



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 juin 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. TECENTRIQ – Extension d’indication

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Pour ce dossier, personne n’a à quitter la salle.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons faire entrer Étienne et Jean-Claude.

(L’expert entre en séance.)

Laurent, le retour ! Nous passons au dossier TECENTRIQ, et je cède la parole à [REDACTED] chef de projet, avant de la céder à Laurent.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Vous allez voir la demande d’inscription de la spécialité TECENTRIQ en solution à dilué pour perfusion des laboratoires Roche sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités et divers services publics dans l’extension d’indication suivante : TECENTRIQ en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d’un cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde et métastatique. Chez les patients atteints de ce même type de cancer présentant une mutation EGFR ou un réarrangement du gène ALK, TECENTRIQ, en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, est indiquée seulement après échec des thérapies ciblées appropriées.

La demande d’inscription de TECENTRIQ repose sur les données d’une étude de phase III, l’étude IMPOWER 150, qui sera présentée par la suite.

Nous vous avons présenté un schéma représentant les différentes stratégies thérapeutiques évaluées par la Commission et les différentes notes attribuées. Pour simplifier les choses, concernant le schéma, à gauche, vous avez les traitements indiqués en cas d’absence de mutation EGFR ou ALK retrouvée pour ce type de cancers. À droite, vous avez les traitements indiqués dans le cadre de mutations retrouvées.

Vous avez les trois lignes de traitement représentées : la première ligne en bleu, en haut du schéma, la seconde ligne affichée de couleur vert claire/grise et la troisième ligne en bas du schéma.

Je laisse la parole à notre expert, M. Mignot pour présenter le dossier.

Dans le cadre de cette demande d’inscription, le laboratoire sollicite un SMR important et une SMR III pour TECENTRIQ dans la stratégie thérapeutique.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci [REDACTED]. Laurent ?

M. Le D^r MIGNOT.- C’est un dossier que j’ai trouvé un peu compliqué. Le TECENTRIQ est un inhibiteur de PDL1, atézolizumab, à la différence du pembrolizumab, inhibiteur de PD1. Ce n’est pas tout à fait la même molécule et l’autre est le nivolumab.

Là, le TECENTRIQ, on lui a donné une AMM en deuxième ligne, en 2017, chez les patientes qui avaient rechuté après une première ligne de chimiothérapie ou qui avaient été traitées pour leur mutation, si elles avaient une mutation dans 15 à 20 % des cas.

Là, c'est une étude en première ligne. C'est déjà compliqué. Ils ont pris initialement toutes les patientes mutées ou non mutées, cancer du poumon non à petites cellules, non épidermoïde.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous venez d'expliquer qu'atézolizumab avait une AMM et a été évalué par la commission de transparence avec SMR important/ASMR IV versus docétaxel.

Aujourd'hui, vous l'évaluez une ligne plus haut (le carré orange) : atézolizumab + bevacizumab (AVASTIN) + paclitaxel + carboplatine. C'est l'étude IMPOWER que le Professeur Mignot s'apprêtait à détailler.

M. Le D^r MIGNOT.- Ils ont une AMM en deuxième ligne. Là nous parlons de première ligne. Dans cette première ligne, c'est des cancers du poumon non à petites cellules non épidermoïdes. Au début, c'est tous les patients mutés ou non, randomisés en trois bras, un bras de référence, chimiothérapie + platine + bevacizumab versus platine, bevacizumab et atézolizumab et une ligne classique platine, chimiothérapie avec atézolizumab sans AVASTIN. Il y a 400 patients. C'est une grosse étude.

C'est stratifié en fonction d'un certain nombre de données. En particulier, ils ont essayé de trouver des facteurs prédictifs et ils ont inventé une signature génomique qui complique beaucoup l'affaire, qui est à base de l'expression de signature de gènes T-effecteurs dans le tissu tumoral et l'expression moyenne de l'ARNm des trois gènes PDL1. C'est une signature assez complexe qui ne sert à rien dans la suite du dossier.

M^{me} le D^r DEGOS.- Elle est utilisable en pratique ?

M. Le D^r MIGNOT.- Non. Elle complique la chose.

Ils avaient prévu des études d'évaluation en fonction de ce qu'ils avaient traité. En cours de route, ils ont décidé de séparer les malades mutés des non mutés, car il commençait à apparaître dans la littérature des données disant que les inhibiteurs d'immunothérapie étaient moins actifs chez les malades mutés même traités initialement. Dans les co-critères d'évaluation, ils les ont enlevés. Nous n'avons pas les premiers co-critères. Ce n'est pas l'intention de traiter. Les critères principaux, c'est d'abord la survie sans progression dans la population white tagged qui exclut les malades mutés et dans les populations avec leur signature infernale. Si c'est significatif, ils allaient étudier la survie globale en intention de traiter. Déjà, la méthodologie m'a déjà paru très compliquée.

