



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 juillet 2023

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

Commission de Transparence

Examen inscription (CT) : TREMELIMUMAB ASTRAZENECA 20 mg/ml (CT-20228) ASTRAZENECA - Examen extension d'indication : IMFINZI 50 mg/ml (CBNPC métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK) (durvalumab) (CT-20227) ASTRAZENECA

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 inscription (CT) : TREMELIMUMAB ASTRAZENECA 20 mg/ml (CT-20228) ASTRAZENECA - Examen extension d'indication : IMFINZI 50 mg/ml (CBNPC métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK) (durvalumab) (CT-20227) ASTRAZENECA

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On passe à IMFINZI et tremelimumab, qu'on va voir ensemble puisqu'on va évaluer la combinaison thérapeutique. Nous avons un expert externe, Monsieur Pourmir.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Docteur Pourmir en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Bonjour, Monsieur Pourmir. Merci de votre présence. Je pense qu'on a de retard. Cela aurait pu être plus. Excusez-nous. Nous sommes très heureux de vous avoir pour évaluer ce dossier. Notre chef de projet va le présenter. Vous aurez ensuite la parole et il y aura deux expertises internes de Serge Kouzan et Clara Locher. Il n'y a pas de contribution d'association.

Un chef de projet pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui les spécialités IMFINZI, durvalumab 50 mg/ml et le tremelimumab d'ASTRAZENECA 20 mg/ml, tous les deux étant des solutions à diluer pour perfusion dans le cadre d'une demande d'extension de l'indication pour IMFINZI et d'une inscription pour tremelimumab sur la liste des spécialités à l'usage des collectivités.

L'indication concernée durvalumab + tremelimumab + chimiothérapie à base de platine est indiquée dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK.

Ces demandes font suite à l'obtention d'une AMM européenne le 30 janvier 2023 pour IMFINZI et le 20 février 2023 pour le tremelimumab.

Pour cette demande, le laboratoire sollicite un service médical rendu important, une amélioration du service médical rendu de niveau IV par rapport à la chimiothérapie et ne revendique pas d'intérêt de santé publique.

La prise en charge actuelle du cancer bronchique non à petites cellules est principalement définie par une première ligne composée d'immunothérapies avec le pembrolizumab, l'atezolizumab et le cémiplimab, mais également l'immunochimiothérapie.

Vous avez réévalué, en avril 2022, l'association OPDIVO/YERVOY avec une chimiothérapie dans une indication identique à l'indication d'IMFINZI-tremelimumab et vous lui avez accordé une SMR modérée et une ASMR IV.

Cette demande repose essentiellement sur des données d'efficacité et de tolérance de l'étude POSEIDON, étude de phase III de supériorité, randomisée, ouverte, comparative versus la chimiothérapie et menée chez 1 013 patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique en absence de mutation activatrice de l'EGFR ou d'ALK en première ligne de traitement.

Les co-critères de jugement principaux étaient la survie sans progression et la survie globale, mais dans une comparaison entre l'association durvalumab et chimiothérapie versus chimiothérapie seule. Cette association n'est pas concernée par l'indication de l'AMM et pas par l'indication sollicitée par cette demande. À titre indicatif, une différence significative a été démontrée sur la survie sans progression, mais pas sur la survie globale.

Les critères de jugement secondaire étaient la survie sans progression et la survie globale dans une comparaison entre l'association d'intérêt, soit le durvalumab + tremelimumab + chimiothérapie versus la chimiothérapie seule. Une supériorité de l'association durvalumab + tremelimumab + chimiothérapie a été démontrée versus la chimiothérapie seule en termes de survie sans progression, avec un HR de 0,72 et des médianes de survie sans progression de 6,2 mois dans le groupe durvalumab + tremelimumab + chimiothérapie et de 4,8 mois dans le groupe chimiothérapie seule, soit une différence de médiane de 1,4 mois.

Concernant la survie globale, une supériorité de l'association durvalumab + tremelimumab + chimiothérapie a également été démontrée versus la chimiothérapie seule avec un HR de 0,77 et des médianes de survie globale de 14 mois dans le groupe durvalumab + tremelimumab + chimiothérapie et de 11,7 mois dans le groupe chimiothérapie seule, soit une différence de médianes de 2,3 mois.

