la maintenance par pemetrexed, et d'autre part la survenue d'événements auto-immuns qui peuvent être induits par l'immunothérapie. Globalement, avec ces associations, on a environ 70 % d'événements indésirables de grades 3-4, et plus qu'un quart des patients qui doit interrompre le traitement en raison d'un événement indésirable.

Ceci illustre le fait que les options thérapeutiques actuelles ne couvrent que partiellement le besoin thérapeutique dans cette maladie, et en particulier pour les patients qui ont une tumeur PD-L1 négative.

Dans ce contexte, qu'apporte l'association ipilimumab-nivolumab combinée à deux cycles de chimiothérapie ? L'un des objectifs du développement de l'immunothérapie était de faire reculer la part de la chimiothérapie à base de platine dans le traitement de nos patients en raison de sa toxicité. On a vu que l'utilisation du pembrolizumab en monothérapie n'était possible que pour les tumeurs qui expriment fortement PD-L1. L'intérêt de l'association ipilimumab-nivolumab, qui repose sur une synergie entre l'ipilimumab et le nivolumab qui a été montrée dans d'autres types tumoraux, était d'élargir les indications de l'immunothérapie par rapport à la chimiothérapie.

On sait, avec l'essai CHECKMATE 227, que la combinaison d'ipilimumab faible dose et de nivolumab démontre un bénéfice de survie par rapport à la chimiothérapie, et ceci indépendamment du niveau d'expression de PD-L1, mais qu'elle expose toujours à un risque de progression précoce de la maladie chez certains patients. Ceci explique l'adjonction des

deux cycles de chimiothérapie, qui avait pour but de prévenir ce risque de progression précoce, mais tout en conservant ensuite la biimmunothérapie dans l'espoir de pouvoir réduire l'exposition à cette chimiothérapie cytotoxique, et c'est ce qui a été évalué dans cet essai CHECKMATE 9LA.

En comparaison avec la chimiothérapie de manière analogue aux autres options thérapeutiques qui ont été évaluées précédemment, cette association d'ipilimumab faible dose, nivolumab et chimiothérapie deux cycles, améliore donc la survie avec une différence qui est pertinente pour la pathologie puisqu'elle est, avec le recul de 3 ans, de 4,8 mois sur la médiane.

L'élément intéressant et discriminant par rapport aux autres options thérapeutiques est l'absence d'influence du niveau d'expression de PD-L1 sur les résultats, en particulier sur la durée de la réponse et sur la proportion des patients en vie et sans maladie évolutive à 3 ans, qui est de 17 % chez ces patients PD-L1 négatifs.

Ceci est probablement la conséquence de l'utilisation d'un anti-CTLA-4, qui permet vraisemblablement d'initier une réponse immunitaire chez certains patients PD-L1 négatifs par le biais du priming lymphocytaire.

Bien sûr, au regard de ce bénéfice de survie, il faut regarder le profil de tolérance. Globalement, la proportion des patients ayant un effet indésirable lié ou non au traitement de grade 3-4 est similaire à celle des associations chimiothérapie-pembrolizumab, de l'ordre de 70 %, de même que celle des patients qui doivent interrompre le traitement pour un effet indésirable, qui est de 32 %.

Le profil de ces effets secondaires est en revanche différent de celui des associations chimiothérapie-pembrolizumab, avec d'une part une réduction des toxicités cumulatives de la chimiothérapie, par exemple anémie pour les toxicités hématologiques. Ce n'est pas négligeable parce que la toxicité cumulative d'une chimiothérapie à base de platine est un problème fréquent pour nos patients, par exemple la neuropathie périphérique, la toxicité auditive des sels de platine, l'insuffisance rénale liée à la maintenance par pemetrexed, ce qui constitue ensuite des facteurs limitants pour les traitements ultérieurs.