Bien sûr, ils ne viennent pas avec le résultat définitif de l'étude jusqu'à la survie en ITT. Ce sont des résultats préliminaires. Si nous prenons la population sans mutation, il y a une PFS très significative en faveur de l'association chimiothérapie, bevacizumab, qui est le standard, plus l'atézolizumab. Cela améliore la PFS (8,5 mois versus 7). Le taux de réponse est mieux : 66

versus 63. Et comme souvent avec l'immunothérapie, les durées de réponse sont mieux : 8 mois versus 5 mois. Tous les critères sont en faveur de l'association chimiothérapie-bevacizumab-atézolizumab dans ce sous-groupe qui n'a pas les mutations.

La survie n'est pas mature. Il y a, pour le moment, une tendance avec une première analyse avec la survie. Il y a une deuxième tendance avec un bénéfice en survie, 19 mois versus 14 mois, mais il faudra attendre la survie définitive.

Un tiers des patients sont inclus dans cette survie. Nous ne retrouvons pas de bénéfice en fonction du taux d'expression de PDL1 (score de -1 %, de 1 à 50, il n'y a rien). L'analyse en fonction de leur test exploratoire (leur test infernal) n'apporte rien.

Ils ont repris le sous-groupe des patients qui avaient des mutations. Là, ils retrouvent les mêmes résultats. C'est un petit sous-groupe. Les patients ne sont pas très nombreux. Il ne semble pas y avoir d'effet délétère d'associer l'atézolizumab à la chimiothérapie-bevacizumab après traitement anti-ALK ou anti-EGFR dans ce petit sous-groupe. En intention de traiter, nous n'avons rien. Nous avons une PFS significative, 8 mois versus 6 mois, mais nous n'avons pas de données de survie, puisqu'elles sont données... Il y a une tendance, 19 mois versus 14 mois de survie, mais c'est une tendance qui devra être confirmée.

Tout cela pour dire qu'ils ont essayé de faire des comparaisons indirectes dans la population qui ne présentait pas de mutation. Nous en parlerons plus tard.

La tolérance montre qu'il y a plus d'effets indésirables dans le bras atézolizumab par rapport au bras sans atézolizumab : plus de nausées, de fatigue, de diarrhée, une diminution de l'appétit, des neuropathies périphériques. Pour les grades III et IV, il y a une différence de 2 % en défaveur de l'association avec atézolizumab.

Les événements indésirables graves : il y a plus de toxicité de la chimiothérapie quand on ajoute l'immunothérapie, 6,9 % de neutropénie fébrile versus 4,3 %. Il y a plus d'arrêts de traitement 15 % dans le bras avec atézolizumab que dans le bras sans. Le fait d'ajouter l'atézolizumab, cela fait aussi plus d'arrêts du bevacizumab 24 % versus 18 %. Pour les décès liés au traitement, c'est à peu près pareil : 0,3 %, 2,8 % et 1 % dans le bras chimiothérapie. Il y a plus de décès en rajoutant l'immunothérapie que quand on ne fait pas d'immunothérapie.

Que conclure de cela ?

L'association carboplatine-TAXOL-AVASTIN est un traitement de référence dans le traitement des cancers du poumon non à petites cellules non épidermoïdes ? Oui, cela avait été démontré dans une étude. L'AMM a été donnée. C'est un bras de référence. Tout à fait.

Le protocole statistique : j'avais demandé qu'il soit revu ici parce qu'il est compliqué. On s'attendait à juger tout en ITT et nous avons des co-critères qui sont apparus. C'est le sous-groupe des malades sans mutation. Que faisons-nous des malades avec mutation ? On nous dit que c'est un peu pareil quand même. Il y a des données de la population avec la signature

génomique. C'est exploratoire et cela n'a rien donné. Nous n'avons pas les résultats définitifs de l'association en ITT, notamment la survie.

C'est intéressant de voir que chez les malades mutés, nous n'avons pas l'effet délétère que l'on craignait. Mais il y a d'autres études qui ont dit qu'il pouvait y avoir un effet délétère. Il y a également un bras chimiothérapie-atézolizumab et un bras chimiothérapie-bevacizumab. Il n'y a pas de différence significative, bien que leur mode d'action soit différent, complémentaire. Il n'y a pas beaucoup de surtoxicité significative de l'atézolizumab quand on utilise le bevacizumab et vice-versa.

