



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 novembre 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.

LIBTAYO 350 mg (CT-20399) - SANOFI-AVENTIS FRANCE - Examen - Extension d'indication

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On va passer à l'évaluation de LIBTAYO. Monsieur Pourmir, est-il présent ?

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Je viens me faire rentrer Monsieur Pourmir, et sur ce dossier, il n'y a pas de départ.

(Ivan Pourmir rejoint la séance)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour, Monsieur Pourmir. Nous allons évaluer LIBTAYO. Notre chef de projet va présenter le dossier, puis nous aurons votre expertise ainsi que celle de Sylvie Chevret.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez évaluer la demande d'inscription de LIBTAYO, qui est le cemiplimab, dans l'indication qui est indiquée ici. C'est en association à une chimiothérapie à base de platine pour le traitement de première ligne des patients qui ont un cancer bronchique non à petites cellules, avec du PD-L1 un supérieur ou égal à 1 %, et sans altération d'EGFR, ALK ou ROS1, et qui ont un cancer localement avancé sans être candidat à la radio-chimiothérapie, ou métastatiques. Les revendications du laboratoire pour ce dossier, c'est un SMR important, une ASMR V dans la stratégie incluant le pembrolizumab et pas de demande d'ISP.

Avant de passer la parole aux experts, je vais vous présenter et essayer de vous synthétiser, notamment ce qu'il comporte et les gros points de discussion. C'est un dossier qui repose sur une étude clinique qui est l'étude EMPOWER-Lung 3, dont je vais vous parler après, qui est en deux parties, une partie 1 et une partie 2, et également sur une méta-analyse en réseau. Pour cette méta-analyse, je vais un peu spoiler l'intervention de Sylvie Chevret, puisqu'il y a des limites méthodologiques majeures qui font qu'aucune conclusion ne peut en être tirée.

Je vais revenir à présent sur l'étude EMPOWER-Lung 3. Au commencement, le laboratoire a créé cette étude avec des inclusions qui ont débuté début 2018. C'est une étude de phase III randomisée avec trois bras parallèles. Le premier comporte de la chimiothérapie, le deuxième, le cemiplimab, qui est le LIBTAYO, plus de la chimiothérapie, et le troisième, la même chose, on rajoute en dessous l'ipilimumab. C'était une étude en ouvert uniquement chez les patients qui avaient un PD-L1 inférieur à 50 %.

Arrive ensuite l'amendement 4 de l'étude. Cet amendement va bouleverser complètement cette étude puisqu'il va introduire ce qui a été appelé la partie 2 de l'étude, mais qui est finalement une nouvelle étude. Vous pouvez voir que la population n'est pas la même. Cette fois, c'est tout PD-L1. Les bras, bien qu'ils soient presque similaires, ici, on a rajouté du placebo, on a chimiothérapie plus placebo. Par contre, le bras violet est identique.

Au final, on ne peut que se réjouir, dans ce dossier d'oncologie solide, d'avoir à disposition deux études randomisées. La première, qui est la partie 1 chez les populations PD-L1 inférieur

à 50 %, trois bras en ouvert, tel que je viens de vous les présenter. La deuxième, la partie 2, tout PD-L1 en double aveugle, une randomisation déséquilibrée, et les deux bras tels qu'ils sont présentés.

Le libellé de l'AMM, c'est le cemiplimab en association à la chimiothérapie. Nous avons peu de données pour la partie 1, puisqu'elle a été peu utilisée dans l'état, et le laboratoire ne nous a pas transmis de CSR, mais simplement quelques tableaux et quelques informations dans l'ANIT 1.47.08 enregistrement 4. On sait que 323 patients ont été randomisés, ils sont présentés ici. La répartition entre les groupes.

Une analyse dite administrative a été faite juste sur la survie sans progression et le taux de réponse, qui a été rajoutée suite à l'amendement quatre pour clôturer un quelque sorte l'étude. Il faut les prendre avec précaution puisque ce sont des analyses par l'investigateur dans une étude en ouvert. Je présente ici le *hazard ratio* de la survie sans progression. Vous voyez qu'il comprend la valeur 1. Dessous, on a les intervalles de confiance. On a juste les valeurs brutes, on n'a pas d'intervalle de confiance. Nous n'allons pas pouvoir en faire grand-chose.

Nous avons par contre à disposition l'analyse finale de survie globale, sur cette étude, avec un suivi médian de 35 mois. Vous voyez qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le bras cemiplimab chimiothérapie et le bras chimiothérapie seule dans cette partie 1.