En revanche, l'adjonction de l'ipilimumab conduite de façon attendue à une majoration des effets secondaires immuno-induits, mais globalement la fréquence des effets immuno-induits sévères, de grade 3 ou 4, n'est pas très importante. Il y a par exemple 2,8 % de pneumopathies, 3,6 % de colites. L'utilisation d'une dose faible d'ipilimumab, de 1 milligramme par kilogramme toutes les 6 semaines, et l'apprentissage que les cliniciens ont pu faire vis-à-vis de la gestion des effets secondaires immuno-induits, ne serait-ce qu'avec la même association dans les mésothéliomes malins, permettent un diagnostic et une prise en charge précoces de ces effets secondaires. C'est l'élément clef pour assurer une évolution favorable de ces effets secondaires immuno-induits.

D'ailleurs, de manière assez intéressante, la survie des patients qui sont traités par ipilimumab-nivolumab-chimiothérapie et qui ont arrêté le traitement en raison d'un effet secondaire immuno-induit n'est pas inférieure, voire même légèrement supérieure à celle des patients traités globalement dans le bras expérimental.

Au terme de cette brève présentation, cette association de nivolumab, ipilimumab faible dose et deux cycles de chimiothérapie a démontré, par rapport à la chimiothérapie, un bénéfice de survie globale qui pour nous est pertinent, avec une efficacité qui est similaire quel que soit le niveau d'expression de PD-L1. Le profil de tolérance est acceptable au regard du bénéfice de survie, avec une réduction des effets secondaires cumulatifs induits par la chimiothérapie et une majoration attendue mais gérable des effets secondaires immuno-induits. D'un point de vue clinique, l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour nos patients apparaît donc favorable.

Comment positionner cette association dans la stratégie thérapeutique aujourd'hui ? Si on disposait de cette association de nivolumab, ipilimumab et chimiothérapie courte, cela nous offrirait une alternative thérapeutique à l'association chimiothérapie-pembrolizumab, en particulier chez les patients PD-L1 négatifs pour lesquels le pronostic à long terme reste assez médiocre sous chimiothérapie-pembrolizumab, et chez les patients à risque vis-à-vis d'une toxicité cumulative de la chimiothérapie, par exemple les patients diabétiques à risque de neuropathie, les patients à risque de toxicité rénale.

Je vous remercie de votre attention et je repasse la parole à Benjamin Kowalski.

Benjamin Kowalski.- Merci, Docteur Pérol. Nous souhaitons à présent partager brièvement avec vous quelques réflexions sur la traduction de certains éléments du SMR dans le SMR total. La place dans la stratégie thérapeutique vient d'être décrite par le Docteur Pérol et nous semble tout à fait cohérente et alignée avec le projet d'avis, qui précise que la décision thérapeutique doit être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction du profil clinique des patients et selon les protocoles disponibles.

L'efficacité a été jugée cliniquement pertinente. La tolérance vient d'être décrite également. Elle est en effet du même ordre que pour les alternatives existantes KEYTRUDA + chimiothérapie, association pour laquelle la commission avait d'ailleurs souligné le surcroît de toxicité par rapport à la chimiothérapie.

S'agissant de la contribution des composants, au vu des avis rendus par la commission, il ne nous semble pas que l'absence de démonstration constitue un élément bloquant empêchant un SMR important. Nous pensons que ces éléments pris ensemble justifient un SMR important.

Si l'on considère les alternatives qui sont disponibles et qui ont démontré leur efficacité chez les patients quel que soit le statut PD-L1, nous avons inclus notre association ici pour cette démonstration en sachant que pour les patients qui sont à PD-L1 supérieur à 50 %, deux immunothérapies sont disponibles en monothérapie. Ici, nous voyons donc que le SMR important serait finalement de même niveau que celui qui a été attribué à la chimiothérapie, qui était le comparateur pertinent à l'époque où l'étude a été menée. Ce positionnement nous semblerait donc équitable.

La chimiothérapie était également le comparateur de pembrolizumab + quatre cycles de chimiothérapie + maintenance par chimiothérapie pour l'histologie non épidermoïde puisqu'effectivement, les développements des associations étaient concomitants.

