



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 janvier 2024

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. Audition - Extension d'indication - LIBTAYO

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous passons à LIBTAYO.

(Mme Anne-Lise Vataire, Mme Sophie Rabanel et M. le Pr Nicolas Girard rejoignent la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour, Mesdames et Messieurs du laboratoire SANOFI. Êtes-vous tous présents ? Nous vous accueillons pour l'adoption de votre produit, LIBTAYO. Nous allons d'abord écouter notre chef de projet. Vous aurez ensuite quinze minutes de présentation, puis nous aurons dix minutes de discussions avant de délibérer une nouvelle fois.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Il s'agit de la demande d'audition pour LIBTAYO, qui est le cémiprimab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine. C'est dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules avec PD-L1 supérieur ou égal à 1 % et sans altération EGFR, ALK ou ROS1, et qui sont à un stade localement avancé sans être candidats à une radiochimiothérapie, ou à un stade métastatique.

Cette demande d'inscription repose sur une étude de phase 3 en deux parties, qui s'appelle l'étude EMPOWER-Lung3, et une méta-analyse en réseau. Concernant cette dernière méta-analyse en réseau, du fait des limites méthodologiques majeures, aucune conclusion formelle ne pouvait en être tirée, et elle ne permettait donc pas de documenter la place de l'association cémiprimab + chimiothérapie dans l'indication étudiée par rapport aux autres alternatives.

Concernant l'étude EMPOWER-Lung3, pour la partie 1 de l'étude, vous aviez considéré que l'objectif principal n'était pas atteint devant l'absence de différence mise en évidence en termes de survie globale. Pour la partie 2 de l'étude, l'association cémiprimab + bichimiothérapie a démontré sa supériorité en population ITT par rapport à l'association placebo + bichimiothérapie, en termes de survie globale et également en termes de survie sans progression et de taux de réponse.

Le périmètre de l'AMM a cependant été restreint par l'EMA au sous-groupe de patients qui ont un PD-L1 supérieur ou égal à 1 % sur la base d'une analyse en sous-groupes post hoc exploratoire, qui n'avait pas été ajustée pour la multiplicité des analyses.

Vous aviez considéré que les résultats de cette partie 2 étaient limités par les points suivants. Le groupe contrôle était considéré comme infrathérapeutique puisqu'au moment du début des inclusions, le pembrolizumab en monothérapie était le standard de traitement chez les patients ayant un PD-L1 supérieur ou égal à 50 %, avec une supériorité déjà démontrée par rapport à la bichimiothérapie en termes de survie globale.

Le pembrolizumab en association au pemetrexed et platine était le standard de traitement quel que soit le PD-L1 en cas de cancer non épidermoïde, là encore avec une supériorité en survie globale démontrée par rapport à la chimiothérapie, et puis le pembrolizumab en association au carboplatine-paclitaxel pour les cancers épidermoïdes avait obtenu son AMM en Europe en mars 2019.

Vous aviez également noté qu'en octobre 2018, l'industriel avait reçu une information de la part de l'EMA, à savoir que l'association pembrolizumab + chimiothérapie serait un comparateur plus approprié que placebo + chimiothérapie, l'industriel ayant choisi de maintenir son comparateur arguant que l'étude serait réalisée dans les pays où l'immunothérapie n'était pas disponible.

Vous aviez également noté que les analyses d'efficacité sur la population d'AMM étaient des analyses post hoc non ajustées pour la multiplicité, exposées donc à un risque d'inflation du risque alpha.

Vous aviez noté que les données de survie sans progression étaient à fort risque de biais du fait de l'existence de censures informatives.

Vous aviez noté une transposabilité incertaine des résultats compte tenu notamment de la faible proportion de patients qui avaient reçu un traitement de deuxième ligne et plus par immunothérapie, ce qui ne correspondait pas à la prise en charge actuelle.

Vous aviez noté le profil de tolérance marqué par un surcroît de toxicité en termes d'événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3, d'événements indésirables graves ou de toxicité immunologique, et l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des données de qualité de vie.

Au total, vous avez octroyé à LIBTAYO un SMR insuffisant et considéré qu'il n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Vous avez donc la parole pour un quart d'heure.

Mme VATAIRE.- Merci à tous. Bonjour à tous. Nous vous remercions pour la tenue de cette audition. Je suis Anne-Lise Vataire, directrice health economics and outcome research au sein de la direction accès au marché de SANOFI FRANCE. SANOFI est actuellement l'exploitant de LIBTAYO.

Je suis accompagnée de Sophie Rabanel, directrice accès au marché chez REGENERON qui deviendra l'exploitant de LIBTAYO après une transition prévue à la fois du mois de janvier. Nous sommes également accompagnés du Professeur Nicolas Girard, responsable du département d'oncologie thoracique de l'Institut Curie. Je cède la parole à Madame Rabanel.

Mme RABANEL.- Merci, Anne-Lise. Bonjour à toutes et à tous. Je vous remercie de nous recevoir aujourd'hui. Je suis Sophie Rabanel. Nous avons sollicité cette audition à la suite de l'évaluation préliminaire du 22 novembre concernant cette nouvelle extension d'indication de LIBTAYO en association avec une bichimiothérapie.