En conclusion, ce dossier montre un bénéfice en PFS significatif de l'association de l'anti-PL1 à l'association chimiothérapie par TAXOL, platine et AVASTIN en première ligne de traitement des cancers bronchiques métastasés non à petites cellules non mutés et non épidermoïdes. Ce bénéfice est modeste. Il n'y a pas de facteur prédictif du statut PDL1 mais ceci n'est pas clairement explicité dans le dossier. Il n'y a pas de surtoxicité du bevacizumab et du TECENTRIQ quand ils sont associés.

Les données de survie ont une tendance en faveur de l'association. Moi, je trouve qu'elles ne sont pas véritablement matures. Les résultats sont du même ordre pour les patients avec mutation traités par des thérapies ciblées, mais c'est un petit sous-groupe.

Est-ce que l'association chimiothérapie, bevacizumab et TECENTRIQ est plus efficace que la séquence immunothérapie première, ce qui est possible puisque le pembrolizumab a l'AMM, puis chimiothérapie ou l'inverse ? Ou est-ce qu'on ferait la même chose en faisant chimiothérapie-bevacizumab puis TECENTRIQ en deuxième ligne, où ils ont l'AMM ? Le dossier ne le démontre pas. Seul le résultat final de la survie permettra de définir la place de l'association par rapport à la séquence chimiothérapie puis TECENTRIQ.

Puis nous avons quand même des AMM fortes données en fonction du statut PDL1 (première ligne, pembrolizumab, plus de 50 %, cela marche), puis dans les études ultérieures, on ne retrouve jamais aucune clarté en fonction de ce marqueur dit prédictif de plus en plus confus. D'une étude à l'autre, il sert ou pas, il sert quand il y a plus de 50 %... Cela complique beaucoup l'interprétation de ces données d'immunothérapie.

C'est un dossier globalement précoce. Nous avons déjà été échaudés une fois par atézolizumab avec une précocité qui ne s'est pas confirmée en urologie.

M. LE PRÉSIDENT.- Antoine, tu as participé à l'évaluation.

M. le D^r VANIER.- Effectivement, on m'a demandé de revoir le protocole, car en termes de tests statistiques, cela accumule un peu tout ce qu'il faut pour que ce soit confus a priori, même si au final, ma conclusion, c'est que je trouve le protocole correct. Il est vrai qu'il y a trois bras. Il y a un co-critère. Ils ont décidé d'allouer une partie du risque alpha d'abord sur la survie sans progression, puis sur la survie globale. En plus, sur la survie globale, il y a des analyses intermédiaires, donc cela rajoute énormément de hiérarchie. En fonction des résultats

précédents sur la survie sans progression, ils pouvaient réallouer ou pas le risque alpha. Tout cela était un peu complexe. Au final, cela me paraît quand même correctement développé.

Il y a, par contre, quelque chose qui n'était pas très clair sur lequel le laboratoire est revenu après. Initialement, ils avaient, dans le plan d'analyse statistique, mis des valeurs de risque alpha en supposant des tests unilatéraux. En fait, ils sont revenus plus tard sur une formulation bilatérale en corrigeant leur seuil de significativité a priori pour que ce soit bilatéral. Cela rajoute encore plus de confusion. Nous pourrions penser qu'il y a peut-être une arnaque derrière. Je pense que c'est correct. Je vais essayer d'expliquer pourquoi. En fait, il y a beaucoup de confusions sur ce que nous faisons d'habitude sur les formulations unilatérales et bilatérales et les gens font régulièrement des erreurs. Le cadre de base est bilatéral, c'est-à-dire que l'hypothèse nulle, c'est une absence de différence et l'hypothèse alternative, c'est une différence, quel que soit le sens. Nous avons une statistique de test symétrique. Du coup, nous déclarons le test significatif si on tombe d'un côté ou de l'autre. Ce qui fait que l'on a 2,5 % d'un côté et 2,5 % de l'autre côté, soit au total 5 %. Sauf que l'on pourrait se dire que l'on ne s'intéresse qu'à un seul des deux côtés et que nous formulons une hypothèse nulle qui est : ça va tomber dans le mauvais sens, par exemple une perte de survie, et on va formuler une hypothèse alternative qui est spécifiquement un gain de survie. On ne s'intéresse qu'à un sens. Le seul intérêt de formuler en unilatéral, c'est que, vu que l'on formule explicitement que pour s'intéresser à un seul côté, cela permet de diviser la p-value par deux quand on la calcule au moment de la statistique de test. Cela permet de gagner un peu. En fait, le seuil de significativité au-dessous duquel on déclare le test significatif en unilatéral est la moitié du bilatéral. On peut se permettre de déclarer à partir de 0,10.