À côté du SMR, la commission a reconnu une valeur thérapeutique différenciée, avec une ASMR III par rapport à la chimiothérapie pour pembrolizumab + chimiothérapie, et une ASMR IV versus chimiothérapie pour notre association.

Pour terminer, voici les éléments qui justifient un SMR important d'après nous, qui permettrait l'inscription sur la liste en sus, tandis que le maintien du SMR modéré fermerait définitivement la porte à cette inscription. Les éléments sont les suivants :

- le gain apporté en survie globale dans une étude bien menée et étayée avec des données de long terme ;
- le profil de tolérance acceptable au regard de la quantité d'effet en survie globale ;
- la place soulignée par la commission comme alternative dans la pathologie ;
- le besoin médical persistant, le faible nombre d'alternatives appropriées, en particulier pour les patients PD-L1 négatifs ou ceux qui sont à risque vis-à-vis de la toxicité cumulative de la chimiothérapie.

Je vous remercie pour votre attention. Il nous semblait important de solliciter cette audition pour partager ces éléments. Je vous prie de nous excuser pour les problèmes techniques rencontrés en début d'intervention.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je vous remercie de votre présentation. Vous avez parfaitement tenu le temps malgré les petites difficultés du départ. Nous allons prendre les questions. Catherine Simonin ?

Catherine Simonin, membre de la CT.- Bonjour et merci pour cette présentation. Je représente ici les patients. Je suis Catherine Simonin.

Si j'ai bien compris, et arrêtez-moi si je me trompe, le protocole pembrolizumab avec quatre cures de chimiothérapie nécessite un entretien à vie, en quelque sorte, sur les patients qui sont traités ainsi, et donc provoque des effets secondaires importants pour ces personnes jusqu'à la fin de leur vie.

Dans le protocole que vous décrivez avec OPDIVO-YERVOY, il n'y aurait que deux cycles de chimiothérapie sur des sels de platine également, mais pas de chimiothérapie d'entretien, ce qui fait que la vie des patients post-traitement serait de meilleure qualité, quand on sait les effets secondaires de carboplatine, paclitaxel et ce genre de chimiothérapie.

De plus, au regard de ce que vous nous avez présenté, ceux qui ont des PD-L1 de 0 % à 49 % n'ont pas des résultats identiques à ceux des patients à PD-L1 au-dessus de 50 %. N'y aurait-il pas une classe de patients qui pourrait avoir accès à ces traitements qui aujourd'hui ne sont pas accessibles ? Je vous remercie.

Maurice Pérol.- Je ne sais pas si la question m'était adressée. Effectivement, vous avez parfaitement résumé. Le fait d'utiliser une double immunothérapie permet de s'affranchir d'une durée de chimiothérapie plus longue et de limiter la toxicité cumulative à la fois des quatre cycles à base de platine — puisque deux cycles sont quand même moins toxiques que quatre cycles — et de la chimiothérapie d'entretien par pemetrexed dans le cadre des cancers non épidermoïdes. Le but d'utiliser une double immunothérapie est d'avoir une action de

cette immunothérapie quel que soit le niveau d'expression de PD-L1, ce qui n'est pas le cas du pembrolizumab.

C'est la raison pour laquelle on combine le pembrolizumab à la chimiothérapie chez les patients pour lesquels le PD-L1 est exprimé à moins de 50 %. C'est particulièrement intéressant chez les patients PD-L1 négatifs, car on n'a plus d'impact. Si vous voulez, l'impact prédictif de la survie à long terme de l'expression de PD-L1 disparaît dès lors qu'on utilise une combinaison avec un anti-CDLA-4. En revanche, on expose les patients à un risque d'effet secondaire immuno-induit plus important qu'avec la monoimmunothérapie, mais c'est un peu à mettre en balance avec la diminution des effets secondaires de la chimiothérapie.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Sous le contrôle de nos experts, pour préciser, mais cela a été fait dans la réponse juste avant à la question de Catherine, les patients avec le pembrolizumab + chimiothérapie n'ont pas tous de la chimiothérapie à vie. Il y a une maintenance qui est proposée uniquement pour les histologies non épidermoïdes. C'était juste pour apporter cette précision.

