



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 30 août 2023

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. IMFINZI - Audition — Extension d'indication/TREMELIMUMAB ASTRAZENECA
— Audition – Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons faire entrer le laboratoire.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de départ.

(Aymeric Tetafort, Matteo Giaj Levra et Christos Chouaid rejoignent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames d'ASTRAZENECA. Nous allons voir ensemble IMFINZI qui va être présenté par le chef de projet. Nous vous passerons ensuite la parole pour quinze minutes précises et il y aura ensuite dix minutes d'échanges avec la commission.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, nous recevons en audition le laboratoire ASTRAZENECA pour la demande d'extension d'indication de la spécialité IMFINZI, le durvalumab, solution à diluer pour perfusion, et pour la demande d'inscription de la spécialité TREMELIMUMAB, solution à diluer pour perfusion aussi, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

L'indication concernée est la suivante. L'association durvalumab + tréméliumab + 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 métastatique, en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK.

Pour rappel, la commission a octroyé lors de l'examen du dossier le 5 juillet 2023, un SMR modéré et une ASMR IV dans cette indication. Les précédentes conclusions de la CT avaient été notamment motivées par un rapport efficacité/effets indésirables jugé modeste compte tenu de l'impossibilité d'évaluer l'efficacité et la tolérance de cette bithérapie immunologique associée à une chimiothérapie par rapport à une monothérapie immunologique associée ou non à une chimiothérapie) et également du surcroît de toxicité par rapport à la chimiothérapie en termes d'événements indésirables graves, d'événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3, d'arrêts définitifs du traitement liés à un événement indésirable ou encore d'événements indésirables d'origine immunologique.

Pour son audition, le laboratoire fait de nouvelles revendications en termes de SMR. Je laisse à présent la parole au laboratoire.

M. TETAFORT.- Je vous remercie. Bonjour à toutes et à tous. Je suis Aymeric Tetafort, Directeur de l'accès au marché oncologie chez ASTRAZENECA France. Je suis accompagné du Docteur Matteo Giaj Levra, qui est Directeur médical oncothoracique chez ASTRAZENECA également et ancien praticien hospitalier du CHU de Grenoble. Nous sommes également accompagnés du Professeur Christos Chouaid que je laisserai se présenter dans quelques minutes.

Nous avons sollicité cette audition suite à l'évaluation préliminaire qui a été faite par la commission de transparence le 5 juillet dernier concernant cette nouvelle extension

d'indication d'IMFINZI, cette fois-ci en association à notre anti-CTLA4 dont la DCI est le trémélimumab en première ligne du cancer du poumon non à petites cellules et ce quel que soit le type histologique, à savoir épidermoïde ou non épidermoïde, et quel que soit le statut PD-L1. Vous verrez dans cette présentation que cela a son importance.

Lors de cette évaluation préliminaire, la commission a considéré que l'association IMFINZI + trémélimumab apportait un bénéfice incrémental par rapport au comparateur de l'étude, bénéfice incrémental matérialisé par l'octroi d'une amélioration de l'ASMR de niveau mineur ou ASMR IV. A contrario, comme cela a été rappelé par le chef de projet, la commission de transparence a considéré que le niveau de SMR était de nature inférieure à celui octroyé pour les comparateurs de l'étude, à savoir de niveau modéré.

En accord avec l'amélioration démontrée dans l'étude POSEIDON de cette association et considérée comme telle dans le niveau d'amélioration du SMR par rapport au comparateur de l'étude, ASTRAZENECA sollicite que le niveau de SMR soit relevé à un niveau important et ainsi être en ligne avec le SMR octroyé pour les autres comparateurs de l'étude.

Pour cela, nous reviendrons au cours de cette audition sur les éléments suivants :

- le besoin médical actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles et l'importance de disposer d'une alternative disponible à KEYTRUDA au sein des établissements hospitaliers ;
- la qualité de la démonstration au travers de l'étude de phase 3 de méthodologie robuste et différente à la fois en design, mais également sur d'autres paramètres par rapport à l'étude CHECKMATE 9LA qui était celle d'OPDIVO/YERVOY.

Enfin, nous rappellerons rapidement le bénéfice apporté par IMFINZI en association au trémélimumab à la fois en survie sans progression mais également en survie globale. Nous reviendrons brièvement sur le profil de tolérance.

Je laisse la parole au Professeur Christos Chouaid, qui va revenir sur ces différents éléments.

M. le Pr CHOUAID - Merci. Je m'appelle Christos Chouaid, je travaille au CHU de Créteil. Je suis pneumo-oncologue. Voilà mes conflits d'intérêts.

Très rapidement, je vais poser le contexte du cancer du poumon métastatique. Malheureusement, c'est la majorité des cancers du poumon. Comme vous le savez, cela représente 70 % des nouveaux cas de diagnostic. Les choses ont rapidement évolué en première ligne ces dernières années avec l'immunothérapie pour les patients qui ont plus de 45 % de PD-L1 et surtout une immunochimiothérapie de KEYTRUDA associée à la chimiothérapie, quel que soit le taux de PD-L1 et quelle que soit l'histologie.