Je vais vous faire aussi un petit rappel de l'AMM et du périmètre des études, selon le niveau de PD-L1. L'AMM, c'est PD-L1 supérieur ou égal à 1 %. La partie 1 que je viens de vous détailler, c'est PD-L1 strictement inférieur à 50 %. Je vous ai mis ici entre parenthèses, 51 %. Cela veut dire que dans toute cette étude il y a 51 % des patients qui correspondent à la population AMM. Je suis désolé, ce n'est pas à l'échelle, mais c'est parce que je suis à l'échelle PD-L1. Comme je viens de vous l'expliquer, cette étude est négative en termes de survie globale. Ce qui vous sera détaillé tout à l'heure par nos experts, c'est la partie 2, chez tous les PD-L1 qui se situent ici. C'est de cette étude, et notamment l'analyse en sous-groupe sur le PD-L1, strictement supérieur à 1 %, qui représente plus de 70 % des patients de cette étude que l'AMM a été octroyée par l'Agence européenne.

Il y a un point important aussi qui va être à votre considération pour évaluer cette partie 2, c'est le comparateur. Avant 2017, le traitement historique de cette pathologie, c'était la chimiothérapie. Début 2017 arrive le pembrolizumab en monothérapie, uniquement chez les patients qui ont un PD-L1 supérieur ou égal à 50 % avec, ici, la date d'AMM et l'évaluation de la CT, une supériorité en survie globale, une ASMR III.

Arrive ensuite fin 2018, l'association pembrolizumab plus chimiothérapie, cette fois uniquement chez les patients avec une histologie non épidermoïde, tout PD-L1. Là encore résultat en survie globale, une ASMR III. Suit un peu plus tard son jumeau pour les cancers épidermoïdes, puis d'autres possibilités, mais avec cette fois seulement une ASMR de niveau IV.

La partie 1 que je viens de vous décrire, les inclusions commencent ici. A l'époque, il y avait déjà du pembrolizumab avec une supériorité versus chimiothérapie, mais uniquement PD-L1

supérieur ou égal à 50 %. Or, comme nos inclusions sont inférieures à 50 %, il ne restait plus que la chimiothérapie. Par contre, la grosse question qui va vous être posée pour cette partie 2, c'est le début des inclusions, en mai 2019, alors qu'il existait le pembrolizumab en monothérapie pour les PD-L1 ici, celui-ci pour les non épidermoïdes et celui-là potentiellement pour les épidermoïdes.

Sachant que je vous ai mis ici un extrait de l'EPAR 1.50.49 enregistrement 4 en octobre 2018. Je reviens juste un peu en arrière. On se situe à peu près ici, bien avant le début de l'étude. Le CHMP, l'Agence européenne a transmis au laboratoire l'information suivante et considère que pembrolizumab plus chimiothérapie serait un comparateur plus approprié que placebo plus chimiothérapie.

La réponse du laboratoire, *M1H Market autorisation de polder 1.51.15 enregistrement 4*, c'est le laboratoire, c'est : je vais continuer à faire l'étude puisqu'en fait, je ne vais la lancer que dans des pays qui n'ont pas à disposition ou pas encore remboursé l'immunothérapie. C'est ce qui a été fait, puisque vous voyez les pays d'inclusion sont trois premiers pays mentionnés ici, c'est à peu près 75 % des patients. Comme c'est mis dans le document préparatoire, aucun patient n'a été inclus en France.

C'était pour essayer de vous situer un peu le périmètre à la fois de PD-L1 de ces deux études, vous montrer très rapidement les résultats de la partie 1 qui sont très limités, que l'on a reçus en partie hier. Avant de passer la parole à nos experts pour toute cette discussion que vous aurez sans doute sur le comparateur.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Monsieur Pourmir, je vous donne la parole.

M. POURMIR. - Bonjour à tous et merci de m'avoir sollicité pour ce dossier. Je n'ai pas de lien d'intérêt qui rentre en conflit avec cette brève évaluation.

Le cancer bronchique, on ne va pas s'étendre à nouveau trop dessus, mais le sous-type considéré par la demande AMM, c'est le sous-type histologique le plus fréquent, avec une sélection en plus sur le marqueur PD-L1. C'est un vrai problème de santé publique parce que c'est la première cause de mortalité par cancer dans les pays occidentaux. C'est une maladie très grave au stade métastatique, avec une survie de quelques mois quand on ne traite pas.