Maurice Pérol.- C'est exact. Néanmoins, cela réduit quand même le nombre de cycles à base de platine. Par exemple, quatre cycles de carboplatine-paclitaxel dans le cadre de l'histologie épidermoïde exposent à un risque de neuropathie périphérique qui n'est pas négligeable, alors que si on réduit à deux cycles, on réduit ce risque également. Il y a donc à la fois le problème de la maintenance pour les cancers non épidermoïdes, comme vous l'avez dit justement, mais également une réduction du nombre de cycles d'induction, qui intervient également dans la toxicité.

Clara Locher, membre de la CT.- Pour être certaine, j'ai juste une question. Dans les résultats que vous présentez qui dépendent des expressions de PD-L1, sommes-nous d'accord que ce sont des résultats purement exploratoires, que ce soit pour pembrolizumab ou pour l'association OPDIVO-YERVOY ? Ce ne sont pas des analyses en sous-groupes qui étaient prévues au protocole dans ces deux essais.

Maurice Pérol.- Les essais étaient stratifiés selon le niveau d'expression de PD-L1 et la stratification sur l'essai CHECKMATE 9LA a porté sur le seuil de 1 %, donc c'est stratifié pour PD-L1 négatif et PD-L1 positif, donc à plus de 1 % des cellules tumorales exprimant PD-L1. C'est une analyse en sous-groupes sur des critères qui étaient stratifiés, mais qui n'ont pas de valeur de résultats princeps. Ce sont des analyses qui sont faites en sous-groupes.

Clara Locher, membre de la CT.- Il n'y avait pas de maîtrise du risque alpha dans ces analyses en sous-groupes.

Maurice Pérol.- Je vais laisser la parole à BMS pour ce point. À ma connaissance, il n'y avait pas de maîtrise du risque alpha pour l'analyse en sous-groupes selon le niveau d'expression de PD-L1.

Benjamin Kowalski.- Je vous confirme qu'il n'y avait pas ce risque dans cette analyse.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je crois qu'il n'y a plus de questions. Merci. Nous allons vous demander de nous quitter. Nous allons discuter de l'argumentaire que vous nous avez

présenté puis nous délibérerons de nouveau. Merci de bien vouloir vous déconnecter, bonne soirée.

(Benjamin Kowalski, Maurice Pérol et Samy Arroum quittent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je voulais reprendre, et en particulier répondre à Catherine sur l'exposition au risque iatrogène. En fait, on compare de manière extrêmement indirecte et dans les dossiers, si nous avons des éléments sur l'efficacité avec des courbes, mais nous n'avons aucun élément de comparaison sur la iatrogénie.

Par ouï-dire, on peut dire que d'un côté on a le pembrolizumab avec quatre cycles de doublet platine plus un entretien quand il s'agit d'adénocarcinome non épidermoïde et de pemetrexed, et d'un autre côté on a le doublet immunothérapie avec deux cycles de chimiothérapie. La iatrogénie n'a rien à voir avec les doublets platine.

En fait, quand l'industriel a essayé d'abord de faire son doublet immunothérapie seul, parce que c'était le rêve d'avoir un truc sans chimiothérapie, il y a eu des progressions précoces et finalement l'industriel a dû se résoudre à ajouter de la chimiothérapie. En fait, on ne compare pas vraiment quelque chose où il n'y a qu'une iatrogénie de type immunologique versus quelque chose où il y a une iatrogénie de type chimiothérapie. C'est quelque chose qui est entre les deux.