Mais souvent, beaucoup de gens font la confusion et au lieu de diviser le petit p obtenu, ils divisent leur seuil initial par deux. Ils disent que le risque a priori est de 0,025. En faisant cela, ils « se plantent » et rendent le test deux fois plus difficile que prévu. Beaucoup de gens font cela régulièrement.

Ils le font. Initialement, ils avaient formulé leur test en unilatéral en déclarant que le petit p en dessous duquel il fallait passer était 0,025, et ils ont rendu leur test deux fois plus difficile. À mon avis, ils se sont rendu compte à un moment que c'était absurde. Notamment, je pense qu'à la seconde analyse intermédiaire sur la survie globale, cela passait si c'était formulé en bilatéral et cela ne passait pas avec leur formulation initiale. Mais leur formulation est une erreur, et ils ont rendu les choses deux fois plus dures. Effectivement, si nous corrigeons les seuils de significativité pour une formulation bilatérale habituelle, le seuil qu'ils annoncent est bon, corrigé, et leur test est statistiquement significatif à la deuxième analyse, et cela va. D'autant plus que nous pouvons tout à fait arguer du fait que quand nous formulons en bilatéral, c'est qu'en théorie, nous avons montré une différence, peu importe le sens, mais en pratique, quand nous montrons qu'un effet va dans un sens et qu'en plus, il est significatif, la probabilité pour qu'il soit en vrai dans l'autre sens est tellement microscopique que nous pouvons nous permettre, malgré une formulation bilatérale, de dire « j'ai montré dans un sens donné » et pas juste « j'ai montré la différence ».

En fait, les gens ne devraient pas faire l'unilatéral et cela réglerait beaucoup de problèmes. Nous aurions moins de confusion. Je pense qu'ils s'en sont rendu compte et ont reformulé normalement les choses en bilatéral. C'est effectivement les bons seuils de significativité et la bonne interprétation.

Au final, leur seconde analyse intermédiaire de survie globale, sur on la formule en bilatéral, est effectivement significative. Ils montrent bien, à la deuxième analyse intermédiaire, une amélioration de la survie globale de 19,2 mois dans le groupe atézolizumab + le produit + CABOMETYX versus 16,6 mois.

M. Le D^r MIGNOT.- C'est dans un sous-groupe et non pas en intention de traiter.

M. le D^r VANIER.- Effectivement. Ce n'est pas en intention de traiter.

Il y a aussi le fait qu'ils ont décidé d'exclure de l'analyse tous les patients mutés EGFR/ALK. Je ne pense pas qu'en soi, cela introduit un biais de faire cela, puisque l'étude ayant été randomisée, la mutation était répartie de façon aléatoire de tous les groupes. Du coup, l'exclure de tous les groupes revient à faire une analyse en sous-groupe. Mais cela veut dire que leur résultat est sur une population sursélectionnée, celle des patients non mutés. Du coup, il ne faut l'interpréter que sur cette population et ne plus extrapoler à tous les patients.

Au final, malgré tout le désordre possible, le résultat annoncé qu'à la seconde analyse intermédiaire, ils ont montré un gain de survie globale chez les patients non mutés est recevable.

Oui, ils ont mis un intervalle de confiance à 95 %. Je rejoins Michel, ils auraient dû présenter leur intervalle de confiance avec le risque alpha.

Mais en dehors de cela, cela ne change pas le fait que je considère leur conclusion recevable sur cela.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour ces explications et cette conclusion.

M. Le D^r MIGNOT. J'ajoute un point. L'AMM est donnée tout cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde, muté ou non muté, les mutés devant juste avoir eu un traitement de leur mutation préalablement. Ce n'est pas ce que le dossier présente. Au moment où nous en sommes nous n'avons pas les résultats en intention de traiter définitifs. Nous avons les résultats du sous-groupe des non-mutés. Ils ont enlevé les mutés et sur les mutés, on nous dit secondairement qu'ils ont le même bénéfice. À ce moment-là, il fallait les laisser dans l'analyse initiale et faire une analyse en sous-groupe, et nous avions la globalité si le sous-groupe était stratifié.

Là, c'est enlevé, et dans l'AMM, on l'a remis. Je ne sais pas si c'est normal.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela mérite d'être souligné.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je ne comprends plus les critères d'inclusion. Est-ce que ces tests de mutation sont arrivés quand les protocoles étaient commencés ?