Je vous remets juste dans le contexte historique, comme l'a fait aussi le chef de projet, mais parce qu'il y a quelque chose à bien saisir pour aussi comprendre les implications de l'étude présentée par Sanofi. D'abord, jusqu'à il y a quelques années, la fin des années 2010, les patients qui étaient diagnostiqués avec un cancer du poumon métastatique étaient sur de la chimiothérapie simple, deux chimiothérapies combinées comprenant du platine. Ensuite, fin 2015, on a eu quelque chose d'important, l'arrivée de l'immunothérapie dans le poumon. C'était d'abord le nivolumab, un anti-PD1. Là, la séquence thérapeutique, c'était de traiter les patients avec la première ligne qui restait la même chimiothérapie ensuite, s'ils progressaient, d'introduire en deuxième ligne, l'immunothérapie. Là, on a montré qu'il y avait un fort bénéfice chez certains patients, pas tous, mais dans le cancer du poumon, à mettre (*coupure son inaudible 1.56.13 enregistrement 4*).

Ensuite, ce qu'il s'est agi de faire pour les laboratoires et pour les académiques, c'est de voir si c'était intéressant d'introduire l'immunothérapie plus tôt, ce que l'on appelle remonter les lignes en oncologie. La question à laquelle doivent répondre les essais dans ce cas, c'est : est-ce mieux d'avoir dès la première ligne l'anti-PD1, l'immunothérapie, ça pourrait être du cemiplimab par exemple, avec éventuellement de la chimiothérapie ? Ou est-ce mieux ce que vous voyez à droite ? (*coupure son inaudible 1.57.06 enregistrement 4*) C'est donc la question.

La question des essais n'est pas de dire si mettre un anti-pd1 avec éventuellement de la chimiothérapie, c'est mieux que de la chimiothérapie toute seule. J'insiste vraiment sur le point d'avant. La question, c'est la séquence. En tout cas, c'est la question dans notre pays, en France et dans la plupart des pays occidentaux qui ont accès à l'immunothérapie (*coupure son inaudible 1.57.40 enregistrement 4*) qui se font en France pour traiter ces patients. L'incertitude qu'on a à la première ligne, c'est qu'on ne sait pas (*coupure son inaudible 1.57.56 enregistrement 4*).

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Peut-être devriez-vous fermer votre caméra, parce que vous êtes souvent coupé.

M. POURMIR.- L'incertitude qui reste pour la première ligne, c'est pour ces patients qui ont le biomarqueur élevé, de savoir si c'est la peine de leur rajouter de la chimiothérapie ou pas. Un essai académique français est en cours, et va essayer d'y répondre.

Les comparateurs pertinents sont ceux-là, comme l'a rappelé le chef de projet, soit pour les patients du cancer du poumon en première ligne non à petites cellules, soit une association d'anti-PD1 avec de la chimiothérapie, soit un anti-PD1 en monothérapie, s'il y a en plus le critère de PD-L1 supérieur à 50 %, effectivement, ce n'est plus de la chimiothérapie pure.

Il y a un besoin médical, ceci dit, parce que malgré ces nouveaux traitements relativement nouveaux, il y a tout de même une majeure partie des patients qui a une espérance de vie limitée à un an environ.

L'étude sur laquelle se base l'AMM du cemiplimab, c'est le EMPOWER-Lung 3, partie 2. On va voir ces avantages et ces inconvénients. Pour la population étudiée, on a un inconvénient qui est fréquent, que les patients qui ont un état général altéré, performance (*coupure son inaudible 1.59.59 enregistrement 4*). Des patients pour lesquels on ne sait pas trop quoi faire, qui ont un cancer localement avancé, sans métastase à distance, mais qui n'est pas accessible à la prise en charge locale par radio-chimiothérapie combinée. C'est un petit plus.

Par contre, le choix du comparateur, comme cela a été très bien dit, c'est un comparateur qui correspond au standard d'il y a maintenant une dizaine d'années et pas ce qui se fait actuellement en France. Il a été prévu comme tel, alors même qu'effectivement le laboratoire savait qu'on était passé à autre chose.

Après, le critère de jugement principal, c'est la survie globale, ce qui est un critère de jugement pertinent en oncologie. Par contre, comme on va le voir, il est sujet à des biais, même si bien sûr, c'est un critère majeur pour nous. Il est sujet à des biais, notamment le (*coupure son inaudible 0.01.13 enregistrement 5*).

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On vous a encore perdu.

M. POURMIR.- J'en étais au critère de la pertinence du critère de jugement qui était dans cette étude la survie globale, qui est un critère de jugement dans l'absolu pertinent. C'est le critère qu'on va préférer, mais qu'il faut savoir qu'il est influencé aussi par ce que vivent les patients, une fois qu'ils ont reçu le traitement, qu'il soit standard ou expérimental dans le cadre de l'essai. C'est important de garder cela à l'esprit.