Nous souhaiterions revenir aujourd'hui sur les éléments suivants, et tout d'abord sur le calendrier du développement clinique et le choix du comparateur de l'étude qui en résulte, sur le bénéfice clinique apporté par cette association, et enfin la valeur à disposer d'une alternative thérapeutique pour ces patients. Dans le cadre de cette audition et conformément à nos revendications initiales, nous sollicitons aujourd'hui un SMR important et une ASMR V dans le périmètre de cette indication. Je vais donner la parole au Professeur Girard pour la suite de la présentation.

M. le Pr GIRARD.- Merci. Bonjour Mesdames, bonjour Messieurs. Je suis Nicolas Girard, le chef du département d'oncologie médicale à l'Institut Curie, responsable de la prise en charge des cancers thoraciques à Curie. Je suis pneumologue. Mon activité est essentiellement l'oncologie thoracique. Nous voyons plus de 600 nouveaux patients atteints de cancer bronchique avancé, avec plus de 150 patients dans des essais cliniques, ce qui explique les liens d'intérêt qui sont sur la diapositive. L'autre point est que je suis impliqué dans les recommandations de traitement, notamment en première ligne justement pour ces patients sans altération moléculaire et oncogénique, recommandations qui sont en cours de finalisation par l'Institut national du cancer et que nous aurons à disposition rapidement.

Nous parlons donc du cancer bronchique non à petites cellules, une maladie grave, première cause de décès par cancer chez l'homme, la seconde chez la femme. Nous sommes ici en situation de première ligne thérapeutique pour les patients avec une maladie avancée non éligibles à un traitement local ou une maladie métastatique.

Pour les patients qui ne présentent pas d'altération moléculaire, le standard repose sur l'immunothérapie seule ou associée à la chimiothérapie, avec une maladie dont le pronostic reste grave. Il était sombre avant la mise à disposition de l'immunothérapie, fin 2019 dans notre pays je le rappelle, avec une survie inférieure à 8 % pour les stades métastatiques, et malgré la mise à disposition de l'immunothérapie, nous restons sur un pronostic dans les cohortes récentes avec une survie à 5 ans autour de 20 %, ce qui est évidemment très faible. Il y a donc besoin de nouveaux traitements et d'alternatives.

Aujourd'hui, nous parlons de ces patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules toute histologie (épidermoïde et non épidermoïde), sans altération moléculaire, en première ligne thérapeutique quel que soit le taux d'expression de PD-L1.

Je ne m'étends pas sur la première partie de cet essai EMPOWER-Lung3 avec une combinaison avec l'anti-CTLA-4, l'ipilimumab. Ce sont des cohortes de patients avec un PD-L1 négatif. Nous ne sommes pas du tout dans la population de patients qui nous intéresse aujourd'hui. La partie 1 avait été mise en place au moment où l'on pensait que les doubles immunothérapies apportaient quelque chose.

La partie 2 est classique. C'est la partie sur laquelle repose l'AMM du médicament qui a été obtenue. On compare en randomisé et en double aveugle l'association cémiplimab-chimiothérapie à base de sels de platine à un placebo + chimiothérapie à base de sels de platine, toute histologie, tout PD-L1, avec comme critère de jugement principal la survie globale, et comme critères de jugement secondaires la survie sans progression et le taux de réponse objective, et avec une analyse principale à 16 mois de suivi médian et une analyse de suivi préspecifiée à 28 mois.

Une question que vous avez posée et que vous avez rappelée en préambule est celle du choix du bras comparateur dans cette étude, qui est donc la chimiothérapie seule. Vous voyez que la partie 2 de l'étude EMPOWER-Lung3 est décidée en janvier 2019, avec une première inclusion en mai 2019. Quand on se repositionne à janvier 2019, on avait une AMM pour le pembrolizumab + chimiothérapie pour les non-épidermoïdes obtenue quelques mois plus tôt sur la base de l'essai KEYNOTE-189. On avait des recommandations ESMO qui ont rapidement

intégré cette combinaison. On a un avis de commission de transparence pour les non-épidermoïdes en France en février 2019.

On n'avait pas encore d'AMM pour les épidermoïdes et on n'avait pas encore d'avis de CT pour les épidermoïdes, donc à cette époque, en début d'année 2019 et en mai 2019 au moment de la première inclusion, nous étions vraiment dans une situation où oui, il y avait des données pour les non-épidermoïdes, mais il n'y avait pas de données pour les épidermoïdes avec les combinaisons de chimiothérapie et de pembrolizumab.

Je rappelle aussi qu'en termes d'accès effectif — et c'est finalement ce qui compte pour le clinicien —, nous avons eu accès à l'association chimiothérapie + pembrolizumab pour les non-épidermoïdes à un prix qui permette la prescription en novembre 2019 et un an plus tard pour les épidermoïdes, donc il n'y avait pas d'accès à chimiothérapie + pembrolizumab au moment où la partie 2 débute et est conduite en majorité.

On aurait pu dire « on change tout le design, on repart sur une étude comparative à chimiothérapie + pembrolizumab, on change complètement le nombre de patients et on repart à zéro dans le design » dans la discussion avec les autorités. Je ne suis pas sûr que c'était très raisonnable et finalement, l'essai aurait commencé fin 2021, alors même que la partie 2 était quasiment déjà terminée.

Vraiment, je pense qu'en termes d'accès effectif à chimiothérapie + pembrolizumab au moment où la majeure partie de la partie 2 de cette étude était conduite, on n'avait pas d'accès à chimiothérapie + pembrolizumab. À ce moment-là, nous sommes vraiment dans une situation incertaine et fluctuante en termes d'accès réel à la combinaison, donc il était vraiment raisonnable de continuer l'étude avec le comparateur chimiothérapie.

Si nous revenons à la population de cette étude EMPOWER-Lung3, c'est une population tout à fait classique de patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules toute histologie. On avait 40 % d'épidermoïdes et 60 % de non-épidermoïdes. C'est tout à fait similaire à ce que l'on a en France dans les données de vie réelle. C'était une population de patients métastatiques en majorité, mais un groupe de patients qui n'était pas inclus dans les autres essais, celui des patients localement avancés sans possibilité de radiothérapie parce que la tumeur est trop volumineuse. C'est à peu près 30 % des patients dans les données de vie réelle en France de la base ESME. On est tout PD-L1, avec un tiers de PD-L1 négatifs et deux tiers de PD-L1 positifs dans cette population.

Sur la disposition suivante, ce sont les résultats de l'étude EMPOWER-Lung3, et c'est une phase 3 positive sur la survie globale, avec un bénéfice de l'association cémipimab + chimiothérapie dans l'analyse principale. On est avec un hazard ratio à 0,71. On a +8,9 mois de bénéfice sur la médiane, et ceci est confirmé sur l'analyse de suivi qui est réalisée après un suivi médian de 28 mois avec un hazard ratio à 0,65.

C'est donc vraiment une étude positive et vous le voyez, nous avons un bras comparateur à 13 mois de médiane, ce qui est un bras comparateur tout à fait performant. Finalement, 13 mois, c'est plus que dans les bras contrôle de toutes les autres études conduites avec la chimiothérapie seule en bras contrôle dans les études récentes de phase 3.

Si l'on regarde les chiffres de hazard ratio à la fois sur l'analyse principale et celle de suivi, on a vu la survie globale, vous avez les données de survie sans progression avec un hazard ratio à 0,56 et 0,55 sur le suivi, et un taux de réponse objective à 43 % dans la population ITT. L'AMM a été octroyée uniquement pour la population PD-L1 positive avec des résultats également homogènes sur la survie globale, avec un hazard ratio à 0,55, une survie sans progression et un taux de réponse à 48 %.

Voici les données de chimiothérapie + pembrolizumab. Le développement est complètement différent pour le pembrolizumab puisqu'on a deux études différentes en fonction du sous-type histologique. L'étude EMPOWER-Lung3, c'était toutes les histologies et tous les PD-L1. Ces études montrent le bénéfice de l'association chimiothérapie + pembrolizumab pour les non-épidermoïdes, avec un hazard ratio à 0,5 et pour les épidermoïdes avec un hazard ratio à 0,64 dans ces essais.

Finalement, la vision du clinicien, c'est de regarder les différentes options disponibles. Il ne s'agit absolument pas de comparer les études mais de prendre en compte le bénéfice que l'on a avec les associations de chimioimmunothérapie disponibles.

Vous le voyez, nous avons des hazard ratios très similaires dans EMPOWER-Lung3 par rapport à la 407, qui est l'étude avec le pembrolizumab dans les épidermoïdes, et par rapport à la 189 qui est l'étude dans les non-épidermoïdes. Nous avons la même chose en survie sans progression avec un hazard ratio à 0,55. C'est exactement la même chose dans les deux autres essais avec le pembrolizumab. Pour moi, nous sommes sur une amplitude de bénéfice qui est tout à fait similaire avec le cémiplimab par rapport au pembrolizumab dans ce contexte d'association à la chimiothérapie.

L'autre point, c'est la performance du bras contrôle. La performance du bras contrôle, c'est une médiane à 13 mois dans cette étude, donc je ne pense pas que l'on puisse dire que l'on a sous-traité les patients avec la chimiothérapie seule dans cette étude EMPOWER-Lung3. Ce que l'on ne sait pas, c'est quels ont été les traitements de deuxième ligne. Effectivement, on peut regretter la méthodologie de l'étude EMPOWER-Lung3, où il n'était pas obligatoire de collecter les traitements post-étude et notamment les traitements de deuxième ligne, mais avec une médiane du bras contrôle à 13 mois, il est fort probable que les patients aient reçu des traitements de deuxième ligne et aient reçu de l'immunothérapie.

Dans les études pembrolizumab, il y avait un cross-over obligatoire à la progression dans le bras contrôle. Les patients qui progressaient recevaient le pembrolizumab, donc il y avait bien un cross-over obligatoire vers l'immunothérapie de deuxième ligne, dont je rappelle d'ailleurs l'efficacité limitée. Vous vous rappelez la survie sans progression autour de 3 mois. Cela reste malgré tout limité mais malgré ce cross-over, on est à 11 mois dans les études pembrolizumab. Ici, on est à 13 mois, ce qui suggère très fortement que les patients ont eu une deuxième ligne et probablement une deuxième ligne avec de l'immunothérapie, et ce qui montre que l'on n'a pas sous-traité les patients dans le bras contrôle.

Sur le profil de tolérance, vous l'avez rappelé, ces données sont conformes à ce qu'on attend dans une association de chimiothérapie et d'immunothérapie. Il n'y avait pas de nouveau signal de tolérance avec l'association cémiplimab + chimiothérapie par rapport à ce que l'on connaît du profil de ces immunothérapies ciblant PD-1.

En conclusion, nous sommes dans une situation où, en tant qu'oncologue thoracique, cette association cémiplimab + chimiothérapie apporte une nouvelle option. On a besoin d'alternatives dans cette situation tout PD-L1, toute histologie. On est très clairement dans une situation où l'étude apporte aussi des données pour ces patients localement avancés non éligibles à la radiothérapie. C'est intéressant, cela représentait 15 % des patients dans cette étude.

Ici, finalement, nous avons des données positives avec ce bénéfice de 8,9 mois de médiane un hazard ratio à 0,71 sur la survie globale. C'est une phase 3 positive avec un comparateur qui est la chimiothérapie et qui, au moment où l'étude a été débutée, était le comparateur dans une situation tout PD-L1, toute histologie, en termes d'accès. On n'avait pas accès à d'autres options au moment où l'étude a été conduite.

On est très en confiance sur ce profil d'efficacité et sur la tolérance de l'association. On pense qu'il est important d'avoir des alternatives à l'association chimiothérapie + pembrolizumab et l'association chimiothérapie + cémiplimab représente une alternative tout à fait valable pour les cliniciens. Merci.

Mme RABANEL.- Pour conclure cette présentation et compte tenu des éléments présentés par le Professeur Girard, en particulier la valeur à disposer d'une nouvelle option alors que seul KEYTRUDA en association est disponible en France, et surtout la quantité d'effet démontrée par cette association LIBTAYO et bichimiothérapie, nous sollicitons aujourd'hui un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique incluant KEYTRUDA. Je vous remercie pour votre attention.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vous remercie. Merci également d'avoir tenu le temps de parole. Je donne la parole à Sylvie Chevret.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Bonjour. J'avais deux types de questions à vous poser. La première concerne les courbes de survie que vous nous avez montrées sur la diapositive 8. Vous insistez sur le fait qu'il y a une actualisation de 1 an entre les deux courbes. Ce qui m'étonne beaucoup, c'est qu'alors que dans votre protocole vous dites bien que tout décès survenu à la date du gel de base dans la population ITT était utilisé dans l'analyse de la survie globale, en fait il y a beaucoup de censures précoces dans la première année qui ne disparaissent pas alors que vous avez un suivi de 1 an supplémentaire entre les deux analyses.

C'est d'autant plus surprenant que si on regarde la courbe de PFS dans ces mêmes analyses, il n'y a pratiquement pas de censure précoce. Comment est-il possible que sur les courbes de survie il y ait davantage de censures que sur les courbes de PFS et qu'elles n'aient pas disparu alors que vous avez mis à jour les données avec 1 an de suivi supplémentaire pour les malades ? Qui sont ces malades qui ont disparu de l'analyse dans les 12 premiers mois et qui manifestement n'ont pas été retrouvés, avec une actualisation des données ?

M. le Pr GIRARD.- Vous avez posé la question de savoir pourquoi il y avait plus de censures sur les courbes d'OS que sur les courbes de PFS. C'est bien cela ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, déjà.

M. le Pr GIRARD.- Les patients peuvent toujours être en vie et avoir progressé. Dans ce cas, ils sont censurés sur la courbe d'OS, et finalement ils ne sont pas censurés sur la courbe de PFS, s'ils ont progressé, notamment de façon précoce.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vous parle des censures sur les 2 premiers mois. Sauf à penser que les gens qui sont censurés le sont parce qu'ils ont tous progressé dans les 2 premiers mois, cela ne me semble pas possible vu le nombre d'événements qu'il y a sur les 2 premiers mois sur la courbe de PFS. Sinon, vous êtes en train de nous dire que les malades qui ont progressé ont été censurés, et ce sont donc des censures de toute façon informatives. Le premier élément qui me gêne beaucoup dans l'estimation que vous faites du bénéfice du traitement, c'est que les méthodes que vous utilisez supposent que les censures sont administratives, et là vous venez de me dire que c'est lié à la progression, donc c'est informatif.

M. le Pr GIRARD.- Ce que je viens de vous dire, c'est qu'effectivement, s'il y a quelqu'un qui est censuré sur la courbe de survie globale et qui ne l'est pas sur la courbe de survie sans progression, c'est un patient qui a progressé de façon précoce et qui est toujours en vie au moment de l'analyse de survie. Effectivement, quand ce sont des censures précoces, avec un suivi plus prolongé on peut se poser la question de savoir pourquoi le patient est censuré alors qu'il y a eu plus de suivi.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Là, il n'a pas eu plus de suivi, sinon la censure aurait disparu. Votre explication ne convient pas, ou alors cela veut dire que le suivi s'est interrompu au moment de leur progression. C'est la seule explication possible. Cela manque vraiment dans le dossier d'avoir des explications claires sur ces censures parce que c'est une hypothèse importante dans la validité des résultats que vous présentez.

La deuxième remarque que je voulais faire, c'est que quelque part, je trouve qu'il y a ce que les Anglo-saxons appellent du reporting biais. Vous dites que les deux parties de l'étude sont complètement indépendantes. Les malades ne sont pas les mêmes, mais c'est quand même un même protocole. Auriez-vous eu la même présentation de ces résultats si la première étude avait elle-même été positive ? Je me permets de vous poser la question. Est-ce qu'il n'y a pas un biais de reporting à choisir les résultats que vous nous présentez alors que la première partie de l'étude ne montre pas de bénéfice du cémpimab ?

M. le Pr GIRARD. Je peux laisser le laboratoire répondre, mais on peut voir que le design de la partie 1 est complètement différent. La partie 1, c'est effectivement une double immunothérapie et ce sont des patients PD-L1 négatifs donc on est dans une situation complètement différente en termes de population et en termes de traitement.

On peut dire que c'est la même étude, mais en fait ce sont deux études en une. C'est ainsi que je vois les choses en tant que clinicien. Je ne sais pas à quel point la partie 1 sert la partie 2, mais en tout cas elle dit « ce n'est pas cela qu'il faut faire, il ne faut pas sélectionner que les patients négatifs et il ne faut pas faire de double immunothérapie ». En tout cas, à l'époque, au moment où la partie 1 a été décidée, il y avait beaucoup d'études avec les doubles immunothérapies. On s'est rapidement aperçu, et vous le savez pour avoir vu ce type de dossier, que finalement ce n'était probablement pas la direction qu'il fallait prendre dans une population tout PD-L1 et toute histologie, mais je peux laisser le laboratoire répondre sur la suite.

Mme RABANEL.- J'ajoute que ce sont deux parties indépendantes. Les résultats de la partie 1 sont intervenus après le début de la partie 2 donc il n'y a pas eu d'influence entre les résultats de la partie 1 et le début de la partie 2. Cela a été une décision indépendante de lancer cette deuxième partie. Le fait qu'elle soit sous un même nom, c'est plus pour une simplicité de mise en place avec de mêmes centres recruteurs, et on le voit avec l'introduction de la partie numéro 2, dans l'amendement il est mentionné que le recrutement serait stoppé sur la partie 1. C'est plus une simplicité de mise en place d'étude, mais qui n'enlève en rien l'indépendance entre ces deux parties.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Indépendamment de cela, quand on a deux études, on est quand même intéressé par le fait des résultats de chacune. Là, on joue sur les mots, mais c'est quand même une question qui est proche. Il y a quand même la moitié de vos malades qui ont des PD-L1 supérieurs à 1 % dans la partie 1, donc on est quand même confronté à deux études dont l'une est négative, et on ne peut pas non plus ne pas en tenir compte, me semble-t-il.

Mme RABANEL.- Je suis d'accord avec le fait que ces résultats ont été considérés comme informatifs pour avoir une vue holistique de cette étude. Maintenant, comme vous l'avez rappelé, la population d'étude était différente, avec près de la majorité des patients qui présentaient un niveau de PD-L1 inférieur à 1 %. Suite à la décision de l'EMA, l'autorisation de mise sur le marché s'est vue restreinte.

M. le Pr GIRARD.- Je vous rappelle enfin que pour les doubles immunothérapies + chimiothérapie, des dossiers que vous avez pu voir dans cette commission, l'intérêt d'ajouter l'ipilimumab n'était pas forcément évident dans une population globale de patients. Or, là, je trouve assez logique d'avoir choisi de partir uniquement sur chimiothérapie + cémipimab plutôt que de partir avec un triplet et une double immunothérapie. C'est mon avis personnel.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On ne parle pas de l'abandon de ce bras. On parle surtout de la comparaison de cette association à la chimiothérapie seule, ce qui pour nous apporte des informations par rapport à l'efficacité de l'association elle-même.

M. le Pr GIRARD.- L'association a été évaluée chez tout PD-L1, et c'est une population équilibrée avec 30 % de négatifs, 30 % d'intermédiaires et 30 % de positifs, comme dans les études avec le pembrolizumab et comme dans toutes les autres études de chimioimmunothérapie avec un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1.

Mme VANAIRE.- Je voulais juste préciser que pour la partie 1, l'ensemble des résultats qui étaient disponibles étaient en annexe et que nous avons aussi 50 % de patients qui étaient négatifs. C'est donc une étude qui n'était pas forcément désignée pour estimer l'effet du cémipimab chez les PD-L1 positifs.

M. le Pr GIRARD.- C'est finalement la population de l'AMM.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ça, c'est votre stratégie de développement.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Serge Kouzan ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais juste faire un ou deux commentaires. En fait, tout tourne autour de la question de savoir si le bras comparateur est un bras qui, au moment où il a été mis en place, est un bras éthique et équitable.

En fait, on ne peut pas prendre comme explication le fait qu'en 2019, la disponibilité du médicament en France était intermédiaire puisque c'était la période où il y avait la soumission aux autorités ainsi qu'aux commissions de type HTA comme la nôtre.

En fait, on sait très bien que l'information scientifique dans la communauté scientifique et a fortiori chez les industriels est connue un ou deux ans auparavant, puisqu'il y a la publication de résultats avec tambours et trompettes dans les congrès, puis la publication scientifique, puis la soumission aux autorités d'AMM, puis un délai de 6 mois à 1 an, etc.