M. Le D^r MIGNOT.- C'était le début.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'était fait des tests a priori. À quoi correspond le méli-mélo ?

M. Le D^r MIGNOT.- Le méli-mélo, c'est parce que des gens ont dit que faire de l'immunothérapie chez les malades mutés traités pour leur mutation, ce n'est peut-être pas si bon. Ils ont eu peur de pénaliser leur protocole.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tous ces marqueurs de PD1 et PDL1, on nous en parle, puis on nous dit que cela ne sert à rien. Est-ce qu'on continue à le faire ? Pourquoi cette signature génomique a été faite si personne ne s'en sert après ?

M. LE PRÉSIDENT.- C'est plus confondant, car on n'en tient pas compte.

M. le D^r KOUZAN.- Si je peux amener un élément de réponse à ta question, je pense que l'immunothérapie, c'est comme les antibiotiques : on ne peut pas penser que tel anticorps va se lier de la même manière sur le même récepteur qu'un autre anticorps. Il y a donc eu des associations qui ont été montrées pertinentes, par exemple le pembrolizumab qui a un clair effet différentiel dans les PDL1 supérieurs à 50%. Il y a eu des associations réelles. Mais maintenant, nous nous rendons compte que d'une part, il y a le taux initial, que ce taux peut changer après, que la radiothérapie peut modifier le taux. Pour répondre à ta question, nous sommes actuellement dans une phase où on considère qu'il va se passer peut-être des années avant de trouver les bons marqueurs et qu'en attendant, nous ne jetons pas le bébé avec l'eau du bain déjà acquis, mais que pour les nouveaux, c'est vrai...

M^{me} le D^r DEGOS.- La technique d'immuno-marquage n'est pas du tout standardisée. C'est depuis le début un facteur de confusion peut-être pas statistiquement mais intellectuellement.

M. Le P^r GUILLOT.- C'est très compliqué. Pour KEYTRUDA, on a clairement la démonstration que les répondeurs sont dans ceux qui expriment +50 % avec les limites que tu as rappelées.

Dans le dossier d'atézolizumab, nous ne savons rien du tout. À la limite, ils auraient pu se positionner volontairement dans le trou laissé par KEYTRUDA, c'est-à-dire se mettre chez les moins de 50 %, pour savoir si une autre immunothérapie peut être efficace. Sur le plan de la temporalité, était-ce faisable ? Je n'en sais rien. Cela fait un moment que nous avons vu KEYTRUDA en monothérapie.

M. Le D^r MIGNOT.- Chimiothérapie + KEYTRUDA, ils se sont également positionnés indépendamment. Ce qui est positionné à plus de 50 %, c'est KEYTRUDA en monothérapie.

M. Le P^r GUILLOT.- Ma question, c'est si atézolizumab aurait pu avoir un bras KEYTRUDA comparateur.

M. le D^r KOUZAN.- À l'époque, probablement, non.

M. Le P^r GUILLOT.- Par contre, leur nouveau système de recherche de facteurs prédictifs de réponse, c'est quelque chose de très embryonnaire. On ne peut pas tirer de conclusion informative forte sur le problème du taux de lymphocytes T effecteurs dans la tumeur. C'est vraiment exploratoire. Cela ne sert à rien.

M. Le D^r MIGNOT.- Oui, c'est très exploratoire et cela ne fait que compliquer le dossier. Cela ne vaut peut-être pas la peine...

M. LE PRÉSIDENT.- D'en discuter trop longtemps. Il y a un seul cas où cela va montrer son intérêt. C'est un peu décevant, mais c'est comme cela.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Pour aller encore un peu dans ce sens, le seul but de ce test, c'est de regarder s'il y a une infiltration lymphocytaire qui favoriserait l'immunothérapie. C'est le but de ce test, même s'il est encore exploratoire. Malgré tout, ils ont mis dans les co-critères principaux la survie sans progression dans cette population Teff-élevée. En effet, elle est un peu meilleure : 4,5 mois par rapport à la population globale. Ce qui me gêne dans les résultats du tableau 6, c'est qu'il y a moins de progression dans le groupe avec atézolizumab dans cette population Teff-élevée, mais il y a le double de décès, 31 contre 15. J'ai du mal à comprendre.

Dans la population globale, cela ne ressort pas. Mais y a-t-il une interprétation ? Y a-t-il quelque chose sur ce point ?

M. LE PRÉSIDENT.- C'est la toxicité du médicament. Tu veux répondre ?

M. Le D^r MIGNOT.- Non, je n'ai pas de données. Comme ils ont enlevé de la demande, il faudrait réanalyser ce dossier du Teff. Il faut un expert biologiste.