Pour ce qui est ensuite des résultats de cette étude pivot, la quantité d'effets observés pour ce qui est de la population d'AMM, puisque c'est pour cela que l'on demande un remboursement, les PD-L1 supérieurs à 1 %, c'est dans l'absolu quelque chose qui est intéressant. On va le mesurer plutôt par la survie globale à un an et à deux ans par exemple, plutôt que par la médiane de survie qui est moins pertinente dans le cadre de l'immunothérapie. C'est un type de traitement qui va peut-être augmenter la proportion de longs survivants sans forcément faire bouger la médiane parfois, alors même qu'il y a un bénéfice intéressant à prendre.

Là, on voit que dans le cadre de l'essai à douze mois, on avait 18 % de chance de survie en plus à un an, et quelque chose qui se maintenait à peu près pareil, environ 20 % de plus de chances d'être vivant à deux ans. Dans l'absolu, ce n'est pas négligeable.

Mais vraiment, ce qui pose question pour la validité de ces résultats, c'est ce qu'ont reçu les patients du groupe comparateur après avoir progressé sous la chimiothérapie qui leur était attribuée dans le cadre de l'essai. Parce que, bien sûr, s'ils ne reçoivent pas un traitement efficace de cette maladie mortelle et grave qu'est le cancer du poumon métastatique, cela va obérer leur probabilité de survie et nous allons avoir un différentiel avec le groupe expérimental de l'essai qui va être artificiellement élevé. Alors que s'ils avaient reçu ce qui se fait normalement, par exemple dans un pays comme la France, peut-être qu'ils auraient eu une survie supérieure et un différentiel qui apparaîtrait moindre.

Là, on voit que seulement 15 % des patients du bras contrôle de cet essai ont reçu un traitement, ce qui est vraiment très peu. Une des raisons pour lesquelles on n'aurait pas traité un patient après la première ligne de traitement, serait qu'il soit décédé, mais c'est tout de même assez peu probable que tant de patients soient décédés.

On voit qu'à cette même date, 80 % avaient expérimenté une progression de leurs cancers et justifiaient de recevoir un traitement. Je ne m'explique pas pourquoi si peu de patients ont été traités après leur progression dans le groupe contrôle. Bien sûr, cela va creuser la différence avec le groupe expérimental.

Il n'y avait pas de *cross over* qui était prévu, c'est-à-dire que les patients du groupe contrôle reçoivent ensuite le traitement expérimental, par exemple le cemiplimab, après leur première progression. Cela aurait donné le résultat en un schéma de traitement qui était celui qu'ils auraient reçu avant en France par une première ligne de chimiothérapie, ensuite du nivolumab, par exemple. À noter que le pembrolizumab de MSD compte dans son essai chimiothérapie plus pembrolizumab en première ligne. Là, il y avait un *cross over* prévu, donc il était prévu que les patients sous chimiothérapie seule du groupe contrôle reçoivent de façon

systématique le pembrolizumab, ensuite, en deuxième ligne. Là, c'est un contrôle plus pertinent.

Ensuite, s'il y a des longs survivants dans le groupe expérimental, c'est à revoir avec un suivi supplémentaire, peut-être qu'un plateau de survie va se former.

Pour la tolérance, nous n'avons pas d'analyse statistique appropriée des événements indésirables. C'est fréquent, de toute façon, ce n'est pas une particularité de Sanofi, malheureusement. Tous les industriels sont un peu à la traîne là-dessus d'utiliser des méthodes appropriées. Par exemple, on voit que même les experts de l'EMA interprètent les choses de façon sujette à caution. Ils relèvent qu'il y a plus de cytopénies, par exemple, dans le groupe des patients qui ont été traités par cemiplimab, mais ce n'est probablement pas une toxicité additionnelle du cemiplimab. Cela vient peut-être simplement du fait que ces patients ont survécu plus longtemps. Ils ont été aussi plus longtemps exposés à la chimiothérapie et cette toxicité habituelle de cytopénie par exemple.

Ensuite, une dernière chose qui pourrait être un signal pour le coup d'une toxicité additionnelle du cemiplimab, c'est que quand on regarde les patients qui ont un PD-L1 inférieur à 1 %, ce n'est pas ceux pour lesquels l'AMM est demandé. Par contre, ces patients qui ont un PD-L1 inférieur à 1 % ne sont pas ceux pour lesquels le remboursement est demandé. Mais c'est intéressant de regarder ce qui leur arrive. On voit qu'ils ont une PFS qui est tout de même un peu améliorée par le cemiplimab.

Par contre, il y a une discordance, l'OS est moins bien. Pour moi, bien sûr, il n'y a pas de conclusion définitive, mais cela peut être un signal de toxicité. Cela veut dire que l'on a été peut-être un peu plus actif sur le cancer, mais malgré tout, les gens ont tendance à plus décéder. Pour moi, c'est un signal à creuser pour voir s'il n'y a pas des causes de décès qu'on n'a pas attribuées à l'immunothérapie, mais qui pourraient l'être potentiellement. Ces patients, quand on leur a rajouté de l'immunothérapie par rapport aux patients sous chimiothérapie seule, et malgré une activité supplémentaire sur le cancer modeste qui est tout de même là, on a une tendance à plus décéder. C'est à creuser.

Là, c'est juste pour voir la différence de probabilité de survie à un an ou 24 mois. C'est ce que j'ai déjà dit.

En conclusion, c'est ce qu'a dit le chef de projet, il n'y a pas de comparaison directe à ce qui se fait en France actuellement, c'est-à-dire essentiellement pembrolizumab, plus chimiothérapie ou pembrolizumab en monothérapie pour un sous-ensemble de patients. On ne peut pas savoir. Les comparaisons indirectes aux autres essais, pour moi, sont inutiles dans ce contexte. Surtout que les patients du groupe contrôle ont été très peu traités, alors qu'on ne sait pas pour quelle raison. Mais probablement que ces patients, s'ils avaient été recrutés en France, cela aurait été complètement différent. Ils auraient été beaucoup plus traités, notamment avec du nivolumab.

Il est à craindre que la raison, même si le laboratoire n'est pas en mesure de l'expliquer, c'est que ces patients ont moins accès à l'immunothérapie, en Russie et en Géorgie par exemple, là où ils ont été recrutés le plus, voire même moins accès au traitement du cancer en général.

Parfois dans ces pays, être inclus dans un essai thérapeutique est une manière d'accéder au traitement du cancer, puisque c'est le laboratoire qui prend en charge financièrement. Une fois que l'on n'est plus traité, malheureusement, on accède plus au traitement que l'on aurait reçu dans un pays plus favorisé.

Ensuite, la place du médicament dans la stratégie actuelle. Ce que l'on peut dire, c'est qu'il y avait tout de même un peu plus de patients avec un *performance statut* de 1 qui avait tout de même une altération de l'état général. En réalité, probablement officiellement, ils sont un, mais peut-être que ce sont des patients qui en réalité avaient un PS à 2, qui ont été inclus, puisqu'on cherche toujours à inclure le maximum de patients, et parfois, on est un peu malhonnête sur leur PS réel.

Il y avait aussi ces patients localement avancés, non éligibles à la radiochimiothérapie, immunothérapie qu'on ne trouve pas dans les autres essais. Mais bon, c'est vraiment très peu de patients, donc difficile de savoir si vraiment il y a une valeur ajoutée chez ces patients. C'est éventuellement les seuls points positifs que je pourrais trouver.

Sinon, il y a ces limites majeures dont j'ai parlé. Bien sûr, le comparateur qui n'est pas celui qui est à l'heure actuelle, mais qui n'est même pas non plus celui que les patients auraient eu en France à partir de 2015, c'est-à-dire avoir de l'immunothérapie après échec de la première ligne de chimiothérapie.

Je vous remercie pour votre attention et j'écoûterai vos questions, et j'essaierai d'y répondre.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci, c'était très clair. Sylvie Chevet.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Bonjour, merci. Je voulais revenir rapidement sur l'essai par rapport aux remarques que vous venez de faire l'expert. La première chose, c'est qu'effectivement, je crois que le gros problème de cet essai sur un plan méthode et clinique, c'est le vrai comparateur, tout le monde a compris. L'effet est mesuré par rapport à un bras qui n'est pas le plus optimal pour les patients.

Ce que je voulais dire aussi, vous ne l'avez pas souligné, mais c'est une immunothérapie qui pourtant est associée à de la chimiothérapie. Ce qui m'a étonnée, c'est qu'il y ait un effet tout de même retardé de ce traitement, qui n'est pas tellement mis en avant dans l'essai, mais que l'on va retrouver dans les comparaisons indirectes qui sont faites justement par rapport à des comparateurs potentiellement pertinents, qui est présenté après dans les comparaisons indirectes.

Je voulais tout de même avoir votre avis sur le fait que comme c'est un bras qui est tout de même associé à la chimiothérapie, cela m'a étonné de voir que malgré cela, il fallait tout de même attendre environ quatre à six mois pour que les courbes de PFS ou d'OS se séparent.

Deuxième chose sur laquelle je voulais revenir, et je trouve que c'est dommage, surtout quand l'AMM est définie sur une sous-population d'un essai, quand bien même la randomisation a bien été stratifiée sur ce facteur, je trouve dommage qu'on n'ait pas de test d'interaction de la mesure de l'effet par rapport à ce facteur. On a des *forest plots* qui montrent une

hétérogénéité potentielle de l'effet, notamment en PFS plus qu'en survie, en fonction du niveau de PD-L1. Mais on n'a pas de test d'interaction pour tester le fait que ces hétérogénéités d'effets selon le niveau du facteur PD1 soient compatibles avec des fluctuations d'échantillonnage, avec une incertitude liée à des échantillons de taille différente, ou que cela constitue un vrai signal pour dire qu'il y a un effet différent selon le niveau du PD-L1.

La deuxième chose sur laquelle je voulais revenir par rapport à ce que vient de dire l'expert, c'est sur la tolérance. Je me permets de ne pas être tout à fait d'accord avec vous, parce que justement, j'ai constaté contrairement à d'habitude l'analyse de la tolérance a fait que rapporter des proportions de malades qui ont des événements indépendamment du suivi. On imagine bien que quand il y a un essai où les malades survivent davantage, prennent des traitements plus longtemps, mais on va avoir plus d'effets secondaires. Ils ont fait tout de même l'effort de donner des incidences en nombre de personnes/année, de cas pour 100 personnes/année, qui montrent bien que les proportions augmentées d'effets secondaires dans le bras expérimental sont atténuées, voire supprimées quand on prend en compte la durée d'exposition des individus au suivi.

Pour répondre à cette critique justement du bras de référence qui est mauvais, le laboratoire, comme il devient usuel, nous donne une méta-analyse en réseau pour comparer cette association LIBTAYO chimiothérapie à tout un tas de comparateurs associant des immunothérapies dont le pembrolizumab à la chimiothérapie, le nivolumab plus ipilimumab, etc.

Ce qui m'a étonnée, c'est qu'on dispose en plus de ce qu'ils appellent des scénarios différents. Il y a 13 analyses qui correspondent à des sous-groupes différents en fonction du niveau de PD-L1 ou de l'histologie. Cela fait qu'on n'a pas une méta-analyse en réseau, mais on en a 13. En plus, comme les critères de jugement conduisent parfois à des essais qui n'ont pas évalué, on va avoir des réseaux différents à chaque fois. Ils sont souvent portés par un nombre d'essais et un nombre de malades assez faible, ce qui va en limiter la portée.

Enfin, je voulais souligner le fait que ces méta-analyses en réseau font l'hypothèse que les malades auraient pu être inclus dans tous ces essais. On a peu d'informations pour nous asseoir dans cette hypothèse. C'est-à-dire effectivement les groupes étaient-ils échangeables ? Il m'a semblé constater une hétérogénéité, notamment des schémas d'étapes. Il y a des schémas de phase III. Il y en a qui autorisent des *cross over*, il y en a qui ne l'autorisent pas. Il y en a qui sont en double aveugle, il y en a qui ne le sont pas. Il y a des nombres inclus qui varient de 123 à 1 274, ce qui fait que la proportion de PD-L1 est prise en compte par les scénarios, mais toujours est-il que ces méta-analyses font l'hypothèse *ipso facto* que les malades auraient pu participer à n'importe lequel de ces essais. Je ne suis pas sûre que ce soit vérifié.

Dans tous les cas, quand bien même ces hypothèses seraient vérifiées, on ne trouve pas de bénéfice par rapport aux autres comparateurs, même si je vous rappelle que c'est une conclusion à prendre avec précaution, puisque l'absence de preuve n'est pas une preuve d'absence. Ce n'est pas moi qui l'ai dit la première. J'ai terminé.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci Sylvie. On a une question de Jean-Christophe, et je ne sais pas s'il y en a dans la salle.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci, sinon ça vous aurait manqué. Peut-on voir les *forest plots* des sous-groupes ? Si j'ai bien compris, Sylvie, parce que j'ai du mal à retrouver les documents dans tout ce que fournit l'industriel.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je les ai mis sur mon rapport les *forest plots*.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- *Lower survival* 0.17.54 enregistrement 5. Il est probable, et c'est là ma question, que c'est juste la fluctuation statistique, que c'est lié au hasard, mais il y aurait une différence d'effet selon le sexe, avec un médicament qui serait unique chez les femmes.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, je l'ai noté dans mon rapport. Là, en plus, on a l'impression que c'est qualitatif. Je ne savais pas si c'était un bon exemple du fait qu'à force de faire des analyses en sous-groupes, on trouve des différences qui n'ont pas de sens, ou si effectivement c'était un signal. J'avais suggéré au chef de projet que l'on demande au laboratoire un test d'interaction pour savoir si c'était compatible avec des fluctuations d'échantillonnage. Parce qu'il y a tout de même beaucoup moins de femmes que d'hommes. Après tout, peut-être que l'imprécision qu'on a autour de l'estimation suffit à ne pas pouvoir conclure de façon un peu définitive.

