



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 avril 2023

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. Examen extension d'indication : LIBTAYO 350 mg (cémipimab) (CT-20176) **SANOFI-AVENTIS FRANCE**

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On va reprendre avec LIBTAYO. La chef de projet va nous présenter le dossier, Julien Péron est le rapporteur et nous avons une contribution de l'association IMAGYN.

M^{me} LUZIO.- Madame Mallat ne peut assister ni au débat, ni au vote pour ce dossier. Elle est déconnectée.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous évaluez aujourd'hui une extension d'indication pour la spécialité LIBTAYO, cémipimab, 350 mg en solution à diluer pour perfusion. Le cémipimab est un inhibiteur PD-1. Son inscription concerne liste de l'hôpital uniquement.

LIBTAYO a obtenu une indication en monothérapie pour le traitement de patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique et présentant une progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie à base platine. LIBTAYO a obtenu cette extension d'indication le 18 novembre 2022 au décours d'une procédure centralisée.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique, et un ISP.

À l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les données de l'étude EMPOWER 1676, une étude de phase III de supériorité randomisée en ouvert comparative versus la chimiothérapie chez 608 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant persistant ou métastatique ayant progressé ou récidivé après un traitement par sel de platine plus ou moins en association avec du bévaccizumab :

- Concernant le critère de jugement principal qui était la survie globale, dans la population totale, La différence en médiane était de 3,5 mois avec un hazard, ratio à 0,685 et un petit p significatif.
- Concernant les critères de jugement secondaire hiérarchisés avec gestion du risque alpha, dans la population totale, les médianes de survie en progression étaient identiques dans les deux groupes et les courbes se séparaient après quatre mois. Le hazard ratio était de 0,745 et le petit p était significatif.
- Concernant le taux de réponse défini comme les réponses partielles et complètes confirmées, ce taux de réponse était de 17,6 % dans le groupe cémipimab versus 6,7 % dans le groupe chimiothérapie. L'odd ratio était de 2,84 et le petit p était significatif.
- Concernant la qualité de vie qui faisait partie intégrante des critères de jugement secondaire hiérarchisés, Il y a une démonstration d'une différence significative uniquement dans la sous-population carcinome épidermoïde.
- Concernant la tolérance, il n'y a pas eu de nouveaux signaux détectés.

C'est le Docteur Péron qui a expertisé le dossier.

M. le D^r PÉRON.- Merci beaucoup. C'est un nouveau dossier d'immunothérapie dans le cancer du col de l'utérus métastatique. Cette fois-ci, c'est le cémiplimab qui a été évalué en monothérapie, contrairement au pembrolizumab qui a été évalué en association à la chimiothérapie en première ligne. Là, c'est en monothérapie en deuxième ligne et plus.

Quelques rappels sur le cancer du col qui est une maladie avec quelques spécificités. Premièrement, cela touche des femmes d'un âge plutôt jeune, avec un âge moyen au diagnostic entre 40 et 45 ans. C'est un cancer lié à l'HPV, essentiellement des carcinomes épidermoïdes, 80 % sont des formes histologiques. Le facteur de risque principal HPV, le fait qu'il existe des stratégies de prévention et de dépistage précoce font que les formes qui arrivent avec une maladie localement avancée ou métastatique touchent essentiellement une population défavorisée au niveau social. La prise en charge de ces patientes est particulièrement compliquée, liée à la zone d'origine de la maladie et avec une très grande fréquence d'évolutions locales responsables, de compressions diverses, notamment des voies urinaires et des urètres, de douleurs, de fistules, d'hémorragies et de thrombose.