M. le D^r BLONDON.- Cette étude est en ouvert. Peut-être que c'est difficile de faire différemment avec une immunothérapie. Mais elle est en ouvert, et l'évaluation de la progression est faite par les investigateurs. Les études avec comparateur, autre immunothérapie, étaient-elles plus rigoureuses sur le plan méthodologique ou pas ?

[REDACTED] pour la HAS.- Nous avons affiché les randomisations suivant qu'elles étaient en ouvert ou en double aveugle pour les comparateurs. La majorité des études était en ouvert. Nous avions une étude en double pour l'association en première ligne, pembrolizumab + pemetrexed + platine. Mais le design en ouvert été également retrouvé pour d'autres comparateurs, sans que ce soit la PFS évaluée par l'investigateur en critère principal.

M^{me} le D^r DEGOS.- En double aveugle, est-ce que les investigateurs se ne rendraient pas compte du traitement qui est reçu du fait des effets secondaires différents ?

M. Le D^r MIGNOT.- Pour le pembrolizumab, c'était la survie. Nous sommes très préliminaires. Nous avons un dossier en ITT. Nous attendons la survie en intention de traiter. On nous a sorti des sous-produits.

M^{me} le D^r DEGOS.- Histoire de faire gagner du temps !

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Sur le bras comparateur, vous avez expliqué qu'il paraissait acceptable, sachant qu'on compare un traitement d'induction + entretien versus un traitement d'induction + entretien. Est-ce que l'entretien par bevacizumab seul, dans le bras comparateur, est classique et habituel ?

M. Le D^r MIGNOT.- Oui, tout à fait.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord. C'est classique.

M. le D^r KOUZAN.- Discutons-nous maintenant sur le bevacizumab. L'AVASTIN est une option promue par l'industriel parce que c'est son médicament, mais ce n'est pas le standard reconnu dans le cancer du poumon. C'est une option. L'AMM initiale était basée sur deux études, dont une était positive et une était négative. Quand on regarde les référentiels, c'est une option. Ce n'est pas le traitement de base reconnu comme traitement de référence.

M. Le D^r MIGNOT.- Vous avez raison, mais il a l'AMM. Il est dans les possibilités.

M. le D^r KOUZAN.- Des gens l'utilisent et d'autres ne l'utilisent pas. Nous n'avons pas l'impression d'une perte de chance, très franchement.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce n'est pas faux. Est-ce qu'il y a une autre question ?

(Réponse négative)

Laurent, merci beaucoup. Tu voulais ajouter quelque chose ?

M. Le D^r MIGNOT.- L'AVASTIN dans l'étude positive, c'était deux mois de bénéfice en survie sans progression de plus avec l'AVASTIN. C'était petit.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Du coup, c'est un comparateur acceptable mais pas le plus utilisé en pratique française.

M. Le D^r MIGNOT.- Je ne sais pas si nous avons des chiffres. Il y a un référentiel 2019 Rhône-Alpes.

M. le D^r KOUZAN.- Je l'ai relu. Cela fait partie de mon coin. C'est une option. Voilà ! On peut, mais ce n'est pas le traitement de première intention.

En fait, les données sur lesquelles cela est basé sont des données ambiguës.

M. LE PRÉSIDENT.- Pour la survie globale, ta conclusion, c'est ?

M. Le D^r MIGNOT.- Pour la survie globale du sous-groupe non muté, j'attendais l'avis de l'expert méthodologiste. Cela me semblait bien précoce, mais il paraît qu'elle est acceptable. La survie en intention de traiter, nous ne l'avons pas. Mais la survie globale du sous-groupe non muté est réelle ?

M. le D^r VANIER.- Oui, mais c'est uniquement sur ce sous-groupe.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Laurent, merci beaucoup.

(L'expert quitte la séance.)

Nous avons eu le rapport détaillé de Laurent. Merci pour tes lumières, Antoine, parce que le plan d'analyse n'était pas simple. En dehors des remarques qui viennent d'être faites, y a-t-il d'autres questions ou remarques ?

M. le D^r KOUZAN.- Je n'ai pas été rapporteur, mais j'ai regardé un peu le dossier. Il est vrai que c'est un dossier compliqué : trois bras. Le référentiel, c'est celui de Roche avec l'AVASTIN. En fait, quand nous regardons les données de survie globale qui sont dans le document préparatoire, page 25 sur 38, il y a une vague différenciation et cela se rejoint au bout de quelques mois. Cela n'emporte pas vraiment la conviction. Par rapport au standard qui est maintenant pembrolizumab + chimiothérapie, j'ai l'impression que ce n'est pas à la hauteur de ce standard.