Je pense que le fait de prendre en 2019 le prétexte que le médicament n'était pas disponible en France n'est pas admissible. Je pense que tout le monde savait en 2019 que le traitement de référence n'était plus la chimiothérapie. De ce fait, je pense que ce médicament a été développé, d'ailleurs en prenant des patients dans des pays où il n'avait pas le traitement de disponible, mais à ce moment-là se pose une question éthique de la part d'un industriel. C'est un genre de Paris-Dakar pharmaceutique où l'on débarque avec son médicament, ses endpoints qui la plupart du temps sont à court terme, et après on ne fait absolument pas attention au devenir des gens qui ont eu l'honneur de prêter leur vie pour le bénéfice à la fois de l'industriel et de la communauté. Personnellement je ne suis pas du tout d'accord avec les explications données.

M. le Pr GIRARD.- Je ne peux pas répondre pour l'industriel, mais je réponds pour la pratique. Non, en mai 2018, on présente la 189 sur des données intermédiaires. En septembre 2018, on présente la 407. Tout cela était très inattendu et extrêmement rapide (abstract en late-breaking, publication ultra rapide). Tout cela a surpris tout le monde. On ne peut pas dire qu'en 2018, on savait que pembrolizumab + chimiothérapie faisait mieux que la chimiothérapie. Non, ce n'est pas vrai. Les présentations en congrès ont eu lieu extrêmement rapidement et de façon tout à fait inattendue avec des late-breaking abstracts et des données qui ont été cleanées deux semaines avant la présentation. Non, on ne peut pas dire qu'on savait en 2018 que pembrolizumab + chimiothérapie faisait mieux que la chimiothérapie.

D'autre part la question est celle des avis. Là, on est toute histologie. Je rappelle que pour les épidermoïdes on n'avait pas du tout d'avis ESMO ni même d'AMM pour chimiothérapie + pembrolizumab. À Curie, nous avons pris des essais en 2018, en 2019, avec un bras contrôle de chimiothérapie, parce qu'à l'époque, on n'avait pas accès à l'immunothérapie, et c'est vrai dans la plupart des pays européens.

Dans cette période 2018-2020, on n'avait pas accès effectivement à la molécule. Oui, il y avait des données qui émergeaient, on n'avait pas d'AMM pour les épidermoïdes, ce n'est pas dans les recommandations ESMO. Non, on ne peut pas dire que c'était standard, ce n'était pas dans les recommandations ESMO pour les épidermoïdes. Non, chimiothérapie + pembrolizumab pour les épidermoïdes, ce n'était pas standard en 2019. Cela l'a été uniquement lors de la publication des recommandations ESMO en septembre 2020, donc un an et demi plus tard. Non, je ne suis pas d'accord avec cela.

En France, nous avons eu le remboursement en septembre 2019 pour les non-épidermoïdes et un an plus tard pour les épidermoïdes. Non, les patients n'avaient pas accès à chimiothérapie + pembrolizumab.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous prenons une dernière question de Clara Locher. Il nous reste trois minutes de discussion.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Je vais aller vite parce que cela rejoint un peu la problématique de Serge. Je rappelle aussi qu'un essai doit s'adapter aux données externes, compris en cours d'étude et que la question se posait. Quitte à parler de CHECKMATE, CHECKMATE est tout à fait adapté au fait que la double immunochimiothérapie n'était pas une bonne idée et a changé son bras contrôle. Si c'est possible de le faire pour le bras intervention, c'est possible de le faire pour le bras contrôle.

M. le Pr GIRARD.- De quel CHECKMATE parlez-vous ?

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- De CHECKMATE 816.

M. le Pr GIRARD.- Attention, dans la 816, il n'y avait pas de chimiothérapie + double immunothérapie. Il n'y avait que de la double immunothérapie et c'était un bras expérimental. C'est du néoadjuvant préopératoire.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Oui, qui a été modifié en cours d'étude sur la base de données externes.

M. le Pr GIRARD.- C'est-à-dire que le bras expérimental nivolumab + ipilimumab a été interrompu, mais le contrôle, c'était les trois cycles de chimiothérapie. Là, on est en néoadjuvant. Ce n'est pas du tout la même situation.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Ce n'est pas la même chose mais c'est pour dire que dans un essai, on peut s'adapter aux données externes.

M. le Pr GIRARD.- Tout à fait, mais cela ne conduisait pas à remettre en cause complètement le design et l'hypothèse statistique puisqu'habituellement, il n'y a pas de comparaison entre les deux bras expérimentaux, on se compare à un bras contrôle.

Là, remettre en cause le bras contrôle, c'était repartir probablement pour 18 mois de discussions et alors même que finalement, l'étude était déjà commencée et bien avancée. Je ne vais pas répondre à la place du laboratoire. Probablement que changer le bras contrôle, c'est changer toute l'hypothèse statistique, le nombre de malades et repartir pour une nouvelle étude. Je peux laisser le laboratoire répondre.

Mme RABANEL.- C'est ce que j'allais ajouter. C'est la différence entre effectuer un changement dans une étude et démarrer une nouvelle étude indépendante dont la mise en place est un processus long. Il n'aurait pas été possible facilement de le faire.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je pense qu'il faut s'arrêter là par équité pour l'ensemble des discussions que nous avons dans les auditions avec les laboratoires. Nous allons vous

remercier, puis nous allons rediscuter les arguments que vous nous avez proposés et délibérer.