En pratique, comment soigne-t-on ces patientes ? Quand on arrive à un stade de maladie où la stratégie de traitement n'est plus curative, soit parce qu'il y a des métastases, soit parce qu'il y a une rechute de la maladie après une radiothérapie typiquement, la survie médiane historique est d'environ 12 mois, donc relativement modeste. Le traitement systémique de première ligne est l'association d'une chimiothérapie à base de platine, du cisplatine ou du carboplatine, en fonction du prétraitement ou non par cisplatine à la phase localisée et en cas contre-indication au cisplatine, associée au paclitaxel. Le bévacicumab avait démontré une amélioration modeste de la survie globale en 2016, au prix d'une augmentation très significative du risque de fistules, ce qui fait qu'il a été longtemps peu disponible en France. Il l'est depuis peu. Il est utilisé quand le risque de fistules est jugé faible.

De façon toute récente, une immunothérapie, une immunothérapie qui se retrouve en concurrence directe avec le cémiplimab que nous évaluons aujourd'hui, avec le pembrolizumab a démontré, lorsqu'il était associé à une chimiothérapie de sel de platine/paclitaxel + /- bévacicumab en première ligne, une amélioration très pertinente de la survie globale, de la survie sans progression et du taux de réponse, ce qui fait qu'il a été évalué en septembre 2022 avec une ASMR IV. Il est actuellement disponible dans le cadre d'un accès précoce. À noter que ce pembrolizumab n'est disponible qu'en cas d'expression du PD-L1 au niveau tumoral, c'est évalué par le score CPS qui doit être > 1, ce qui correspond à 85 % environ des patientes. Il y a un petit groupe de 15 % de patientes qui ne sont pas éligibles à ce traitement en première ligne.

En deuxième ligne, une fois qu'on était en échec de la stratégie platine/paclitaxel, historiquement, des mono-chimiothérapies sont utilisées avec des résultats thérapeutiques extrêmement modestes. Ils ont été évalués uniquement dans des phases II. Il n'y a pas d'essai de phase III disponible. Les taux de réponse sont environ 15 %, avec des durées de réponse de quelques mois, donc des prises en charge presque compassionnelles.

Les données dont on dispose, c'est l'essai EMPOWER 1676. C'est un essai classique dans sa méthodologie, bien monté de phase III multicentrique randomisé en ouvert qui comparait le cémiplimab en monothérapie à une chimiothérapie au choix de l'investigateur parmi un panel de chimiothérapies qui étaient logiques compte tenu des données historiques. À noter que dans cette étude, les inclusions n'étaient pas limitées en fonction d'un score PD-L1 ou un autre. J'irai plus loin, ils n'étaient pas analysés de façon prospective. Les patientes ont été incluses au tout-venant. Il n'y avait pas de test systématiquement réalisé du PD-L1 à l'inclusion, ce qui pose des problèmes pour savoir comment le positionner maintenant.

Les résultats présentés correspondent à une analyse de janvier 2021. C'est ancien. J'ai quelques difficultés à comprendre pourquoi nous n'évaluons le dossier que maintenant. Vous allez voir que cela

compte un peu parce qu'il y a une sorte de décalage entre le moment où le produit aurait été utile, probablement il y a deux ans, et maintenant, où les patientes ont toutes été prétraitées par pembrolizumab ou presque. Un suivi additionnel exploratoire d'un an de plus avec une nouvelle analyse en janvier 2022 a été également versé au dossier.

Ce qui est intéressant dans la façon dont a été analysée l'étude, c'est qu'ils ont fait le choix, dans la séquence hiérarchique des analyses, de commencer par analyser la survie globale dans le sous-groupe épidermoïde en faisant une hypothèse sous-jacente que peut-être cela ne marcherait que dans ce sous-type histologique, ce qui n'a pas été le cas. Cela marche à peu près pareil, que l'on soit épidermoïde ou non-épidermoïde. En deuxième, on faisait la population globale. Ensuite, la survie sans progression uniquement dans la population épidermoïde. De façon intéressante, l'évaluation de la qualité de vie était prévue en quatrième occurrence, ce qui veut dire qu'on a réellement une évaluation conservatrice sur le risque alpha, une évaluation de la différence qualité de vie entre les deux groupes.