De plus, la comparaison des iatrogénies n'a jamais été faite, même de manière indirecte, puisqu'on avait des comparaisons indirectes sur l'efficacité. Je voudrais mettre en garde sur le fait qu'il n'y a pas vraiment un régime qui soit moins iatrogène que l'autre. D'ailleurs, la double immunothérapie est plus iatrogène que la monoimmunothérapie. Il y a eu un essai auquel ils ont fait allusion, qui s'appelle CHECKMATE 227, dans lequel il y avait une comparaison de nivolumab versus nivolumab + ipilimumab, et la iatrogénie de type immunologique était multipliée par deux. D'ailleurs, le taux assez conséquent d'arrêts thérapeutiques est là. C'est pour dire que ce n'est pas un traitement dénué de iatrogénie.

Un Chef de Projet pour la HAS.- Je voulais revenir sur certains points évoqués par l'expert du laboratoire, qui a émis l'hypothèse d'une potentielle réduction des effets indésirables par rapport à la combinaison pembrolizumab + chimiothérapie. Il a mis également en parallèle l'efficacité de cette combinaison pembrolizumab + chimiothérapie chez les PD-L1 faibles. C'était simplement pour vous rappeler que ce sont des données de comparaison indirecte.

Comme je vous l'ai dit, la comparaison indirecte comprenait des résultats d'efficacité, mais aussi de tolérance, et la conclusion était qu'on ne peut rien en faire dans un sens comme dans l'autre. Il y a des limites méthodologiques majeures donc on ne peut pas tirer de conclusion, que ce soit sur l'efficacité ou les effets indésirables. C'est ce qui nous a conduits, dans la place dans la stratégie, à bien réaffirmer qu'on ne pouvait pas les positionner l'un par rapport à l'autre et que cette absence de positionnement n'était pas non plus une reconnaissance d'équivalence.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci. Julien ?

Julien Peron, membre de la CT.- Merci. J'ai une question simple. Il y a quand même un bénéfice assez important en survie globale. Je suis moi-même un peu surpris de la valorisation par un SMR modéré et non pas important. J'ai bien compris que ce n'était pas à cause du comparateur qui n'incluait pas le pembrolizumab, parce que nous avons retenu le fait que les développements étaient concomitants. Ma question visait juste à me placer moi-même. Comment avons-nous valorisé le pembrolizumab associé à la chimiothérapie quand il était arrivé ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- En termes de SMR ?

Julien Peron, membre de la CT.- Les deux, mais c'est vrai que c'est surtout le SMR qui m'intéresse.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'était un SMR important et une ASMR III.

Michel Clanet, Vice-Président.- Clara ?

Clara Locher, membre de la CT.- Je trouve que leur façon de positionner l'association dépend surtout d'analyses exploratoires qui n'étaient pas planifiées et prévues au protocole. Ils se servent de l'étude chez pembrolizumab pour dire que cela marche visiblement moins bien chez ceux qui n'expriment pas PD-L1, et au contraire que pour l'association nivolumab-ipilimumab cela marche aussi bien, mais cela reste des analyses exploratoires dans les deux situations, donc sur le plan de la stratégie c'est un peu léger pour dire qu'on peut le positionner du fait de ces résultats exploratoires.

Michel Clanet, Vice-Président.- Catherine ?

Catherine Simonin, membre de la CT.- Je rejoins complètement Julien sur ce qu'il a dit. Les études ont été menées de façon concomitante. Pour vous, quatre cycles de platine ou deux cycles c'est la même chose, mais ma foi ce n'est pas la même chose. Je vous le confirme et je pense avoir une certaine expérience pour l'avoir vécu il y a très longtemps.

Ensuite, il y a peut-être des patients qui ne vont pas répondre au pembrolizumab en ayant moins de 50 % de PD-L1 et qui répondraient mieux à ce type de traitement. Nous ne faisons que mettre les flacons sur l'étagère, mais en l'occurrence il n'est pas sur l'étagère. Je suis donc, comme Julien, pour mettre un SMR important.