[REDACTED], pour la HAS.- Voulez-vous que je rappelle les votes qu'il y a eu sur l'atézolizumab (TECENTRIQ) en deuxième ligne ? Nous avons une étude en ouvert réalisée, TECENTRIQ en monothérapie versus docétaxel. Vous aviez donné un SMR important, uniquement chez les patients non mutés et chez les patients mutés EGFR+ et un SMR insuffisant chez les patients ALK mutés, étant donné qu'il y avait très peu de données chez ces patients. Vous aviez fait un distinguo selon la mutation.

Chez les patients pour lesquels vous aviez donné un SMR important, l'argumentaire était : prenant en compte la démonstration de la supériorité de l'atézolizumab par rapport au docétaxel sur la survie globale (avec un gain absolu de 4,2 mois) dans la population principale, les incertitudes sur la quantité d'effet dans le sous-groupe de patients présentant une mutation EGFR (à peu près 10 % des patients), et le caractère ouvert de l'étude ce qui ne permet pas d'étudier les données de qualité de vie, vous aviez considéré que TECENTRIQ apportait une ASMR IV par rapport au docétaxel dans cette ligne de traitement, c'est-à-dire en deuxième ligne.

C'était un rappel.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Nous sommes à peu près dans le même cas de figure en termes de résultats. C'est pourquoi il y a ce rappel.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous allez devoir vous prononcer plusieurs choses qui sont dans le libellé d'AMM, le laboratoire revendiquant l'intégralité du libellé. Il y a les deux situations cliniques en orange : la première qui était largement discutée, c'est-à-dire quand il n'y a pas mutation EGFR, et la deuxième quand il y a une mutation EGFR, dans la mesure où tous les patients étaient inclus (cela a été largement discuté), avec tout le questionnement que vous avez fait émerger en cas de mutation EGFR ou ALK, compte tenu des résultats qui les excluaient.

M. LE PRÉSIDENT.- Et compte tenu du fait qu'il n'y avait pas eu d'analyse et donc pas de données.

M. le D^r BLONDON.- Nous devons nous prononcer versus le schéma chimiothérapie + bevacizumab ? Quand on regarde les courbes, on n'a pas l'impression que le bevacizumab apporte grand-chose à la chimiothérapie, comme l'a dit Serge. Cela n'entre pas dans l'évaluation.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous allez devoir faire une évaluation comparative pour l'ASMR. Cela sera rapport à quelque chose. Cela dépend du vote que vous allez faire et la note que vous allez donner. Je suppose que si vous...

M^{me} le D^r DEGOS.- Maintenant, le traitement de référence, c'est quand même le pembrolizumab. Comme ce n'est pas comparé au pembrolizumab, nous n'avons pas de données de survie globale comparative.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est une difficulté. Mais je vous laisse juger. Mais dans la mesure où l'étude a débuté en 2015, il aurait été compliqué de monter étude versus pembrolizumab, au regard des résultats de pembrolizumab. Vous sommes sur un quasi-codéveloppement.

M. LE PRÉSIDENT.- Je veux bien que le pembrolizumab soit un traitement de référence, mais en termes de survie globale, c'est non atteint.

M. le D^r KOUZAN.- Dans le pembrolizumab, il y a vraiment deux courbes parallèles.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est significatif.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il y a une démonstration d'un gain sur l'OS, mais les données n'étaient pas assez matures pour quantifier ce gain.

[REDACTED], pour la HAS.- Parmi les études (pembrolizumab monothérapie, pembrolizumab + chimiothérapie ou atézolizumab), c'était toujours une OS au cours d'une analyse intermédiaire qui était mentionnée. Cela a été souligné par M. Mignot. Nous sommes dans un cadre précoce, mais c'est également des analyses intermédiaires.

M^{me} le D^r DEGOS.- Avec des courbes en plateau et non pas des courbes qui continuent à descendre comme celles-ci.

M. le D^r ROSENHEIM.- J'ai du mal à interpréter la survie globale puisque les courbes se croisent dans tous les sens. Le principe de proportionnalité des risques n'est pas respecté. Je ne vois pas comment interpréter le hazard ratio.

M. LE PRÉSIDENT.- Au plan statistique, tu dis que l'augmentation de la survie globale ?

M. le D^r VANIER.- Oui. Le recroisement à la fin de la courbe, je ne sais pas quoi en dire. À la fin il n'y a plus tellement de sujets. Donc les courbes sont extrêmement imprécises.