À la fin, l'étude a été conduite, 608 patientes incluses, 477 avaient un cancer de type épidermoïde. L'analyse principale de 2021 a été réalisée avec un suivi médian de 18 mois. Il y a un bénéfice en survie globale non discutable et des médianes de survie globale qui passent de 8 mois à 12 mois, avec un hazard ratio à 0,68. Les groupes de survie, comme souvent avec les immunothérapies, se séparent secondairement dans le temps. Nous commençons à avoir l'habitude de ces distributions de survie avec les immunothérapies quand elles sont comparées aux chimiothérapies. Ce qui est intéressant, c'est qu'il n'y a pas de croisement réellement des courbes. Il n'y a pas de surmortalité initiale, ce qui aurait été envisageable et ce qui a déjà été observé quand on compare immunothérapie et chimiothérapie. Là, ce n'est pas le cas.

L'analyse en sous-groupe, selon qu'on soit épidermoïde ou non-épidermoïde, a l'air de montrer que cela marche à peu près pareil dans les deux cas. La grande question est celle du statut PD-L1. C'est une grande question au niveau clinique puisque les patientes chez qui on aura réellement envie de l'utiliser, ce n'est pas comme cela que c'était prévu quand ils ont fait l'étude, mais ce sont les patientes qui n'auront pas reçu le pembrolizumab en première ligne, donc les patientes CPS négatif en pratique ou celles qui auraient loupé le pembrolizumab parce qu'elles ont été traitées dans d'autres pays. Pour les patientes françaises, ce sont avant tout les patientes qui n'auront pas eu le pembrolizumab en première ligne, donc avant tout les CPS négatifs.

C'est intéressant, même si ce n'était pas prévu au protocole, de regarder ce qui se passe. Je ne suis pas en difficulté pour avoir une réponse simple à la question dans le sens où de multiples analystes ont été réalisés. Ils ont fait l'effort de recueillir rétrospectivement des lames pour évaluer le score CPS parce qu'encore une fois, ce n'est pas réalisé de façon prospective dans l'étude. On a vu fleurir des analyses de congrès et congrès, un peu différentes, avec à chaque fois un suivi différent, mais un nombre de dénominateurs différents parce qu'ils arrivaient à recueillir de plus en plus de lames de patientes.

La première analyse qui avait été publiée dans le *New England* avait plutôt l'air de dire que le traitement ne marchait pas et que les courbes étaient superposées quand on était PD-1 PD-L1 négatifs. L'actualisation avec un dénominateur plus gros et un suivi plus long dit exactement l'inverse, cela a l'air de marcher à peu près pareil qu'on soit PD-L1 positif ou PD-L1 négatif. Sur l'analyse la plus complète, il n'y a pas d'argument fort pour affirmer que le bénéfice est absent dans le sous-groupe PD-L1 négatif.

Le taux de réponse a augmenté par rapport au taux de réponse de la chimiothérapie qui était très faible, 6 %. On passe à 16 %. C'est bien sans être énorme. Il y a un bénéfice démontré en termes de qualité de vie. C'est toujours difficile parce qu'ils doivent sélectionner une ou deux dimensions de qualité de vie pour réaliser leur plan d'analyse. Ils sont bien tombés. Ils démontrent, sur l'échelle de la

dimension qualité de vie globale qui est celle qui a été retenue dans le EORTC QLQ-C30, un bénéfice statistiquement très significatif, cliniquement quasi-significatif puisqu'on est presque au seuil minimal du bénéfice uniquement pertinent classiquement admis. Probablement un bénéfice en termes de qualité de vie lié à la meilleure tolérance du cémiplimab par rapport à la chimiothérapie, ce qui est attendu. Les éléments indésirables, il n'y a rien d'inattendu. On retrouve les hypothyroïdies et les arthralgies classiques avec les immunothérapies.

En conclusion, si je m'intéresse uniquement à l'analyse du dossier, on se retrouve avec une évaluation plutôt très positive puisque bénéfice en survie globale cohérent avec ce que l'on attend de la molécule, bénéfice de la survie sans progression, bénéfice en qualité de vie, c'est plus rare de pouvoir conclure à la fois sur la survie globale et sur la qualité de vie dans une situation où, avant le pembrolizumab, il y a un besoin thérapeutique majeur puisque ce sont des patientes en deuxième ligne qui sont quasiment en impasse thérapeutique vu les faibles performances des mono-chimiothérapies dans cette situation.

La difficulté, c'est que l'évaluation arrive assez longtemps après l'accès au pembrolizumab en première ligne. C'est un traitement qui, même si on donne l'accès, sera probablement relativement peu utilisé, en tout cas pas autant que s'il avait été évalué en l'absence de l'indication concomitante du pembrolizumab. Se pose la question que j'ai déjà évoquée, du fait qu'en réalité, il sera surtout proposé probablement chez les patientes avec un CPS évalué en première ligne > 1, les 15 % de patientes dans cette situation. Il est difficile d'affirmer que le traitement marche dans cette situation. Comme ce sont des analyses complètement exploratoires et que l'analyse la plus récente va plutôt en faveur d'une efficacité globale indépendante du statut CPS, je ne vois pas comment inclure cette limite dans notre évaluation aujourd'hui.

Ma proposition serait de faire fi de la problématique de l'existence concomitante du pembrolizumab et de proposer d'analyser le dossier tel qu'il est. Du coup, lui proposer un SMR important et une ASMR III. Je proposais sans ISP, mais suite aux discussions sur l'ISP, au final, on est sur un besoin très partiellement couvert, pas loin du non-couvert. Il y a une amélioration de la morbi-mortalité. Dans le parcours de soins, le fait de retarder la progression des malades et d'induire une réponse chez les patientes symptomatiques, si on a une définition large de ce qu'est une amélioration du parcours de soins, oui, cela améliore le parcours de soins. Peut-être que cela mérite un ISP.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Merci Julien. On a une contribution de l'association IMAGYN.

M. le P^r THIERRY.- IMAGYN, Initiative des Malades Atteintes de cancers GYNécologiques, est une association agréée au niveau national avec à peu près 140 adhérents et 23 bénévoles. L'impact de la maladie sur les personnes et les soignants est important, avec un pronostic sombre.

Ils soulignent que les traitements actuels disponibles ne sont pas efficaces et mal tolérés et qu'il n'y a pas de traitement des recommandations européennes dans cette indication. Ils citent le taux de réponse à 17 % versus 6 % et ils soulignent que la tolérance est acceptable et gérable, inférieure à la chimiothérapie, donc une tolérance à améliorer.

En synthèse, ils soulignent que ce médicament ne concerne potentiellement que peu de patientes sans options thérapeutiques. Il n'y a aucune thérapeutique possible, hormis les immunothérapies anti-PD-L1. Il est crucial de laisser cette chance accessible aux patientes concernées.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Merci. Hugues Blondon.

M. le D^r BLONDON.- Julien, tu nous a dit que le pembrolizumab a eu une ASMR IV en première ligne alors qu'il augmentait de façon significative.

M. le D^r PÉRON.- (inaudible son 5, 00'18'45)

M. le D^r BLONDON.- Sinon, une remarque sur ce que tu disais à propos de l'ISP. Je pense qu'on ne peut pas compter deux fois l'efficacité du traitement, à la fois dans la morbi-mortalité et dans l'amélioration du parcours de soins. Ce doit être deux choses différentes. Sinon, ce n'est pas très logique.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- La qualité de vie a été hiérarchisée.

Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- La question qui persiste, c'est l'effet du traitement chez les patients PD-L1 faibles ou nul. À ta connaissance, est-ce que des études seront menées pour répondre à cette question ?