Michel Clanet, Vice-Président.- Sylvie Castaigne ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- C'était plutôt dans l'autre sens. Quand on fait varier autant de paramètres entre deux essais, c'est-à-dire d'un côté deux cures de chimiothérapie intensive et de l'autre côté quatre cures, d'un côté pas de traitement d'entretien et de l'autre côté un traitement d'entretien, puis qu'on regarde ce que cela fait sur une immunothérapie où il y a deux drogues, il devient très difficile de savoir qui fait quoi.

Finalement, on peut se demander si le bénéfice apparent du traitement associant OPDIVO à YERVOY n'est pas lié au traitement d'entretien. Je ne sais pas. Il n'a pas parlé de cela. Y avait-il une nouvelle randomisation pour le traitement d'entretien et sommes-nous sûrs qu'il n'y avait pas d'interaction entre les deux ?

Je trouve que cela fait beaucoup de facteurs qui varient, avec ensuite des comparaisons qui en plus ne sont pas directes. Ce sont des comparaisons indirectes à la fois sur l'efficacité et la tolérance. Il devient difficile de penser que c'est absolument cela la bonne stratégie pour le patient. J'entends ce que dit Catherine sur deux cures par rapport à quatre cures, effectivement, mais pour le reste la démonstration ne me paraît pas convaincante.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Oui, mais Sylvie, apparemment le traitement d'entretien est certain dans la possibilité de KEYTRUDA + quatre cycles de carboplatine ou paclitaxel, alors qu'apparemment dans l'autre situation, dans certains cas, il n'y aurait pas de traitement d'entretien. Je ne dis pas que cela convient à tous les patients, mais quelques patients pourraient être éligibles à ce traitement.

Julien Peron, membre de la CT.- De toute façon, ce n'est pas vraiment la question à laquelle nous devons répondre ici si je ne me trompe pas.

Michel Clanet, Vice-Président.- Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- J'ai une question à Serge Kouzan. On comprend bien qu'il y a plusieurs stratégies potentielles. Est-ce que véritablement le fait qu'OPDIVO-YERVOY ne serait pas sur l'étagère, comme cela a été dit, du fait qu'il y ait un SMR moyen, donne une perte de chance à une certaine catégorie de patients ? Si la réponse est « oui », il faut peut-être le prendre. Si la réponse est qu'il n'y a pas de démonstration de cela, il ne faut pas le prendre.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Honnêtement, je ne crois pas qu'il y ait une vraie perte de chance. Cependant, la problématique est la disponibilité hospitalière. Personnellement, la dernière fois, je trouvais que leur démonstration n'avait pas fait avancer d'un iota la robustesse des conclusions puisque c'était des démonstrations indirectes où ils découpaient en tranches les essais du pembrolizumab ou de l'atezolizumab.

Par contre, personnellement, j'avais été sensible à l'argument de la disponibilité hospitalière et j'avais plaidé personnellement pour un SMR important de ce simple fait, mais pour répondre à ta question, je ne pense pas qu'il y ait de perte de chance. Je voudrais redire à Catherine Simonin que le traitement d'entretien d'un côté c'est du pemetrexed, et de l'autre la double immunothérapie.

En fait, très clairement, le mieux, du côté de nivolumab-ipilimumab, c'est d'avoir quelques cycles et d'avoir eu des effets immunologiques suffisamment importants pour arrêter le traitement. Ensuite, cela montre que la survie sans progression est bien meilleure. Pour résumer, je pense qu'il n'y a pas de perte de chance. Néanmoins, la disponibilité hospitalière était pour moi un argument à considérer et c'est pour cela que j'avais reposé la question, avant le début de cette séance, de savoir si le fait d'avoir un SMR modéré, par exemple pour VOLIBRIS, n'était pas un frein à la disponibilité hospitalière. Peut-être que les choses ne sont pas complètement comparables.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je vais donner la parole à Julien puisque je lui ai coupé la parole et j'ai vu qu'il avait levé la main, puis à Hugues. Ensuite nous arrêterons.