Ce qui m'a étonnée, c'est que sur la survie, l'effet sur les PD-L1 n'est pas un effet-dose, puisqu'on voit qu'entre 1 et 49 %, l'effet est même un peu plus majoré que sur ceux qui ont plus de 50 %. Tout cela pour dire que je trouve dommage vraiment que l'on n'insiste pas, à chaque fois que l'on voit des *forest plots* pour demander au laboratoire un test statistique. C'est qui nous permet après d'aller voir ce qui se passe dans sous-groupe. C'est ce que l'on apprend aux élèves. Un *forest plot* sans test d'interaction, vous ne pouvez pas regarder chaque effet parce que ce n'est pas fait pour cela.

Les *forest plots* c'est fait pour savoir si les différences d'effets que l'on voit dans chaque ligne de chaque sous-groupe, définies par une variable donnée, sont compatibles avec le fait qu'il y a un vrai signal disant que l'effet est modifié par ce facteur, ou au contraire, ce sont des fluctuations d'échantillonnage qui suffisent à l'expliquer. Contrairement à ce qu'on a vu tout à l'heure, il n'y a pas de test.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Je vous parie la voiture de votre choix que là, le test ne va être significatif parce qu'il n'y a pas de recouvrement d'intervalle de confiance. Y a-t-il une plausibilité scientifique ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, je t'arrête. On ne peut pas se baser sur les intervalles de confiance dans chaque groupe pour savoir si le test d'interaction sera significatif ou pas. C'est fréquent de se tromper comme ça, mais on a besoin de faire un test. C'est comme quand tu veux savoir si dans deux groupes, tu as deux pourcentages avec des intervalles de confiance. D'ailleurs, je vois que souvent, les laboratoires donnent des intervalles de confiance, de proportions, par exemple de répondeurs dans chaque groupe. Leur

confrontation ne nous permet pas de savoir si les taux de réponse diffèrent entre les groupes, puisque la variance de la différence, c'est plus compliqué que cela.

On a vraiment besoin d'un test et seul l'intervalle de confiance intéressant dans la comparaison de deux pourcentages, c'est l'intervalle de confiance de la différence entre les proportions et pas sur chaque proportion. De la même façon, le test d'interaction, tu en as besoin. Ce n'est pas sur la confrontation des intervalles de confiance, et je vois bien que vous avez tous l'habitude de faire ça, pour savoir si on va avoir, ou non, un test significatif. C'est un peu plus complexe que ça.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il faut qu'on avance. Cela rentrera dans la méthodologie.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Ma question, c'est sur la plausibilité. Quelqu'un pourrait me dire si c'est plausible ou pas, si quelqu'un a déjà décrit une variation d'effet de traitement selon le sexe ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a aussi un léger effet selon le tabagisme. Je me suis dit que c'était lié peut-être à ça aussi.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Deux questions encore. Je crois qu'il faut arrêter là, s'il vous plaît. Il y a Etienne Lengliné qui pose une question.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- J'ai eu ma réponse.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Et il y a Clémence Basse. On a déjà dix minutes de retard. On a des experts après, on ne va pas y arriver. Finisse.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci. C'est une question assez courte pour Monsieur Pourmir. En gros, la principale difficulté de ce dossier, c'est de ne pas disposer d'une comparaison versus le standard actuel de traitement. Si jamais ce traitement, contrairement à notre doctrine d'évaluation, devait être pris au remboursement, qu'est-ce qui vous conduirait éventuellement à l'utiliser plutôt que le standard de traitement actuel ? En gros, la question posée inversement, c'est : considérez-vous que ne pas disposer de ce traitement pourrait, dans certaines situations, constituer une perte de chance pour les malades ?

M. POURMIR.- Merci de votre question. Il n'y a rien en l'occurrence, qui m'encourage à employer le cemiplimab plus la chimiothérapie, même si bien sûr, l'absence de preuve n'est pas la preuve de l'absence. Par contre, peut-être qu'il va être autorisé et employé dans d'autres pays. Là ce sera peut-être intéressant de voir des études *post-marketing* qui ne sont pas des vrais essais cliniques peut-être, mais qui vont essayer d'émuler des essais cliniques avec des données de vie réelle qui pourront comparer les différentes options sur des grosses cohortes. Ce serait intéressant pour enfin savoir quand on est dans une indication comme ça, où on a cinq options différentes, s'il y a quelque chose qui se dégage. Mais là, à l'heure actuelle, en pratique, je ne suis pas encouragé pour utiliser ce médicament.