La qualité de vie a été analysée dans les analyses exploratoires et concernant le profil de tolérance, il est principalement marqué par :

- un surcroît d'événements indésirables avec 44,2 % dans le groupe durvalumab + tremelimumab + chimiothérapie et de 35,1 % dans le groupe chimiothérapie seule ;
- un surcroît d'événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement dans le groupe durvalumab + tremelimumab + chimiothérapie de 22,1 % et 15,3 % dans le groupe chimiothérapie seule ;
- un surcroît d'événements indésirables immunomédiés de 33,6 % dans le durvalumab + tremelimumab + chimiothérapie et 5,1 % dans le groupe chimiothérapie seule.

Les principales limites de ce dossier sont :

- le choix du comparateur de l'étude qui n'est plus un comparateur pertinent au vu de l'évolution de la stratégie thérapeutique ;
- le design de l'étude POSEIDON qui ne nous permet pas de comparer l'ajout du

tremelimumab à la chimiothérapie + durvalumab par rapport à la chimiothérapie + durvalumab, même si cette étude ne permet pas de conclure formellement sur la différence observée entre ces deux groupes de traitement.

- le gain cliniquement modeste en termes de suivi global et de survie sans progression ;
- le profil de tolérance qui était marqué par un surcroît d'événements indésirables graves, d'événements indésirables reliés à l'arrêt du traitement et les effets indésirables immunomédiés ;
- l'impossibilité de préciser la place dans la stratégie thérapeutique de l'association durvalumab + tremelimumab par rapport aux autres immunothérapies disponibles ;
- la qualité de vie exploratoire.

Pour ce dossier, nous avons sollicité le Docteur Ivan Pourmir, le Docteur Serge Kouzan et le Docteur Clara Locher. Avant de céder la parole au Docteur Pourmir, je peux lire les conclusions du Docteur Kouzan.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je pense que ce serait préférable après. Monsieur Pourmir.

M. le D^r POURMIR.- Bonjour. Merci de m'auditionner. Je suis le Docteur Ivan Pourmir, cancérologue à l'hôpital européen à Paris et chercheur en oncologie. Je n'ai pas de lien d'intérêt avec ce dossier.

Pour ce qui est de la pathologie dont on parle, le cancer bronchique, c'est la première cause de mortalité par cancer en France. Le cancer bronchique non à petites cellules, c'est la majorité des cas, 80 % environ avec une survie sans traitement qui va de trois, quatre mois et qui peut monter à six, huit mois en médiane avec la chimiothérapie conventionnelle. Il y a des variabilités importantes en fonction des centres.

Ce qu'a changé l'immunothérapie depuis quelques années, c'est qu'on a des patients qui deviennent long répondeurs, longs survivants, des choses que l'on ne voyait pas par le passé, parfois même sans traitement après plusieurs années, mais cela concerne une minorité des cas. Le challenge, c'est essayer d'augmenter cette proportion de patients.

La prise en charge standard, à l'heure actuelle, du cancer bronchique non à petites cellules dans l'indication sollicitée par ASTRAZENECA, c'est :

- Soit une association de chimiothérapie et de pembrolizumab et d'atezolizumab, surtout le pembrolizumab qui s'est imposé en premier, chimiothérapie à base de platine.
- Soit pour certains patients qui répondent à un biomarqueur sur Pdl1,

l'immunothérapie en monothérapie qui permet parfois d'avoir des résultats excellents, mais peu de données objectives qui permettent de différencier ces deux options.

Le comparateur cliniquement pertinent dans le cadre du dossier, ce sont ces deux options thérapeutiques qui sont déjà bien établies. La couverture du besoin médical, c'est une pathologie pour laquelle nous avons des traitements, mais qui malheureusement a de très mauvais pronostics dans la plupart des cas, avec un décès attendu dans l'année ou les années à venir pour la plupart des patients.

Pour les données disponibles qui ont été fournies par le requérant, je parlerai essentiellement de POSEIDON, l'essai pivotale sur lequel est basée aussi l'autorisation de mise sur le marché européenne.

Pour ce qui est des méthodes, la représentativité de la population étudiée, on reconnaîtra l'exclusion des patients qui avaient un performance status > 1 , sachant que pour certains essais, on a une inclusion de patients OMS > 2 . Beaucoup de patients asiatiques aussi, environ un tiers de l'effectif. Il faut savoir que ce sont parfois des cancers avec des biologies assez différentes de celles des patients caucasiens et de notre population.