M. le D^r PÉRON.- Je n'en ai pas connaissance, mais ce qui est à peu près certain, c'est qu'on va s'organiser, ne pas faire en étude clinique industrie et formalisée, mais on va constituer une cohorte. Parce qu'en réalité, chez les patientes CPS négatif, si cela ne marche pas, on préfère, même si on n'a que 15 % de réponses avec les chimiothérapies, ce sont des patients qui sont très symptomatiques, donc leur proposer un traitement qui ne marche pas sera vécu comme une perte de chance. C'est une question qui va clairement se poser en pratique. Je n'ai pas connaissance de plans de développement formalisés pour répondre à ta question.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Est-ce qu'il faut que la commission s'engage sur une demande d'information dans la population ? Je pense que c'est important qu'on ait la réponse un jour.

M. le D^r PÉRON.- Je suis pour parce que c'est une vraie grande question. Je ne suis pas du tout convaincu, même si je ne vois pas comment le prendre en compte dans l'évaluation du jour. C'est une vraie question. Est-ce qu'on fait gagner ou perdre des chances dans cette sous-population non-éligible au pembrolizumab en deuxième ligne de leur donner ce traitement ? Pour moi, la question n'est pas complètement répondue. La fluctuation des résultats dans le *New England*, où la conclusion, c'était plutôt « non, il ne faut pas le faire dans les PD-L1 négatifs » et l'actualisation de leurs données qui disaient que finalement « il faut plutôt le faire », tout cela donne peu de confiance en pratique sur la véracité de l'effet positif.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Monsieur le chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'était une précision par rapport à la qualité de vie. La qualité de vie sort dans la sous-population qui n'a pas été retenue par l'AMM puisque l'AMM est globale et dans le global, elle ne sort pas puisque la séquence hiérarchique s'arrête à ce niveau-là. C'est le neuvième critère et cela ne sort pas. Jusqu'à présent, on n'a pas la démonstration d'une amélioration de qualité de vie dans le dossier.

M. le D^r PÉRON.- Pour préciser, comme ils hiérarchisaient toujours épidermoïde, puis population globale, ce qu'ils ont mis en quatrième critère, c'est la sous-population épidermoïde, c'est là où c'est positif. Cela n'a pas pu atteindre le critère qualité de vie en population globale dans la stratégie d'analyse.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On ne peut pas méthodologiquement le retenir de façon rigoureuse.

M. le D^r PÉRON.- On peut le retenir dans les épidermoïdes.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Julien ? Est-ce que tu peux nous aider à définir le périmètre dans lequel

nous allons voter ? Si je comprends bien, on va éliminer tous les patients qui ont eu du pembrolizumab en première ligne.

M. le D^r PÉRON.- C'est clair.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Ensuite, qu'est-ce qu'on fait ? On le met en deuxième ligne ?

M. le D^r PÉRON.- En deuxième ligne et plus chez les patientes non précédemment traitées par anti-PD-L1/PD-L1 pour le cancer du col.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Il n'y a pas de discussion à avoir autour de CPS ou pas CPS.

M. le D^r PÉRON.- Je ne vois pas.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- À moins de demander des données.

M. le D^r PÉRON.- Demander des données non comparatives, demander une donnée de cohorte chez les patients traités par le cémiplimab et vérifier que le taux de réponse et la durée de réponse correspond à peu près à l'attendu dans ce qui va être fait en vraie vie me paraît effectivement important, puisque là, on est dans une situation où il y a une probabilité majeure que le résultat observé en vraie vie, comme on va trier la population, ce ne sera pas du tout la même population que celle de l'étude. Il y a une probabilité majeure que l'on n'observe pas du tout les résultats attendus. C'est un risque. Je ne peux pas l'affirmer, mais c'est un risque.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Pour essayer d'y voir plus clair, Serge, quand on l'avait présenté dans le cancer bronchopulmonaire, est-ce qu'on ne montrait pas une efficacité même chez ceux qui étaient CPS négatifs ? Il n'y avait pas cette notion-là ou est-ce que cela pouvait marcher, même si le CPS n'exprimait pas spécialement le marqueur.

M. le D^r KOUZAN.- La réponse est oui quand c'est associé à la chimiothérapie mais pour le pembrolizumab.

M. le D^r PÉRON.- C'est compliqué parce que selon les modèles tumoraux et selon au sein d'un même modèle tumoral, selon le stade de la maladie, il y a un impact différent en termes de prédiction de l'efficacité de l'immunothérapie. Les conclusions que l'on tire dans un modèle tumoral avec une molécule avec un test ne peuvent pas être généralisées aux autres situations. Des exemples, je pourrais en citer des dizaines. Il y a des discordances à peu près incompréhensibles sur pourquoi est-ce que parfois, le PD-L1 marche pour prédire l'efficacité de l'immunothérapie, parfois, il ne marche pas. Plein d'explications biologiques ont été avancées, mais en pratique, pour nous, on peut difficilement faire des parallèles.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Ce sont des comparaisons très sauvages. D'ailleurs, Sylvie a envie de dire quelque chose.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ce qui m'interpelle, c'était le fait que les courbes de survie arrivent pratiquement à zéro. Ça ne les guérit pas.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Malheureusement.

M. le D^r PÉRON.- Tu es dure. Il y a 10 %. Cela correspond au taux de réponse. Cela a l'air de marcher chez les 15 % des malades non-épidermoïdes. Il y a un petit plateau quand même.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- C'est un petit plateau.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Il y a une discussion sur les plateaux. Je pense qu'on va voter maintenant. On va voter dans le périmètre tel qu'il a été défini, en deuxième ligne pour les personnes qui n'ont pas eu de pembrolizumab. On va faire ISP, SMR et ASMR. Je rappelle que nous étions favorables à la proposition de la Julien, un SMR important et une ASMR III. ISP ou pas, vous allez le décider. Par contre, il faut faire un SMR miroir pour les autres, en dehors du périmètre. Cela fait quatre votes.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- 20 votants :

- ISP : 19 voix pour l'ISP, une abstention ;
- SMR : 20 voix pour un SMR important ;
- ASMR : 20 voix pour une ASMR III ;
- SMR miroir : 20 voix pour insuffisant en miroir.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Merci. On ajoute effectivement la demande de données et on adopte sur table si vous êtes d'accord en précisant la stratégie.

M. le D^r PÉRON.- Dans la stratégie qui a le pembrolizumab ou dans la stratégie qui n'a pas le pembrolizumab.

Une chef de projet, pour la HAS.- En deuxième ligne, Julien ?

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- En deuxième ligne. C'est le périmètre des personnes qui n'ont pas eu le pembrolizumab.

M. le D^r PÉRON.- Théoriquement, c'est dans la stratégie qui exclut le pembrolizumab.

M. le D^r LENGLINÉ.- Pourquoi on ne vote pas une ASMR par rapport au comparateur ?

M. le D^r PÉRON.- Dans le contexte, cela paraîtrait plus simple.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Par rapport au comparateur de l'étude, ce serait peut-être mieux.

M. le D^r PÉRON.- Vu que la stratégie inclut maintenant le pembrolizumab, quand on dit ASMR III dans la stratégie, on inclut le pembrolizumab en première ligne.

M. le D^r LENGLINÉ.- J'imagine que l'ASMR du pembrolizumab a été votée versus la chimiothérapie.

M. le D^r PÉRON.- Oui. Les comparateurs, il y en a plein, ce sont les mono-chimiothérapies qui à mon avis doivent toutes avoir le même prix.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On part sur cela. Tu voudras bien relire, Julien ?

M. le D^r PÉRON.- Oui.

Une chef de projet, pour la HAS.- Madame la chef de projet, vous l'adoptez sur table en faisant relire Julien Péron ?

Une chef de projet, pour la HAS.- C'est OK pour nous.

Un chef de projet, pour la HAS.- Par rapport aux mono-chimiothérapies, on est d'accord ?

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On est d'accord.

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