En particulier, ce qui me refroidit le plus, c'est que le groupe contrôle, non seulement n'ait pas reçu le standard actuel, mais n'ait pas reçu le standard à partir de 2015, ou même n'ait pas été traité au-delà de la première ligne. Ça, pour moi, ça obère vraiment la survie des

patients du groupe contrôle. Je n'ai aucune confiance dans la taille d'effet qui est montrée dans cet essai, même contre un standard non optimal.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci c'est très clair.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Les deux dernières questions seront celles de Clémence Basse et de Serge Kouan.

M^{me} le Dr BASSE, membre de la CT.- Je n'ai plus de questions. Je voulais demander à l'expert, en pratique, s'il utiliserait le cemiplimab ou pas. C'était la même question qu'Étienne donc je passe mon tour et on gagne du temps.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Ce n'est pas une question, c'est juste un commentaire. Le cemiplimab, c'est un *me-too*. Ils ont essayé de faire comme le pembrolizumab. Ils ont eu d'ailleurs une AMM dans les PD-L plus de 50 %. Après, ils se sont embarqués sur tout PD-L. Je passe sur le fait qu'ils ont essayé d'être un peu originaux en mettant une double immunothérapie, mais cela s'est révélé un cul-de-sac, d'où partie 1 terminée et partie 2.

Sinon, la différence par rapport au pembrolizumab, tout PD-L, c'est qu'alors que pembrolizumab associé à la chimiothérapie est efficace aussi bien dans les PD-L positifs que négatifs, ici, dans les PD-L négatifs, il y a une médiane de survie qui est moins bonne comparée au bras chimiothérapie. C'est la première remarque.

La deuxième remarque qui est absolument fondamentale, c'est que c'est un essai parachute. Ils sont arrivés dans des pays, ils ont filé leur médicament expérimental et après, ils sont partis sans assurer le suivi, ce qui me semble complètement non éthique, eu égard, en plus, du fait, qu'ils ne peuvent pas dire que c'est un développement concomitant. C'est un développement absolument après l'établissement des *standards of care*. Comme le disait l'expert, non seulement les patients n'ont pas eu le *standard of care*, mais il n'y en a que 15 % qui ont eu quelque chose.

C'est un médicament qui est probablement moins efficace que le comparateur, et qui a été développé de manière totalement non éthique.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci Serge. Je vais remercier Monsieur Pourmir de l'éclairage qu'il nous a donné sur ce dossier, et nous allons délibérer.

(M. Pourmir quitte la séance)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Serge, tu as fait le commentaire. Je ne sais pas si vous avez encore des questions ou commentaires, mais je pense qu'on a à peu près tout entendu. En ce qui nous concernait effectivement, sur les deux points particuliers qui ont été soulignés par l'expert, nous étions plutôt vers un SMR insuffisant.

Je vois des mains qui sont encore levées. Clémence.

M^{me} le Dr BASSE, membre de la CT.- Je réfléchis. Cet essai montre un bénéfice en survie globale, certes, dont un comparateur qui n'est plus le standard actuel de première ligne.

Qu'en faisons-nous ? C'est pour discuter. Du coup le SMR est-il insuffisant ou suffisant malgré tout ? Il y a tout de même une démonstration d'un bénéfice en survie globale, mais en pratique, on n'a pas très envie de l'utiliser parce qu'il n'a pas été fait versus le comparateur. Je ne sais pas, c'était pour échanger là-dessus.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- La doctrine est assez claire sur ce point. Si le fait de ne pas avoir utilisé un comparateur qui est cliniquement pertinent est justifié, notamment par le fait d'un développement concomitant ou justifié d'une autre façon, c'est acceptable dans la mesure où la comparaison se fait versus un comparateur qui n'est pas cliniquement pertinent et sans justification acceptable. Normalement, cela doit logiquement conduire à un SMR insuffisamment. C'est ce qui est marqué dans la doctrine d'évaluation.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Le deuxième point c'était celui de la transposabilité, puisqu'effectivement, on a vu que dans le bras comparateur, le traitement à la suite de l'essai n'avait pas été pertinent également. Il y a tout de même plusieurs aspects sur cette étude qui font que finalement, c'est assez difficile de considérer que le service médical rendu est suffisant, d'après notre doctrine bien entendu.

Nous allons voter si vous le voulez bien. SMR, ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 20 voix pour insuffisant et 1 voix pour faible. C'est un SMR insuffisant.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- L'adopte-t-on sur table ?

Un chef de projet pour la HAS.- Je crois que non. Quand c'est un SMR insuffisant, on laisse le temps de la rédaction.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Sinon, merci au chef de projet pour les diapositives qui étaient très claires, en particulier la chronologie.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci.

Index

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :

l'ANIT4
l'EPAR5

Lower survival1
M1H Market autorisation de polder.....3

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