Le choix du comparateur, le comparateur ne correspond pas au standard qui est maintenant établi en France à l'heure de l'examen du dossier. Ils s'expliquent par le fait qu'il y a un développement concomitant des mêmes places de médicaments dans la même indication par des laboratoires concurrents. On peut le comprendre, mais on est bien embêté.

Pour la pertinence des critères de jugement qui ont été choisis, ce sont des critères qui me semblent pertinents. Il faut savoir qu'ASTRAZENECA n'est pas le seul laboratoire. Il y a beaucoup de laboratoires qui ont changé en cours d'essai les critères de jugement de leurs essais pivotaux pour l'immunothérapie parce qu'on s'est rendu compte que la survie sans progression peut être inappropriée dans ce cas-là parce que le cancer sous immunothérapie se comporte de façon différente du cancer sous chimiothérapie, avec par exemple les progressions dissociées des oligoprogessions qui vont classer des patients comme progressant, bien qu'il y a un bénéfice patent du traitement. Cela s'explique et je pense que c'est tout à fait recevable d'avoir changé, avec toutes les précautions, le critère de jugement. Par contre, la survie globale est sujette à une influence des traitements ultérieurement reçus par les patients.

Pour ce qui est des résultats, la quantité d'effets observés, si l'on compare au bras contrôle, c'est quelque chose d'important pour juger de l'effet de l'immunothérapie, comparer les médianes n'est pas toujours le plus approprié puisqu'on peut avoir des médianes qui sont sensiblement les mêmes, mais une augmentation de la proportion de personnes qui vont répondre longtemps ou qui vont survivre longtemps sous immunothérapie. On peut regarder des end-point comme la survie à deux ans par exemple. On ne peut pas au-delà pour POSEIDON parce que pour l'instant, on n'a pas un *follow-up* médian suffisant, mais déjà à deux ans, sur le papier, on voit un avantage considérable par rapport à la chimiothérapie seule.

Par contre, si l'on compare un autre bras investigationnel pour se faire une idée, même si ce n'est pas une comparaison formelle, on voit un écart qui se réduit considérablement, donc avec plus de follow-up, voir si cet écart se maintient et si on n'a pas ce fameux phénomène de plateau qui fait que des patients qui ont répondu restent ensuite en réponse clinique et survivent très longtemps, tandis que le bras chimiothérapie seule ou même la chimiothérapie + durvalumab peut plonger et finalement creuser.

La question importante pour voir l'apport de ce traitement serait d'avoir une comparaison au standard actuel, ce qui n'a pas été fait dans cet essai. On peut juste faire des comparaisons indirectes pour ce qu'elles valent. On a une incertitude sur la valeur ajoutée de l'association durvalumab + tremelimumab + chimiothérapie. Ce dont on est à peu près sûr, c'est que cela va rajouter de la toxicité en ajoutant le tremelimumab qui est un médicament anti-CTLA-4 avec un surcroît d'événements indésirables graves et des décès toxiques qui ont été retrouvés dans POSEIDON.

Je suis circonspect car la quantification est assez difficile. Il y a très peu de laboratoires et de publications qui analysent correctement les événements indésirables parce qu'il ne suffit pas de mettre au numérateur le nombre d'événements indésirables et au dénominateur le nombre de participants parce qu'il y a des problèmes de follow-up des différentiels de temps de suivi qui ne sont pas les mêmes pour les patients entre les bras et d'événements compétitifs, en l'occurrence le décès. Ce n'est pas suffisant pour se faire une idée de la balance bénéfice-risque. Typiquement, si vous avez des traitements qui maintiennent les gens en vie longtemps, vous allez automatiquement enregistrer plus d'événements indésirables dans le groupe investigationnel s'il a bien fonctionné.

L'apport thérapeutique du médicament, c'est toujours difficile à dire. Il n'y a pas de comparaison directe dans le cadre de cet essai. Par contre, si on fait des comparaisons indirectes, toujours avec des pincettes, on peut voir que dans les essais pivotaux, notamment celui de l'association chimiothérapie + pembrolizumab, l'association la plus utilisée, on peut avoir une médiane de survie comparable dans le groupe contrôle qui était sous chimiothérapie seule également. Par contre, une médiane de survie dans le groupe investigationnel avec seulement du pembrolizumab et non pas une combinaison d'anti-pd1 et anti-CTLA-4, un différentiel bien plus important, avec une médiane de survie globale d'environ 20 mois et à peu près la même chose pour ce qui est de la combinaison chimiothérapie + atezolizumab.

Ici, il y a une valeur ajoutée qui ne se démarque pas vraiment quand on compare l'addition du tremelimumab à la chimiothérapie plus anti-PDL1, le durvalumab en l'occurrence. Par rapport à ces comparaisons externes, on a du mal à imaginer que l'addition de tremelimumab apporterait un gain en efficacité drastique. On imagine très bien qu'on va apporter une toxicité additionnelle, surtout sur une population de vie réelle qui aura plus de vulnérabilités, qui sera malheureusement moins bien suivie que dans le cadre d'un essai thérapeutique du point de vue de la prise en charge des événements indésirables.

En vie réelle, on va s'attendre à une augmentation de la toxicité et une diminution de l'efficacité aussi parce que les comorbidités et l'altération de l'état général jouent sur l'efficacité des immunothérapies et des traitements antinéoplasiques en général.

Commission de Transparence

Examen inscription (CT) : TREMELIMUMAB ASTRAZENECA 20 mg/ml (CT-20228) ASTRAZENECA - Examen extension d'indication : IMFINZI 50 mg/ml (CBNPC métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK) (durvalumab) (CT-20227) ASTRAZENECA

Donc pas d'indication pour moi évidente en l'état quand on considère les options thérapeutiques déjà disponibles. C'est à rediscuter avec un besoin de données supplémentaires et de biomarqueurs validés de façon prospective qui permettraient de discerner les quelques patients qui auraient une valeur ajoutée de cette combinaison de l'immunothérapie en plus de la chimiothérapie.

Je reste à votre disposition pour plus de détails.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Monsieur le chef de projet, vous pouvez nous lire la conclusion de Serge, puis je donnerai la parole à Claire Locher.

Un chef de projet pour la HAS.- Les conclusions de l'expertise du Docteur Kouzan sont les suivantes. Nous disposons d'un essai permettant d'estimer les conclusions relatives de deux immunothérapies, une inhibition du PDL-1 et de CTLA-4. L'effet de la monothérapie durvalumab est non significative sur la survie globale. La combinaison accroît un peu la taille de l'effet, mais avec un surcroît d'iatrogénie. La taille de l'effet n'est pas meilleure que la mono-immunothérapie de référence. La jonction d'un inhibiteur de CTLA-4 ne démontre pas l'efficacité de l'immunothérapie dans le cancer du poumon. Ceci avait déjà été montré avec le pembrolizumab dans l'essai KEYNOTE-598, avec l'observation d'un surcroît de toxicité sans amélioration d'effet. L'essai avait été arrêté. Il semble y avoir un plafond d'efficacité dans le cancer du poumon.

Pour le Docteur Kouzan, la revendication de l'industriel est raisonnable avec une ASMR IV. Concernant le SMR, le Docteur Kouzan propose un SMR modéré afin de s'aligner sur l'autre association inhibiteur anti-PDL-1 inhibiteur CTLA-4.

M. le P^r COCHAT, Président.- Madame Locher.

M^{me} le D^r LOCHER, membre de la CT.- Je vais aller vite parce que la comparaison indirecte apporte peu d'éléments. C'est une comparaison indirecte justifiée par le développement concomitant puisque POSEIDON a commencé ses inclusions en juin 2017 et le KEYTRUDA a obtenu son AMM dans les carcinomes non épidermoïde en 2018 et épidermoïde en 2019.

Concernant les sources de cette comparaison indirecte, ce sont les données individuelles de l'essai clinique POSEIDON et les données agrégées des deux essais KEYNOTE, KEYNOTE 407 et KEYNOTE 189. Il y a une différence dans le développement de ces deux associations. Pour KEYNOTE, il y a eu deux essais, un pour le sous-type épidermoïde et l'autre pour le sous-type non épidermoïde.

Ensuite, une petite différence également sur les contrôles sans que je sache si cela a une incidence sur l'efficacité, puisque les chimiothérapies étaient légèrement différentes pour les carcinomes épidermoïdes. Dans le cadre de POSEIDON, on avait le gemcitabine plus carboplatine ou cisplatine, alors que dans KEYNOTE-407, on n'avait paclitaxel ou nab-paclitaxel versus carboplatine. Cela n'a peut-être aucune incidence, mais ce n'étaient pas les mêmes chimiothérapies.

Concernant les critères de jugement de cette comparaison indirecte, c'était la survie globale

Commission de Transparence

Examen inscription (CT) : TREMELIMUMAB ASTRAZENECA 20 mg/ml (CT-20228) ASTRAZENECA - Examen extension d'indication : IMFINZI 50 mg/ml (CBNPC métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK) (durvalumab) (CT-20227) ASTRAZENECA

et la survie sans progression.

Les co-variables utilisés pour l'ajustement, c'est une des principales limites. Je ne sais pas s'ils ont recherché une parcimonie. En tout cas, très peu de variables ont été retenues, uniquement l'origine ethnique, le statut tabagique et histologique, en sachant que ces co-variables ont été identifiés par des recherches d'interaction sur l'effet traitement de l'essai POSEIDON. Il n'y a pas eu de recherche de l'ensemble des facteurs pronostics susceptibles d'impacter le pronostic ou des modificateurs d'essai côté KEYTRUDA, donc toujours la limite sur le fait qu'on n'a pas la garantie d'une absence de facteurs de confusion résiduelle.

Concernant la méthode, c'était une MAIC ancrée du fait de ne pas avoir accès aux données individuelles des essais avec le KEYTRUDA.

Concernant l'interprétation des résultats, une absence de différence est mise en évidence, que ce soit sur l'OS ou la PFS, en sachant que l'absence de différence ne doit pas être perçue comme une équivalence.

Pour moi, comparaison indirecte ne permet pas de positionner cette bi-immunothérapie versus pembrolizumab. La principale difficulté est de se poser la question de la comparaison de balance bénéfice-risque puisqu'on voit bien qu'on a un risque évident de surcroît de toxicité avec aucune garantie d'efficacité supplémentaire.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci Clara. Des questions de Sylvie et Julien.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- C'était un essai à trois bras et le laboratoire n'a planifié que des comparaisons versus le bras chimiothérapie, sans comparer les deux bras expérimentaux. Est-ce que cela a été fait quelque part et ce n'est pas présenté dans l'article ? Ou est-ce qu'ils ne l'ont pas fait et qu'est-ce que vous en pensez ? Est-ce qu'on n'aurait pas envie de comparer ces deux bras expérimentaux ?

M^{me} le D^r LOCHER, membre de la CT.- Je ne l'ai pas vu dans le plan d'analyse statistique. Pour moi, il n'y avait aucune analyse de comparaison prévue. Même dans le calcul du nombre de sujets, à aucun moment, ils n'ont mis en avant le fait de comparer ces deux bras. Pour moi, clairement, dès le départ, il n'y avait pas de volonté de comparer les deux traitements. Il n'y a pas la puissance nécessaire pour savoir si l'un fait mieux que l'autre.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Je trouve cela dommage. Je ne sais pas ce qu'en pense Monsieur Pourmir ?

M. le D^r POURMIR.- Je pense que c'est une très bonne remarque. Il me semble, à la lecture du protocole, que cela faisait partie des critères de jugement secondaires initiaux qui n'ont pas été retenus ensuite. On est toujours partagés par le problème d'inflation du risque alpha avec la multiplication des tests, y compris entre les deux bras expérimentaux. On a un nombre limité de comparaisons que l'on peut faire. C'est vrai qu'un essai en trois bras permettrait, avec une stratégie différente d'allocation du risque alpha prévue dès le départ, d'avoir une stratégie de désescalade. Je le propose avec d'autres oncologues, c'est loin d'être établi, de faire des essais multi-bras où on a deux bras d'intensité différente. Vous avez une intensité

intermédiaire du durvalumab seul et une intensité supérieure avec du (inaudible son 18, 00'17'26) et éventuellement de la toxicité supplémentaire. À partir du moment où on a un premier bras, peut-être le bras de l'intensité supérieure qui revient avec une supériorité, se laisser un temps de follow-up additionnel avec une puissance prévue *a priori* pour ensuite faire la comparaison avec le bras d'intensité inférieure et voir s'il y avait une valeur ajoutée à avoir plus de médicaments ou si les deux sont supérieurs. On s'est donné les chances de voir si l'un était encore mieux. Si ce n'est pas le cas, on retient la solution avec le moins de médicaments et une supériorité au contrôle. C'est quelque chose qui est faisable, mais qui malheureusement n'a pas été prévu d'emblée.

Si on regarde le document de l'EMA pour le dossier d'AMM, une comparaison exploratoire est faite directement entre les deux bras investigationnels qui montrent un hazard ratio légèrement en faveur du bras avec la combinaison durvalumab tremelimumab qui est loin d'être significatif. Ce que j'en retiens, c'est qu'il n'y a pas une valeur ajoutée claire qui se dégage de cet essai, de rajouter l'anti-CTLA-4 en plus. Après, cela ne veut pas dire qu'on ne la découvrirait pas avec du follow-up additionnel du développement de ces combinaisons. On le voit dans d'autres cancers. Les réactions immunitaires antitumorales qu'on déclenche avec cette double immunothérapie sont peut-être plus durables, donc cela va peut-être générer plus de patients, même s'ils sont minoritaires, qui vont rester en réponse indéfiniment, peut-être même certains guérir, voire quand on arrête le traitement. Cet écart pour l'instant n'est pas franchement creusé entre les bras investigationnels, donc on ne peut rien en dire et on peut encore moins dire si cela vaut le coup par rapport à une immunochimiothérapie qui, par comparaison externe avec pembrolizumab, fait mieux.

M. le P^r CLANET, Vice-Président. - Merci Julien Péron, Clémence Basse, puis Hugues Blondon.

M. le D^r PÉRON, membre de la CT. - Merci. J'avais deux questions. La première concernant la concomitance des développements avec le KEYTRUDA. J'avoue que j'ai beaucoup de mal à la trouver acceptable. J'ai compris que la première AMM du KEYTRUDA était en septembre 2018, mais j'imagine qu'il y a eu des communiqués de presse avant. Ma question pour Clara ou pour le Docteur Pourmir, considérez-vous comme acceptable que cette étude n'ait pas été amendée, au moins dans son plan d'analyse, à la lumière de l'information KEYTRUDA ? On est en 2023 bien entendu. Je trouve étonnant la présentation de ce plan d'analyse.

Ma deuxième question concerne l'association ipilimumab/nivolumab plus deux cures de chimiothérapie, est-elle utilisée puisqu'elle a été évaluée il n'y a pas si longtemps que cela ? C'est le même type de stratégie. A-t-elle trouvé sa place dans l'arsenal thérapeutique actuel ou non ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président. - Monsieur Pourmir.

M. le D^r POURMIR. - Pour la première question. Je ne blâmerai pas ASTRAZENECA pour le choix de ce comparateur. Si je blâme ASTRAZENECA, c'est l'ensemble de l'industrie pharmaceutique que je blâme. C'est le modèle qui n'est pas bon. Je pense que ce sont les agences du médicament, notamment l'EMA, qui a une force d'impact importante puisqu'elle conditionne l'accès à une bonne partie du marché européen qui devrait en amont dire : Vous avez passé

la phase II et votre concurrent, en l'occurrence MSD, a des résultats très prometteurs, l'essai va passer en phase III, donc ne commencez pas à recruter des patients et faire perdre du temps à tous les investigateurs, c'est un effort humain et matériel important, sans savoir si déjà on ne va pas changer de standard.

Sinon, formellement, les premiers rapports de l'association chimiothérapie + immunothérapie sont arrivés à un moment où les inclusions dans POSEIDON avaient commencé début 2018. L'essai était parti et le laboratoire n'était pas en mesure de savoir si, malgré ces résultats prometteurs, il allait avoir une AMM, un remboursement, un changement des pratiques, etc. Je comprends ce qui s'est passé, mais on est bien embêtés.

Ensuite, pour la mise en pratique de l'association chimiothérapie/ ipilimumab nivolumab, dans mon centre, cela ne se fait quasiment pas, je ne sais pas dans les autres centres. On a exactement le même raisonnement que celui qu'on a vis-à-vis durvalumab/tremelimumab, c'est qu'on a une chimiothérapie associée au pembrolizumab qui est un standard bien établi. On ne sait pas quel va être l'accord de l'ajout d'ipilimumab. C'est la roulette russe. Personnellement, c'est mon côté immuno-fondamental. Je pense qu'il y a un sous-groupe de patients qui bénéficie probablement de l'ajout de l'anti-CTLA-4 mais je ne suis pas du tout en mesure de dire lequel. En tant qu'oncologue clinicien, on n'a pas envie de prendre ce risque additionnel de toxicité grave pour un gain en efficacité vraiment hypothétique.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci. Clémence.