M^{me} le D^r DEGOS.- Si cela se croise avec quatre malades, qu'est-ce que cela veut dire.

M. le D^r ROSENHEIM.- Cela veut dire qu'il faut attendre pour analyser qu'il y ait tous de patients soit dans l'étude.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous ne pouvons pas.

M. le D^r ROSENHEIM.- Cela se croise quand même bien avant.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, cela se croise deux fois.

M. le D^r ROSENHEIM.- Au moins.

M. le D^r VANIER.- Effectivement, je suis d'accord. Il y a trop de croisements pour que la valeur du test soit valable.

M. LE PRÉSIDENT.- Donc, tu ne retiens pas.

M. le D^r VANIER.- Oui, en voyant la courbe de survie.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela se croise au début. Ensuite, elles se séparent nettement.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Attention, il y a trois courbes et il ne faut en garder que deux.

M^{me} le D^r DEGOS.- Cette survie globale n'a pas de sens.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous évaluez atézolizumab + bevacizumab + CP versus atézolizumab + CP, puisqu'il y avait trois bras dans l'étude. L'association atézolizumab + CP, ce n'est pas le cadre de l'AMM, puisque l'AMM est avec AVASTIN.

M^{me} le D^r BLONDON.- C'était le sens de ma question de tout à l'heure.

M. LE PRÉSIDENT.- Les croisements du début ne m'inquiètent pas trop. Et sur le fait où cela se croise à la fin, comme il y a quatre patients...

M. le D^r VANIER.- Le problème de la fin, c'est que les comptes sont estimés avec extrêmement peu de précision puisqu'il n'y a plus personne. On ne peut rien en dire. Peut-être que c'est ce qui se passe en vrai. Peut-être que les gens se rejoignent ou peut-être pas. Ils ont passé juste la

barrière du test d'un point de vue purement significativité ou pas, mais par contre, la quantification de l'effet est trop précoce, si nous considérons que quantifier un effet de survie, ce n'est pas juste prendre une valeur, c'est regarder une courbe sur tout son temps de développement. La survie, c'est une fonction au cours du temps. C'est un moment.

M. LE PRÉSIDENT.- Quand tu dis que cela sort, c'est simplement lié au fait que les courbes se croisent pour l'essentiel ? Elles ont toutes les deux de l'atézolizumab. Il n'est pas grave que les deux courbes du haut se croisent. Ce qui compte, c'est par rapport à la courbe bleue du bas, sans atézolizumab. Tu es d'accord ?

M. le D^r VANIER.- Je suis d'accord avec cela, oui.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est pour cela que la survie globale sort. Ce n'est pas incertain. Dès qu'il y a atézolizumab, cela sort sauf à la fin où elles se croisent avec quatre patients.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai la courbe du pembrolizumab dans le document de la Commission de la Transparence. C'est une courbe où il n'y a aucune problématique. La divergence se fait vers six mois et cela reste régulier. Ici, on a des divergences qui s'ébauchent à 12 mois, peut-être, et après, il y a une tendance au rapprochement.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous nous sommes suffisamment exprimés les uns et les autres. L'étude était un peu complexe. Nous nous prononçons sur le libellé d'AMM : atézolizumab + bevacizumab et carboplatine versus bevacizumab et carboplatine. Mais nous nous prononçons sur les non mutés, dans la mesure où les mutés ont été exclus de l'étude. Êtes-vous d'accord pour exclure les mutés ?

(Réponse positive)

Dans ce cas de figure, le SMR demandé est important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 7 voix

SMR modéré : 4 voix

SMR faible : 10 voix

Abstention : 1

Nous votons l'ASMR. Celui revendiqué est III, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : unanimité.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela sort avec un SMR faible et une ASMR de niveau V.

M. LE PRÉSIDENT.- Ils demandent un ISP. Nous allons voter. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

Contre l'ISP : unanimité

Nous faisons le miroir.

M. le D^r BLONDON.- Pour revenir sur l'AVASTIN qui me trouble, est-il possible de mettre dans la stratégie que nous pouvons nous interroger sur le bénéfice de l'AVASTIN à cette association ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je vous propose de mettre dans le résumé discussion et de souligner que le choix du comparateur vous a questionné. Cela apparaît aussi. Je pense que cela justifie aussi votre vote en partie. Plusieurs éléments justifient le vote, mais vous aurez un libellé à valider prenant en compte ces éléments-là.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut voter dans le même cas de figure en termes d'associations mais chez les mutés EGFR/ALK. Le SMR est également demandé comme important, puisqu'ils n'ont pas différencié la demande. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : unanimité.