Julien Peron, membre de la CT.- C'était un commentaire, parce qu'on est vraiment en train d'essayer de faire des comparaisons indirectes qu'à mon avis on ne peut pas faire entre les deux études. En fait, quand on reconnaît la concomitance du développement, notamment quand il s'agit d'évaluer le SMR, il me semble qu'il ne faut pas faire cela. On évalue les données qu'on a.

La stratégie de deux cures de chimiothérapie + biimmunothérapie démontre-t-elle un bénéfice ? Oui, et apparemment même de façon assez importante en survie globale. Elle est plus toxique, donc c'est à prendre en compte dans l'évaluation, mais je trouve difficile, parce qu'il y a eu un développement concomitant d'un médicament qui est arrivé un peu plus avant, de se retrouver à mettre un SMR modéré. J'ai du mal à comprendre le sens que cela a s'il n'y avait pas eu l'autre stratégie, on aurait de façon assez évidente mis un SMR important.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Si je peux me permettre, Michel, il a raison. Le SMR, c'est sur la survie globale ou sur la survie sans progression, mais justement on ne compare pas. On compare quand on met l'ASMR.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous avons entendu les arguments, Catherine. Nous allons donner la parole à Hugues.

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'était pour aller un peu dans le même sens. Ce qu'ils demandent, c'est la réévaluation du SMR. Il y a un bénéfice en survie globale qui semble relativement cliniquement pertinent et c'est vrai que j'ai du mal à comprendre l'argumentaire pour ne pas donner un SMR important.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- La dernière fois, nous nous étions basés surtout sur les comparaisons indirectes, puisque c'étaient les seuls éléments nouveaux. Non ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Je crois qu'il faut rappeler que la dernière fois, nous n'avions pas revu l'ensemble. Ce sont eux qui avaient demandé la réévaluation. En fonction des résultats qu'ils nous apportaient, nous avons décidé de savoir s'il fallait modifier ou pas et si les éléments qu'ils nous apportaient, en particulier la qualité des comparaisons, pouvaient modifier la décision qui avait été prise la première fois.

Nous avons répondu « non », puisque les données méthodologiques qui étaient apportées n'étaient pas pertinentes. Là, nous sommes en train de dire « on refait la première évaluation ». Je ne suis pas contre, mais on est en train de modifier un peu la situation telle qu'elle avait été envisagée lors de notre précédent vote.

Ensuite, si nous faisons ce genre de chose, il me semble qu'il faut que nous dissociions le problème de l'accès et le problème de l'évaluation scientifique. C'est l'évaluation scientifique qui nous permet de dire comment positionner le SMR et l'ASMR. Si vous considérez effectivement qu'il faut changer le SMR parce qu'il y a des arguments scientifiques pour le faire, je pense que vous prendrez votre décision. Si inversement vous considérez que vous modifiez le SMR uniquement parce qu'il faut donner l'accès, je crois que ce n'est pas tout à fait notre rôle.

Je pense que nous avons les éléments. Je vous ai rappelé quelle avait été l'évolution de la situation et quelle était la raison pour laquelle nous avons maintenu les décisions précédentes. On nous avait demandé simplement de savoir si nous maintenions ou pas nos décisions précédentes, et c'était en fonction des données méthodologiquement insuffisantes que nous avons maintenu l'avis précédent. La question est de savoir maintenant si nous maintenons l'avis que nous avons donné la dernière fois ou pas.

Le vote porte sur le maintien ou non. Si nous considérons qu'il ne faut pas le maintenir, nous revoterons le SMR et l'ASMR.

Êtes-vous d'accord avec cela, Sophie ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui, très bien. Nous allons revoter, mais sur la base des éléments scientifiques, comme tu l'as rappelé. Nous votons pour ou contre le maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Nous avons 13 voix pour le maintien et 9 voix contre le maintien et 3 abstentions. C'est un maintien de l'avis.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien.

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