M^{me} le D^r BASSE, membre de la CT.- Tout a été quasiment dit. Merci pour les différentes interventions.

POSEIDON nous montre que l'ajout de l'immunothérapie, que ce soit une immunothérapie ou une double immunothérapie à la chimiothérapie fait mieux que la chimiothérapie seule en première ligne, comme cela avait déjà été montré avec les molécules concurrentes. C'est surtout cela que l'on peut retenir. Après, l'analyse de la comparaison indirecte ne permettait pas vraiment de conclure. J'ai retrouvé les chiffres. Le pembrolizumab en monothérapie ou associé à la chimiothérapie en première ligne, le taux de survie globale à deux ans, c'est 52 % avec le pembrolizumab seul ou 45 % avec le pembrolizumab plus la chimiothérapie en première ligne. Dans POSEIDON, on est à 32,9 %. Ce sont les chiffres. En pleine pratique clinique, on utilise la chimiothérapie plus pembrolizumab parce qu'on a confiance dans les résultats. On connaît les toxicités. Dans d'autres centres, en pratique, on n'utilise pas forcément deux cures de chimiothérapie plus la double immunothérapie, comme chez vous, parce qu'on ne veut pas prendre le risque de la double immunothérapie, sachant on n'est pas sûr du bénéfice.

Deuxième point, c'est vrai que dans POSEIDON, les patients étaient extrêmement fits, PS 0 ou 1. En pratique, les patients en première ligne dans le cancer métastatique pulmonaire ne sont pas tous 0 ou 1. Ils sont 1 ou 2. Là, on a une population très fit malgré tout avec un surplus de toxicité, même si c'est contrôlable. C'était juste un point que je voulais lever.

Dernière question, vous l'avez déjà abordé, Monsieur Pourmir. Peut-être qu'un sous-groupe

de patients bénéficie de cette double immunothérapie durvalumab/tremelimumab, mais est-ce que vous savez si dans l'étude POSEIDON ou dans les études ancillaires, est-ce qu'on cherche à savoir quel sous-groupe de patients. Avec les données que l'on a, on a l'impression que l'on a aujourd'hui une association immunochemiothérapie avec des taux de survie globale à deux ans qui sont meilleurs, même sans faire de comparaison un à un et avec une toxicité qui semble contrôlable, mais on n'a pas forcément envie de mettre cette double immunothérapie sauf si on sait chez qui. Est-ce que POSEIDON a cherché à le savoir ? Est-ce qu'il y a des essais en cours ? Est-ce que demain, on saura ? Est-ce qu'il faut juste faire le follow-up et revenir derrière ? Comment savoir ? Parce qu'on n'a pas très envie de donner cette double association.

M. le D^r POURMIR. - Je suis tout à fait d'accord. Le follow-up additionnel pourra différencier les deux bras investigationnels de POSEIDON, mais en aucun cas il ne permettra de répondre à la question essentielle de comment cela fait par rapport aux standards actuels.

D'autre part, les biomarqueurs de sélection des patients, il y avait aussi, dans les critères de jugement secondaire, des analyses secondaires prévues initialement, par exemple au sein des strates de marqueurs PDL1. Préalablement à la randomisation dans POSEIDON, les patients ont été stratifiés en PDL1 inférieur ou supérieur à 50 %. On a l'impression qu'au sein de chacune de ces strates, le hazard ratio va varier. Cela se retrouve dans d'autres immunothérapies et dans d'autres cancers. C'est quelque chose qui est global. Les patients qui ont un PDL1 élevé, on voit que l'immunothérapie par anti-PD1 ou anti-PDL1 fait très bien.