(Mme Anne-Lise Vataire, Mme Sophie Rabanel et M. le Pr Nicolas Girard quittent la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je n'ai rien entendu qui puisse remettre en cause les discussions que nous avons eues en novembre. Il y a beaucoup d'essais en cancérologie, en particulier pulmonaire, que nous avons vus ces dernières années où on ajoute un bras, on supprime un bras en faisant un amendement au protocole, donc il y a une certaine souplesse et ce qui me choque, c'est qu'il n'y a pas eu de proposition par l'industriel d'offrir de l'immunothérapie en cas d'évolution dans le bras contrôle. Ça, c'était tout à fait possible.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je vais vous partager très rapidement quelques diapositives parce que beaucoup de choses ont été dites et certaines n'ont pas été clarifiées par rapport à ce que vous avez vu. Ici, ce sont les deux parties de l'étude dont on discute. Ces deux parties ont une part de la population qui entre dans l'AMM. Je vous rappelle que l'AMM, c'est le PD-L1 supérieur ou égal à 1 %. Il y a un peu des patients ici qui en font partie, un peu des patients ici qui en font partie.

Ce qui est intéressant et qui a été rappelé par Sylvie Cheyret, c'est que pour l'AMM, on évalue le cémiplimab + chimiothérapie, qui est présent à la fois dans la partie 1 et dans la partie 2, donc c'est quand même de l'information disponible et il est important de l'utiliser. C'est pourquoi la suggestion du laboratoire d'éliminer complètement la partie 1 de l'argumentaire peut être discutée.

Je vous rappelle le périmètre de l'AMM. Ce sont les PD-L1 strictement supérieurs à 1 %. Dans la partie 1, comme cela a été dit aussi, 51 % des patients ont un PD-L1 compris entre 1 % et 50 %, et dans la partie 2, il y a 70 % des patients qui ont un PD-L1 strictement supérieur à 1 %. C'est la diapositive du laboratoire, qui nous demande de ne pas du tout considérer la partie 1.

Je voulais simplement aussi vous rappeler quelque chose qui n'a pas du tout été développé par le laboratoire. Le laboratoire s'est concentré sur le pembrolizumab associé à la chimiothérapie en fonction de l'histologie, épidermoïde et non épidermoïde, mais je vous rappelle aussi qu'il était disponible, quelle que soit l'histologie, chez les patients qui ont un PD-L1 strictement supérieur à 50 %, le pembrolizumab seul en monothérapie qui, depuis 2017, avait démontré sa supériorité en survie globale versus la chimiothérapie.

Au moment de l'inclusion dans la partie 1 — et cela tombe bien, ce n'était que chez les patients inférieurs à 50 % — à ce moment-là, la chimiothérapie était le bon comparateur. Par contre, pour la partie 2, n'a absolument pas discuté ce pembrolizumab tout seul. Cela a été rappelé. Je vous rappelle l'argumentaire du laboratoire qui est dans l'EPAR face à l'EMA. C'était « parce qu'on va mener l'étude dans des pays qui n'ont pas l'immunothérapie à disposition », qui sont les pays qui sont ici.

Mon dernier point porte sur l'un des tableaux projetés lors de cette audition, qui concerne les limites méthodologiques de la méta-analyse, qui consiste à comparer le LIBTAYO au

pembrolizumab. C'est ce qu'ils ont fait notamment dans cette méta-analyse. Je vais vous rappeler des choses que je vous ai déjà dites, mais quand même, parce que là c'était assez flagrant. Les méta-analyses, ce n'est pas juste comparer des chiffres, c'est faire des modélisations statistiques plus ou moins compliquées. Ce qui est très important, c'est de vérifier les hypothèses sous-jacentes.

Vous connaissez ce parallèle. Quand on fait le théorème de Pythagore, ce qui est très important pour pouvoir utiliser cette formule, c'est de vérifier que le triangle est rectangle puisque comme dans les méta-analyses, on va partir de choses qu'on connaît — et ici ce sont les deux côtés — pour déduire le troisième, qu'on ne connaît pas et qu'on ne mesure pas directement.

On a le droit de faire cela si et seulement si le triangle est rectangle. Comme dans toute modélisation, on peut toujours donner à l'ordinateur des chiffres, il va nous sortir un résultat. Si je fais ce théorème dans mon triangle rectangle, tout va bien, ce sera juste, mais j'ai aussi le droit de faire ce calcul, cette application numérique, en disant « tiens je connais deux côtés de mon triangle, je fais le carré, j'additionne, je fais une racine carrée et voilà à quoi est égal mon dernier côté ».

Cela ne marche pas parce que l'hypothèse sous-jacente n'est pas vérifiée. C'est exactement la même chose ici. Finalement, c'est un peu ce qui a été fait dans la méta-analyse. Je vous sors l'application numérique et les chiffres et en fait, quand on va dans le rapport de cette méta-analyse, on voit qu'il y a des différences en termes de potentiels effets modificateurs de traitement (le sexe, l'ECOG, etc.). Comme c'est marqué ici, cela veut dire que l'hypothèse de base n'est pas respectée.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci de cette excellente présentation.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président. - Bravo.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je vais même plus loin que ce qui vient d'être dit sur le respect de l'hypothèse pour la méta-analyse. Je vous dis que cela importe aussi sur le respect de l'hypothèse sur la survie et le modèle de Cox qu'ils utilisent pour estimer la taille de l'effet. Cela repose sur le fait que les malades qui sont sortis de l'étude ont un risque de décès qui est exactement le même que ceux qui sont encore dans l'étude. S'ils sont sortis de l'étude parce qu'ils ont progressé, ils n'ont pas le même risque de décès que ceux qui sont restés dans l'étude parce qu'ils n'ont pas progressé.

C'est aussi valable. Je pense que dans nos rapports, nous ne sommes pas assez vigilants sur ce problème. Je rappelle qu'en décembre, nous avons vu exactement la même situation avec des courbes de PFS sans censures et des courbes de survie remplies de censures inexpliquées. Soit c'est une erreur d'analyse soit ce sont des censures purement informatives, et il est dommage que Clara ne fasse pas sa présentation aujourd'hui sur Kaplan-Meier, parce que c'est le sens du sujet et je trouve que nous devrions en tirer davantage de conclusions et nous en servir dans l'interprétation des résultats que l'on nous donne.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT. - J'ai une question à Sylvie pour que je comprenne très bien. S'il y a des censures précoces dans la courbe de survie, leur interprétation, c'est qu'ils

ont arrêté de suivre les patients à partir du moment où ils étaient progressifs même s'ils n'étaient pas décédés. C'est cela ? C'est ce qu'il a dit, mais ce n'est pas logique. Normalement, tu dois suivre les patients jusqu'au décès quelle que soit leur progression. Non ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- En plus, quand tu regardes vraiment la progression, je pense qu'il y a plus de censures sur la courbe de survie qu'il n'y a de marches d'escalier et donc de gens qui progressent. Je ne sais pas ce que sont ces censures. C'est ce que j'ai demandé. Il a dit que c'était des progressions, ce qui ne me semble pas satisfaisant. C'est presque pire, parce que là, on est sûr que ce sont des censures informatives. Je ne sais pas ce que c'est et ce n'est pas décrit. Je trouve qu'on n'est pas assez vigilant quand on reçoit des rapports. D'ailleurs, ce sont des données qui ont été publiées et personne n'a rien dit mais là, je trouve cela choquant parce qu'il y a la juxtaposition de deux études qui sont actualisées et s'il y a une actualisation, les censures devraient disparaître puisque les malades ont 1 an de suivi supplémentaire. Or, ce n'est pas le cas.

Ces malades qui sont sortis d'étude précocement, puisque c'est dans le premier mois de l'étude, n'ont pas de suivi actualisé. Nous n'avons pas la raison de ces sorties d'étude et comme l'a dit le chef de projet sur sa démonstration avec le triangle équilatéral, c'est la même chose dans le modèle de Cox. On fait l'hypothèse que ces censures sont indépendantes de leur risque de décès et honnêtement, ce n'est pas du tout assuré par ces données. On espère que le triangle est à peu près rectangle, mais voilà.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Julien, est-ce une question ou un commentaire ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- C'est un commentaire pour tenter de répondre à Hugues, et cela va dans le sens de Sylvie. Une possibilité pour expliquer ce phénomène, c'est que quand on organise des études où les patients doivent être adressés à certains gros centres parfois loin du domicile – et on peut imaginer que ce soit le cas quand on organise des études dans des pays moins développés –, les gens sont traités dans l'étude loin de leur réseau de soins habituel, ce qui fait qu'une fois qu'ils progressent, ils peuvent assez facilement être perdus de vue par le centre expérimentateur.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais en même temps, à l'ère des données médicoadministratives, la survie est vraiment la chose la plus simple à récupérer, il me semble.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Oui, en France.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il n'y a pas qu'en France. J'ai vu qu'aux États-Unis ils interromptaient même les pompes funèbres et les assureurs. Là, ce sont des pays d'Europe de l'Est, mais je trouve quand même étonnant de voir cela.

Ce que je voulais vous dire sur les critères composites si un jour nous faisons un topo là-dessus, c'est que mon interprétation, c'est que souvent ils interrompent le suivi après la survenue d'un événement, d'une progression, parce qu'ils considèrent qu'ils ont le critère évalué. Comme dans cet essai au départ la PFS était aussi un cocritère principal qui est devenu ensuite un critère secondaire, il y a eu pas mal d'amendements et même s'ils n'ont pas touché au bras contrôle, ils se sont bien amusés sur les critères de jugement notamment. C'était une

explication de me dire qu'ils avaient interrompu le suivi volontairement parce que la PFS était le critère principal, mais bon.

Il n'en demeure pas moins que sur la survie, il est recommandé de poursuivre le suivi pour tous les malades, bien sûr.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai encore une question. Cela s'adressera plutôt à Julien et à Serge. Est-ce que ce médicament pourrait vous manquer dans votre arsenal thérapeutique pour traiter concrètement vos patients au quotidien ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Je rappelle que j'avais posé exactement la même question que toi à l'expert externe lors de l'examen du dossier.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Les grands esprits se rencontrent.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Il avait répondu non.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- La réponse est non, bien sûr.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vous propose de voter. Vous ne serez pas étonné du fait que le Bureau, après en avoir réfléchi, avait considéré qu'il fallait maintenir l'avis initial. Nous votons entre le maintien et le non-maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. À l'unanimité, vous avez voté pour le maintien de l'avis.