C'est devenu, aujourd'hui, en tout cas en France, le standard pour ces patients-là. C'est un progrès indéniable, mais cela reste des résultats qui peuvent être considérés comme modestes avec une survie globale à 36 mois d'environ 20 %. On sait aujourd'hui, dans les études de vraie vie, que le délai médian avant une deuxième ligne de traitement est d'environ 9 à 10 mois.

Les besoins sont donc partiellement couverts et il y a vraiment la nécessité d'avoir d'autres options thérapeutiques et d'autres mécanismes, en particulier pour les patients qui ont un PD-L1 négatif ou inférieur à 1 %, et le groupe intermédiaire des patients qui ont un PD-L1 entre 1 % et 49 %, où très clairement, les besoins ne sont pas couverts.

L'étude POSEIDON s'inscrit dans ce contexte. C'est une étude que je considère, en tout cas cliniquement, comme étant très forte sur le plan méthodologique. C'est une étude de phase 3 multicentrique avec trois bras qui nous permettent de mieux appréhender la valeur de la double immunothérapie associée à la chimiothérapie.

Les critères de jugement sont les critères de jugement classiques, mais pertinents sur le plan de notre clinique : la survie globale et la survie sans progression, et bien sûr la tolérance. Le bras de comparaison est la chimiothérapie. C'était le bras standard au moment où l'étude a été débutée. On peut donc considérer que, sur le plan méthodologique, l'analyse ayant été faite comme cela était prévu sur le plan statistique, c'est une étude solide et qui a inclus un grand nombre de patients.

C'est une étude qui teste la double immunothérapie associée à la chimiothérapie mais qui est un peu différente, au moins sur deux points fondamentaux, par rapport à la 9LA. Le premier, c'est que les trois bras nous permettent de mieux évaluer la valeur de ces doubles immunothérapies par rapport à l'association d'une monoimmunothérapie et d'une chimiothérapie. Surtout, ce qui nous séduit sur le plan clinique, c'est qu'il n'y a que cinq cycles d'anti-CTLA4 qui sont prévus et donc un nombre limité de cycles d'anti-CTLA4, ce qui va limiter les effets secondaires, en particulier les effets secondaires immunomédiés.

Nous avons un recul qui est suffisant, avec des données à 4 ans qui montrent également un profil de tolérance tout à fait acceptable sur le plan clinique.

En termes de résultats, comme vous le savez, c'est une étude qui est positive. Elle est positive sur le critère principal, la survie globale. Elle est positive sur le plan statistique mais également sur le plan clinique, puisque cela a un impact clinique certain. L'étude est également positive sur la survie sans progression.

Surtout, ce qui est intéressant, c'est que le bénéfice obtenu dans le cadre de ces doubles immunothérapies associées à la chimiothérapie n'est pas entraîné par les patients qui ont un PD-L1 supérieur à 50 %, mais il est retrouvé quel que soit le taux d'expression du PD-L1, en particulier pour les patients qui ont un PD-L1 négatif, qui représentent un tiers des patients, mais également pour les patients qui ont un PD-L1 intermédiaire, entre 1 % et 49 %. Vraiment, on a l'impression que quel que soit le taux de PD-L1, il y a un bénéfice de ces doubles immunothérapies qui n'est pas entraîné par les patients qui ont un PD-L1 supérieur à 50 %. Ce bénéfice est également retrouvé quelle que soit l'histologie, ce qui est un deuxième intérêt de cette étude.

Ce bénéfice en termes d'efficacité, en termes de survie globale et de survie sans progression, se fait au prix d'une augmentation des effets secondaires. Il y a près d'un tiers des patients qui ont un effet immunomédié. 31 % ont un effet immunomédié, mais deux tiers de ces effets secondaires sont des grades 1-2. Des grades 3-4, lorsqu'on va dans le détail, ce sont des grades liés à l'immunothérapie d'organes que l'on sait gérer, la thyroïde, la colite. Avec l'expérience,

très clairement, on a une courbe d'apprentissage qui nous permet de gérer les effets secondaires immunomédiés de cette double immunothérapie.

Le suivi à 4 ans ne montre pas une toxicité supplémentaire.

Pour conclure, je redonnerai la parole au laboratoire AZ, à Monsieur Tetafort.

M. TETAFORT.- Comme cela a été présenté par le Professeur Chouaid, nous sommes dans un contexte clinique où il persiste un besoin de disposer d'alternatives thérapeutiques disponibles au niveau hospitalier, notamment chez l'ensemble des patients quel que soit le statut PD-L1 et le type histologique.

Pour rappel, aujourd'hui, seul KEYTRUDA est actuellement disponible pour l'ensemble de ces patients. Comme cela a été démontré dans l'étude POSEIDON, de méthodologie robuste, avec des paramètres différents de ceux de l'étude d'OPDIVO/YERVOY, l'étude CHECKMATE 9LA, il y a une amélioration du rapport efficacité/effets indésirables qui a été démontrée par rapport au comparateur de l'étude, qui s'est traduite par l'amélioration de l'ASMR qualifiée de mineure versus ces derniers.