Par contre, ceux qui ont un PDL1 faible, c'est intéressant peut-être d'associer autre chose. Initialement, c'était la chimiothérapie et peut-être une immunothérapie supplémentaire. Ce sont des considérations identiques qui ont conduit récemment l'EMA à octroyer une AMM pour la combinaison immunothérapie OPDIVO et ipilimumab uniquement pour les patients qui avaient un PDL1 faible, l'anti-PD1 seul ne va pas les contrôler. Il a peut-être un intérêt parce que la production de la molécule PDL1 peut surgir *a priori*, même si on ne la voit pas initialement sur une biopsie prétraitement par exemple, peut-être qu'il faudra rajouter un blocage supplémentaire en immunothérapie.

Toujours est-il que ce que l'on voit dans POSEIDON, cette analyse secondaire n'a pas été faite et n'a pas été retenue parce qu'il peut y avoir des problèmes de multiplicité des tests. Même si on l'a fait, on ne voit pas non plus des rapports de risque qui changent drastiquement. Probablement que ce cut-off de 50 % qui avait été retenu pour stratifier les patients n'est pas le bon. Si par exemple on les avait stratifiés entre < 1 % et > 1 %, on aurait trouvé autre chose. Pour valider ce type de biomarqueur, il faut que ce soit fait prospectivement, soit une étude académique, soit une étude industrielle, peut-être qu'on l'aura plus tard. Il faudrait stratifier les patients *a priori* sur ce biomarqueur et on voit si au sein des deux strates, on donne la puissance nécessaire, si on a un médicament qui se démarque clairement sur l'autre.

M. le P^r CLANET, Vice-Président. - Merci. Hugues Blondon, une dernière question.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT. - Une question d'ordre statistique. Cette étude a un critère principal double et elle est négative sur l'un des deux critères principaux qui est la

survie globale dans le groupe immunochimiothérapie versus chimiothérapie. Je me demande pourquoi, naïvement, on ne considère pas la séquence hiérarchique et on prend en compte les critères secondaires.

M^{me} le D^r LOCHER, membre de la CT.- Parce que c'était comme cela qu'ils ont rédigé le plan de gestion du risque alpha. C'est un co-critère, le critère sur la survie sans progression et le critère sur la survie. Si jamais les deux étaient statistiquement significatifs, la réallocation du risque alpha de la première séquence hiérarchisée rebasculait sur la survie globale. Là, comme c'est négatif, il n'y a que le 1 % alloué à la survie sans progression qui a été réallouée à la survie sans progression qui comparait la bi-immunothérapie versus chimiothérapie. Comme c'est statistiquement non significatif, ce 1 % a été de nouveau réalloué pour comparer la survie globale. C'est un principe de recyclage du risque alpha et c'était rédigé de cette façon. Cela ne pose pas de problème.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup. Il n'y a plus de questions. On va vous remercier pour votre excellente expertise et nous allons délibérer autour de ce produit. Merci à vous, Monsieur Pourmir. Bonne fin de journée.

Des commentaires complémentaires ? Clémence ?

M^{me} le D^r BASSE, membre de la CT.- Je repensais à la discussion qu'on avait eu ce matin. Si on pense le SMR, l'intérêt thérapeutique, et l'ASMR, le progrès thérapeutique, oui, l'immunochimiothérapie dans POSEIDON fait mieux que la chimiothérapie. Il y a un progrès thérapeutique. Aujourd'hui, en 2023, où la référence est l'immunochimiothérapie avec d'autres molécules et où on a des résultats intéressants, POSEIDON montre un progrès en immunochimiothérapie versus chimiothérapie, mais est-ce qu'il y a un intérêt ? Je repense au SMR de Serge. Il propose un SMR modéré. C'est à discuter, mais pourquoi pas ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Clémence, il y a un troisième argument que l'on a discuté hier en bureau, c'est être équitable par rapport OPDIVO/YERVOY si le dossier est équivalent. Il a obtenu un SMR modéré et une ASMR IV, donc un intérêt limité et un petit progrès.

On vous propose le vote. Il n'y a pas de demande d'ISP, donc on vote SMR et ASMR. Le laboratoire demande un SMR important et une ASMR IV versus chimiothérapie. Nous proposons un SMR modéré et une ASMR IV comme OPDIVO/YERVOY.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 19 votants. Pour le SMR, il y avait 18 voix pour modéré, 1 voix pour important. Et pour le niveau d'ASMR, c'est une ASMR IV à 19 voix.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci. On vous propose de l'adopter sur table s'il n'y a pas de problème.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- C'est bon pour le SEM. Merci.