Ainsi, le rapport efficacité/effets indésirables nous paraît important et par conséquent, un SMR important nous semble légitime et en accord avec le SMR important octroyé aux comparateurs de l'étude. Il nous semble en effet très rare voire inhabituel qu'une ASMR de niveau IV octroyée versus comparateur avec SMR important soit elle-même associée à un SMR non important. Par ailleurs, ce SMR important permettrait de garantir l'accès à la liste en sus et donc une disponibilité hospitalière qui permettrait aux praticiens de choisir en réunion de concertation pluridisciplinaire la meilleure alternative thérapeutique disponible en fonction du profil patient.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Je fais juste un commentaire sur l'association d'un SMR modéré et d'une ASMR IV. Ce n'est pas très fréquent, certes, mais cela arrive de manière assez régulière et cela ne peut pas être considéré comme un argument.

M. TETAFORT.- Je me permets juste un commentaire. On note en effet qu'il y a des situations de la sorte. Par contre, ce que nous n'avons pas constaté dans nos analyses, c'est une amélioration du service médical rendu de niveau mineur versus des comparateurs qui, eux, ont eu un SMR important. Là, dans le cas présent, tous nos comparateurs de l'étude ont eu un SMR important. C'est ce paramètre assez unique et inhabituel que nous avons constaté.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ai bien compris. Y a-t-il des questions ou des commentaires après cette présentation ?

A priori, non. Je pense que vous avez été complets et suffisamment informatifs pour qu'il n'y ait pas de discussion derrière de la part de la CT. Il nous reste à vous remercier et nous allons nous réunir de nouveau pour discuter et voter.

(Aymeric Tetafort, Matteo Giaj Levra et Christos Chouaid quittent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Vous n'avez vraiment pas de questions ou de commentaires ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Si. Le commentaire que j'avais, c'est que c'était un essai à trois bras et tout d'un coup ils n'en présentent que deux. Ce n'était même pas la comparaison principale qui était marquée dans le protocole et qui est même rapportée dans l'article qui a été publié, d'ailleurs.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tu aurais dû leur dire.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais je ne voulais pas que cela dure trop longtemps et nous le savions déjà. Ce n'est pas un élément nouveau.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous sommes d'accord. Clara ?

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- C'était Serge qui avait rapporté le dossier. Il n'est pas là, sauf erreur.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Si, je suis là.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Ils ont focalisé sur les éléments qui les intéressent parce qu'effectivement, ils n'ont pas parlé du troisième bras et ils n'ont pas du tout parlé du pembrolizumab. Non ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Si, ils en ont parlé un peu.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- D'accord.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- C'est un dossier qui est similaire à une autre association de CTLA4 et de PD-L1, qui est nivolumab/ipilimumab. À chaque fois, il y a un genre de rattrapage par le CTLA4 d'une activité très médiocre de l'inhibiteur de PD-L1 par rapport au pembrolizumab, qui fait aussi bien tout seul.

Lors de la CT qui a évalué ce dossier, en fait, un argument important a été de l'aligner sur l'autre association, et c'est aussi cohérent avec le fait que ces deux médicaments, qui ajoutent de la iatrogénie, ne font pas mieux voire font un peu moins bien — mais ce sont des comparaisons de juxtaposition — que la monoimmunothérapie. Personnellement, je ne vois pas ce que changeait l'évaluation qui a été faite il y a quelques semaines.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Serge, tu veux dire que l'association ipilimumab/nivolumab a eu elle-même un SMR modéré ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce ne sont pas des comparaisons statistiques, mais ce qui me frappe, c'est que la double association a des résultats meilleurs que la triple.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je n'ai pas compris.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Si tu regardes les taux de réponse, par exemple, dans le bras D + T, c'est mieux que D + T + CT. Le fait de mettre en avant la double association me

semblait aussi étrange. C'est leur choix de laboratoire bien sûr, mais ce n'est pas étayé par les données que nous avons.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Tout à fait. Les deux médicaments font un peu mieux que le durvalumab tout seul, qui, lui, est totalement médiocre. Par exemple, dans les PD-L inférieurs à 1 %, la courbe ne se différencie pas de celle de la chimiothérapie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Catherine ?

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- J'ai une question pour Serge. Est-ce que l'autre double association que nous avons évaluée avait une ASMR IV, ou était-ce un SMR modéré et une ASMR V ? C'est cela qui choque, en fait.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je ne m'en rappelle plus mais je pense que cela devait être une ASMR IV aussi. Je parle sous le contrôle du SEM.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'était la même, je pense.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'était la même évaluation, un SMR modéré et une ASMR IV.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Le Bureau proposait de maintenir la même évaluation. Je vous propose de voter.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Nous votons pour ou contre le maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 29 votants. Il y a 18 voix pour le maintien et 1 voix contre.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci.