



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 octobre 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 – Audition

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Pour ce dossier, M^{me} Simonin ne peut pas participer.

(Les représentants de Roche entrent en séance.)

M^{me} le D^r DEGOS.- Bonjour. Nous accueillons le laboratoire Roche qui vient en audition pour TECENTRIQ dans le cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde au stade métastatique. [REDACTED] nous rappelle le dossier.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Vous recevez le laboratoire Roche pour une audition dans le cadre de la demande d'inscription de la spécialité TECENTRIQ dans l'extension d'indication suivante : en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde métastatique.

Pour rappel, vous avez examiné le dossier le 26 juin et vous aviez octroyé un SMR faible uniquement chez les patients atteints d'un CBNPC dont les tumeurs ne présentent pas de mutation d'EGFR ou de réarrangement ALK.

En parallèle, vous avez octroyé un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez des patients avec mutations d'EGFR ou réarrangement du gène ALK, après échec des thérapies ciblées appropriées, au regard de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique faute de données cliniques disponibles chez ces patients.

Dans le périmètre du SMR faible, chez les patients mutés concernés, la Commission a considéré que TECENTRIQ en association au bevacizumab/paclitaxel/carboplatine n'apportait pas d'ASMR par rapport à cette même association seule compte tenu des points suivants : de la démonstration de la supériorité de l'association atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel et carboplatine par rapport à cette même association seule sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur (critère de jugement principal) lors d'une étude en ouvert dans un sous-groupe de la population, avec un gain absolu modeste (+1,5 mois) ; de la démonstration d'un gain sur la survie globale en faveur de l'association atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel et carboplatine avec un gain absolu de +4,5 mois observé lors d'une analyse intermédiaire prévue au protocole à un suivi médian limité de 19,6 mois, dans un sous-groupe de la population, avec des incertitudes sur ces résultats et sur l'effet à long terme ; des limites méthodologiques de cette étude impactant la robustesse des résultats avec notamment le choix du comparateur, compte tenu de sa place en tant que traitement optionnel de première ligne uniquement chez des patients sélectionnés, le caractère ouvert de l'étude, le chevauchement des courbes de survie selon l'analyse de Kaplan Meier et le fait qu'elles se rejoignent en fin de suivi (en précisant qu'il y avait peu de sujets à risque, ce qui ne permet pas d'apprécier le maintien du gain de survie en population à long terme) ; et des données de tolérance rapportant davantage

d'événements indésirables graves, d'événements indésirables de grades 3 ou 4 et d'événements indésirables ayant entraîné l'arrêt d'au moins un des traitements étudiés.

Sur la place dans la stratégie thérapeutique, vous avez considéré que TECENTRIQ en association aux molécules concernées chez les patients mutés constituait une alternative en traitement de première ligne dans l'indication concernée. Vous avez regretté qu'aucune donnée de comparaison de l'association atezolizumab par rapport aux chimiothérapies seules en traitement de première ligne ne soit disponible. Vous avez également regretté que le protocole de l'étude ne prévoyait pas de comparaison de l'association atezolizumab + bevacizumab + chimiothérapies versus atezolizumab + chimiothérapies permettant de distinguer l'intérêt ou non de l'ajout du bevacizumab.

Vous avez précisé qu'en l'absence de donnée comparative robuste selon l'expression du score de proportion tumorale PDL1, la place de TECENTRIQ vis-à-vis du pembrolizumab chez les patients avec une expression PDL1 élevée (plus de 50 %) n'est pas connue et que le choix du traitement en première ligne entre les différents traitements de première ligne devrait tenir compte des données validées et comparées en termes d'efficacité et de tolérance.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci. Vous avez la parole pour 15 minutes.

M. CHASSAGNOL (Roche).- Merci Madame la Présidente.

Je suis Frédéric Chassagnol, accompagné de M^{me} Haïk, du Docteur Bendahmane, directeur médical oncologie pour Roche, et nous sommes accompagnés (et nous l'en remercions) du docteur Pérol oncologue au centre Léon Bérard de Lyon qui nous fera part de son expertise.

Comme vous nous l'avez rappelé, notre sollicitation d'audition concerne TECENTRIQ dans l'indication : première ligne du cancer bronchique non à petites cellules métastatique non épidermoïde en association au bevacizumab avec chimiothérapie.

Au regard du projet d'avis, notre audition ne portera que sur l'indication population non mutée, donc sans réarrangement ALK et mutation EGFR. Nous ne reviendrons pas sur l'avis partagé du SMR insuffisant accordé pour la population mutée.

Pour cette population non mutée, nous reviendrons sur les déterminants et discuterons du SMR et de l'Amélioration du Service Médical Rendu. Pour cela, nous souhaitons aborder trois points qui, de notre point de vue, nous paraissent importants et sur lesquels il nous paraît important de revenir.

Le premier, c'est le choix du comparateur. Il paraît que le choix du comparateur, à savoir le bevacizumab en association aux chimiothérapies, nous paraît justifié.

Le deuxième est le plan d'analyse statistique puisque les analyses et les hypothèses statistiques étaient bien préspecifiées au protocole, ce qui permet d'obtenir des résultats statistiquement valides et significatifs.

Enfin, nous aborderons bénéfice clinique et profil de tolérance de TECENTRIQ, puisque le rapport bénéfice/risque nous paraît important. De notre point de vue, TECENTRIQ amène quelque chose versus le bras comparateur de l'essai clinique et une amélioration du service médical rendu.

M. le D^r PÉROL, pour Roche. - Merci. Madame la présidente, chers collègues, je vous propose de revenir sur l'étude IMpower150, base de cette audition.

C'était une étude randomisée incluant les patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïdes éligibles à un traitement antiangiogénique. Ces patients étaient randomisés en trois bras : un bras contrôle carboplatine/paclitaxel/bevacizumab suivi de bevacizumab en maintenance comme on le fait habituellement ; un bras expérimental qui testait l'adjonction de TECENTRIQ (atézolizumab) à l'association carboplatine/paclitaxel/bevacizumab avec une double maintenance TECENTRIQ/bevacizumab et un troisième bras qui substituait au bevacizumab le TECENTRIQ associé à carboplatine/paclitaxel.

L'objet de l'AMM et l'objet de cette présentation vont concerner uniquement la comparaison entre les bras A et C, c'est-à-dire évaluer l'adjonction de TECENTRIQ à l'association carboplatine/paclitaxel/bevacizumab. Pour cela, il y avait trois co-critères principaux de jugement : d'une part, la survie sans progression dans la population sans mutation d'EGFR et sans réarrangement de ALK. Le deuxième co-critère de jugement était la survie sans progression dans un sous-groupe de la population défini par une signature génomique sur laquelle je reviendrai. Le troisième (et probablement le plus important) des co-critères principaux de jugement était la survie globale dans la population sans mutation.

Premier point, le bras contrôle, c'est carboplatine/paclitaxel/bevacizumab. C'est un bras qui a été développé il y a maintenant une quinzaine d'années et qui avait montré que l'adjonction du bevacizumab à la chimiothérapie de type carboplatine/paclitaxel améliorait la survie de 2,3 mois. C'était la première fois que l'on dépassait une médiane de survie d'un an dans les cancers du poumon. L'adjonction du bevacizumab à la chimiothérapie permet de booster l'effet de la chimiothérapie. Si vous employez le bevacizumab seul, vous n'avez aucune réponse, pas de diminution de taille de tumeur. Par contre, lorsque vous ajoutez à la chimiothérapie, par rapport à la même chimiothérapie sans bevacizumab, vous augmentez le taux de réponse, la survie sans progression et la survie, parce que bevacizumab favorise la diffusion des cytotoxiques dans la tumeur par un effet de normalisation vasculaire. Vous augmentez l'effet de votre chimiothérapie.

Cette association a été référencée dans les guidelines des différentes sociétés savantes, dans le référentiel oncologique thoracique. Elle a fait l'objet de deux évaluations par la Commission de la Transparence.

Le bras permettait de tester la synergie potentielle entre le bevacizumab et les anti-PDL1 ou anti-PD1, car il y a un fort rationnel préclinique pour penser que les antiangiogéniques favorisent l'effet de l'immunothérapie par le biais d'une meilleure pénétration des lymphocytes

T dans la tumeur. Cela permet aux lymphocytes T de mieux quitter le secteur vasculaire pour pénétrer dans la tumeur. Cela permettait de tester la synergie.

Historiquement et chronologiquement, il était difficile de comparer cette association à une autre immunothérapie. L'étude KEYNOTE 024 avait démarré parallèlement, et on n'avait pas les résultats. Enfin, les études pembrolizumab/chimiothérapie ont débuté plus tard. Il n'était pas possible de se comparer à autre chose qu'une chimiothérapie à l'époque où l'étape IMpower150 a débuté, en 2015.

Sur le plan de l'analyse statistique et des populations d'analyse, initialement, il s'agissait d'inclure tous les patients ayant un cancer bronchique non épidermoïde éligible aux antiangiogéniques. Mais au début de l'essai, sont parvenues concernant l'effet de l'immunothérapie chez les patients avec mutation EGFR ou réarrangement de ALK, notamment des données de deuxième ligne montrant que chez ces patients il n'y avait pas d'effet de l'immunothérapie par rapport au docetaxel. De ce fait, l'étude a été amendée. Les patients ont été testés. Les patients avec mutation EGFR ou réarrangement de ALK ont été exclus de la population d'analyse qui n'a comporté que les patients sans mutation EGFR ou réarrangement de ALK.

Cette population a été divisée en deux selon la présence ou non d'une signature génomique. Cette signature génomique est en fait issue d'une analyse rétrospective de l'essai comparant l'atézolizumab au docetaxel. C'était dans le souci d'essayer d'individualiser des facteurs prédictifs de l'immunothérapie qui manquent actuellement dans notre pratique clinique. Nous n'avons que PDL1 qui est un biomarqueur imparfait. Il s'agit en fait de voir si, dans la tumeur, il y a une réponse immunitaire préalable à l'immunothérapie. L'immunothérapie ne fait qu'amplifier une réponse immunitaire préalable. L'idée était de dire que cela ne marchera que si on arrive à identifier la présence d'une réponse immunitaire avant le traitement.

C'est pourquoi dans l'étude, il était prévu de valider prospectivement ce biomarqueur prédictif. Au bout du compte, cela s'est avéré être un échec parce qu'il n'était pas plus prédictif que PDL1, mais c'était le but de la subdivision en deux sous-groupes, signature génomique positive ou signature génomique négative.

Sur le plan de l'analyse statistique, on avait trois co-critères principaux de jugement. Le risque alpha était partagé entre ces trois co-critères, avec des hypothèses préspecifiées et un niveau de risque préspecifié avec ce partage du risque alpha.

L'analyse de la survie a fait en plus l'objet de deux analyses intermédiaires. Une première a été faite au moment de l'analyse de la survie sans progression. Elle n'atteignait pas le seuil de signification statistique préspecifiée à cette analyse intermédiaire avec un risque évidemment très bas. La deuxième analyse intermédiaire a montré que le bénéfice de survie était significatif au risque préspecifié par les hypothèses statistiques.

Quel est le résultat ? Je ne m'attacherai qu'à la survie qui, pour les cliniciens et le patient, est le résultat le plus important.

Il y a un gain de survie. Ce gain de survie en médiane est de 4,5 mois. À l'échelle du cancer du poumon, ce n'est pas rien.

Deuxièmement, ce gain se fait par rapport à un bras contrôle qui était relativement performant, plus performant que dans les contrôles historiques, ce qui peut témoigner du progrès des soins apportés à des patients atteints de cancer du poumon. En rajoutant 4,5 mois, nous atteignons une médiane de survie de plus de 19 mois. Pour les patients non sélectionnés en dehors de l'éligibilité aux antiangiogéniques, c'est un résultat tout à fait remarquable pour des cancers du poumon non sélectionnés sous PDL1.

Si nous regardons la morphologie des courbes, elles se chevauchent au départ et se séparent tardivement, à sept ou huit mois. Il y a plusieurs hypothèses. La première est que, quand on est fait de l'immunothérapie, on ne traite pas la tumeur, on utilise le système immunitaire pour générer des réponses, et cela crée des cinétiques de réponses souvent plus tardives. Souvent le bénéfice de l'immunothérapie est tardif dans le temps.

Surtout, le bras contrôle performe relativement bien. Il y a moins de décès précoces que dans les autres bras comparateurs observés dans le cancer du poumon. Cela explique que les courbes de survie se séparent relativement tardivement.

Enfin, sur les courbes qui se rejoignent en fin de parcours, le recul médian est de 19,6 mois. Au-delà, ces courbes ne sont pas interprétables. Il n'y a pas suffisamment d'événements, très peu de patients à risque. On ne peut pas interpréter le bénéfice tardif avant d'avoir un recul supplémentaire, on ne peut donc pas interpréter au-delà du recul médian la partie terminale de la courbe.

En termes de toxicité, nous ajoutons un médicament qui a son propre profil de toxicités qui sont des toxicités auto-immunes. Avec la chimiothérapie, quand nous ajoutons de l'immunothérapie, nous n'avons aucun effet protecteur. La chimiothérapie ne protège pas contre les toxicités auto-immunes bien que ce soit un traitement immunosuppresseur. Nous ajoutons à peu près 10 % d'effets auto-immuns, qui sont communs à tous les essais d'immunothérapie, aux toxicités de la chimiothérapie. Cela explique que l'on ait plus d'effets indésirables liés au traitement, plus d'effets indésirables graves liés au traitement. Nous retrouvons à peu près 10 % d'effets significatifs liés à l'immunité.

L'accentuation de la toxicité inhérente à la chimiothérapie associée au bevacizumab par l'adjonction de l'atézolizumab ne paraît pas très significative. Ce sont des toxicités que les cliniciens ont l'habitude de gérer puisque nous utilisons le bevacizumab depuis plus de 15 ans.

Pour conclure, il a été démontré dans l'essai un rapport entre le bénéfice et le risque qui nous paraît relativement important pour des patients atteints de cancer du poumon métastatique face à un comparateur qui était justifié chronologiquement. Ce comparateur permettait par ailleurs de tester l'hypothèse de l'adjonction d'un antiangiogénique et d'un anti-PDL1 et ce comparateur s'est avéré relativement performant.

La démonstration s'est faite à travers une phase III, qui a été significativement positive sur les trois co-critères de jugement (tous les trois ont été positifs) sur des hypothèses préspecifiées.

La survie globale est améliorée. La survie de 19,2 mois est importante à l'échelle du cancer du poumon quand les patients ne sont pas sélectionnés sur PDL1. Ce gain de 4,5 mois nous paraît pertinent sur le plan clinique. C'est quelque chose d'important quand nous prenons en charge les patients atteints de cancer du poumon métastatique avec un profil de toxicité qui était finalement attendu, puisque nous ajoutons une immunothérapie avec ces toxicités propres sans majoration significative des toxicités inhérentes à l'association carboplatine/paclitaxel/bevacizumab.

En termes de stratégie thérapeutique, comment positionner ce type d'association ? La stratégie thérapeutique dans ces cancers non épidermoïdes dépend maintenant du niveau d'expression de PDL1. À plus de 50 %, on a le choix entre pembrolizumab seul ou des associations de chimiothérapie/immunothérapie dont celle-ci fait partie. Quand le PDL1 est inférieur à 50 % des cellules tumorales, on fait des associations chimiothérapie/immunothérapie. À plus de 50 %, quand on traite les patients par pembrolizumab seul, un tiers des patients voient leur maladie progresser d'emblée et parfois, il n'est pas possible de les retraiter.

Donc chez les patients qui ont des maladies agressives, de gros volumes tumoraux, très souvent, on est beaucoup plus confortable et c'est plus sécurisant de traiter les patients avec une association chimiothérapie et immunothérapie ou chimiothérapie antiangiogénique et immunothérapie. Le taux de réponse est de 69 % avec cette association chez ces patients. C'est tout à fait considérable pour les cancers du poumon. Chez les patients à moins de 50 %, le taux de réponse est de l'ordre de 57 %, ce qui nous permet de traiter ces patients qui ont des maladies agressives de manière efficace et de manière assez sécurisante au départ, avec notamment l'apport des antiangiogéniques en termes de boosters de la chimiothérapie.

Voilà mon propos aujourd'hui. Je repasse la parole à Frédéric Chassagnol pour la fin de la présentation.

M.CHASSAGNOL (Roche). - Merci Docteur Pérol.

En conclusion, au regard des points exposés par le Docteur Pérol, pour la population des patients non opérés, nous sollicitons la réflexion de la Commission sur deux points : le Service Médical Rendu et l'Amélioration du Service Médical Rendu. De notre point de vue, le SMR est important considérant notamment le rapport efficacité/tolérance que vient de décrire le Docteur Pérol et en considérant la place potentielle au regard des alternatives thérapeutiques. Et sur l'Amélioration du Service Médical Rendu, de notre point de vue, avec gain de survie de 4,5 mois versus le bras comparateur, il nous semble que TECENTRIQ, associé à bevacizumab + chimiothérapie, apporte bien une amélioration du service médical rendu que l'on pourrait qualifier de niveau IV, de notre point de vue, versus le bras comparateur de l'essai clinique.

Merci pour votre attention. Nous sommes à votre disposition pour répondre à vos questions.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci. La discussion peut commencer.

M. le D^r KOUZAN.- Merci, Maurice, pour votre exposé. J'ai deux observations. Premièrement, l'adjonction du bevacizumab à la chimiothérapie traditionnelle est une option dans la mesure où le dossier de base se fondait sur deux études dont une était négative et l'autre positive. Il apparaît bien dans les référentiels que l'on peut rajouter du bevacizumab.

Deuxièmement, concernant l'assertion que le bevacizumab booste l'efficacité de l'immunothérapie, quand nous regardons les données de survie globale mais comprenant le bras A (atézolizumab + chimiothérapie sans bevacizumab), cela n'apparaît pas sur les diapositives, mais c'est dans le dossier, c'est une courbe intermédiaire qui navigue entre les deux. La notion de boost de l'effet d'immunothérapie, à mon sens, n'a pas une preuve robuste.

Dernier point qui me chagrine, contrairement au pembrolizumab, par exemple, dans les mêmes histologies où il y a vraiment des courbes qui s'écartent et restent parallèles, ici, au bout d'un certain temps, les courbes se rejoignent.

M. le D^r PÉROL, pour Roche.- Il y a trois points dans votre commentaire. Sur le bevacizumab, il est essentiellement synergique avec la chimiothérapie quand elle comporte des taxanes (du paclitaxel en particulier).

Il y a un autre essai, asiatique, qui reproduit le même bénéfice de survie que celui de l'ECOG. Nous avons deux essais de phase III concordants. L'essai avec cisplatine/gemcitabine n'était pas positif en termes de survie, mais il est probable que les différents cytotoxiques n'ont pas le même impact en association avec le bevacizumab. Nous avons un effet constant avec le TAXOL. C'est assez concordant avec les données précliniques. Je pense que c'est aussi pour cela que l'association carboplatine/paclitaxel/bevacizumab reste utilisée assez volontiers en pratique, notamment chez les patients pour lesquels nous espérons un taux de réponse et une activité rapide. Dans certains pays, c'est d'ailleurs la seule combinaison approuvée avec le bevacizumab dans le cancer du poumon (dans certains pays européens).

La deuxième remarque est sur la synergie éventuelle entre les anti-PDL1 et les antiangiogéniques. Je n'ai pas dit que c'était démontré, mais j'ai dit que cet essai permet de le tester. Le bras A, méthodologiquement, n'était pas comparé au bras B. Il était comparé au bras contrôle. Il s'agissait de deux bras testés vis-à-vis du même bras contrôle, mais les deux n'étaient pas comparés entre eux. Indirectement, ils montrent que si vous n'avez pas le bevacizumab dans la combinaison, l'effet est moins important.

Nous pouvons retourner l'argument, mais il n'y a pas eu de comparaison entre les deux bras. Nous ne pouvons pas conclure sur l'effet de la substitution du bevacizumab par l'atézolizumab. L'AMM n'a été d'ailleurs obtenue que dans cette comparaison, adjonction du TECENTRIQ à l'association carboplatine/paclitaxel/bevacizumab.

Le rationnel sur les antiangiogéniques est relativement fort. Il est probablement démontré également dans d'autres types tumoraux qui ont un phénotype plus angiogénique comme le cancer du rein.

M. le P^r DUFOUR.- Je voulais des précisions. Dans la population initiale, il y avait tous les patients. Suite à un amendement, étaient sortis tous les patients mutés. Quand est survenu cet amendement dans la progression des tumeurs ?

M. le D^r PÉROL, pour Roche.- C'est une colle. Je ne sais plus. C'est au début de l'étude.

M^{me} HAÏK (Roche).- Tous les patients avaient été randomisés au moment de l'amendement qui excluait les patients avec mutation. C'était après la randomisation de tous les patients.

M. le P^r DUFOUR.- C'est un sous-groupe que nous étudions.

M. le D^r PÉROL, pour Roche.- C'est de fait un sous-groupe par rapport à la population randomisée. Tout à fait.

M. le P^r DUFOUR.- Vous avez stratifié en fonction de l'expression du PDL1. Quel est le résultat ? J'ai du mal à retrouver dans le dossier.

M. le D^r PÉROL, pour Roche.- En termes de survie sans progression, il y a un bénéfice dans toutes les sous-catégories, y compris dans les PDL1 négatifs. Le système de scoring de PDL1 est très différent dans les essais atézolizumab par rapport aux autres essais, notamment pembrolizumab, car c'est un score qui prend en compte l'expression non seulement sur les cellules tumorales mais aussi sur les cellules immunitaires. Donc on a des patients qui ont des expressions de PDL1 que sur les cellules immunitaires qui seraient comptés négatifs dans d'autres études et qui sont comptés positifs dans les études atézolizumab.

Moyennant cette réserve, il y avait un bénéfice croissant pour la survie sans progression. Pour la survie globale, c'est moins net, mais l'impact d'un biomarqueur, quand vous comparez une chimiothérapie par rapport à une chimiothérapie + immunothérapie, se dilue par le fait que les patients reçoivent la chimiothérapie dans les deux bras. Si vous comparez une chimiothérapie à une immunothérapie, ce sera plus facile de mettre en évidence l'impact fictif du biomarqueur. C'est pourquoi PDL1 et la charge mutationnelle ressortent mieux quand vous comparez chimiothérapie à immunothérapie seule.

Quand il y a de la chimiothérapie dans les deux bras, il y a qui des patients qui vont répondre à la chimiothérapie dans le bras combiné mais qui n'auraient jamais répondu à l'immunothérapie. Ils sont quand même comptés comme répondeurs et le biomarqueur n'aura aucun impact. C'est pourquoi c'est plus difficile de mettre en évidence l'impact prédictif d'un biomarqueur dans les essais chimiothérapie/immunothérapie versus chimiothérapie.

M. le D^r ROSENHEIM.- Merci pour votre présentation.

J'ai quelques remarques. Comme toujours, je regrette que l'analyse n'ait pas été faite en double insu. Il y a 10 000 raisons pour lesquelles vous n'avez pas pu le faire, mais aucune n'est bonne. Il est toujours possible de faire l'étude en double insu. Je regrette que vous ne l'ayez pas fait.

Je regrette que l'évaluation soit faite par l'investigateur et non pas un comité indépendant.

Je regrette qu'il y ait 10 populations d'analyse, 10 sous-groupes. Cela fait un peu beaucoup. Cela donne l'impression d'une pêche à la ligne.

J'ai une autre remarque sur la diapositive 8. Votre courbe de Kaplan-Meier montre qu'il y a des croisements. Comme vous le savez, vous avez utilisé le modèle de Cox pour calculer le hazard ratio. Or une des hypothèses du modèle de Cox, c'est que les risques sont proportionnels. Quand les courbes se croisent, le risque n'est plus proportionnel, mais il l'inverse. Il n'est pas légitime d'utiliser un modèle de Cox dans cette situation pour calculer un hazard ratio.

Puis vous nous aviez dit que le seuil choisi était de 0,003, et là vous nous présentez des résultats avec 0,0184. Si nous étions vraiment à 0,003, comme indiqué précédemment, la limite supérieure de l'intervalle de confiance serait probablement supérieure à 1 et le résultat ne serait probablement pas significatif.

Comment êtes-vous passés de ce 0,003 à ce 0,0184 ?

M. le D^r PÉROL, pour Roche. - Pour répondre à vos commentaires, le fait que l'essai en ouvert, c'est un choix de l'industriel. Il ne m'appartient pas de le commenter. Néanmoins, la survie sans progression a été également évaluée par un comité indépendant et a donné des résultats superposables à ceux évalués par l'investigateur. C'était un des co-critères de jugement.

Sur la pêche à la ligne sur les sous-groupes. Les sous-groupes étaient exploratoires. Dans les trois co-critères principaux pré-spécifiés, l'essai est positif. Il n'a jamais été demandé de bénéfice particulier sur aucun sous-groupe. Tous les sous-groupes étaient spécifiés notamment celui de la signature génomique.

Pour les courbes, vous avez raison, l'hypothèse du risque proportionnel n'est pas remplie, mais c'est le cas dans de nombreux essais d'immunothérapie qui ont été présentés à cette même commission. Si on fait un test pondéré, qui a été fait pour cette étude pour tenir compte justement d'un risque qui était variable au cours du temps, un rapport de risque variable au cours du temps, nous obtenons une valeur de petit p pratiquement identique et significative.

Pour le 0,0164 et 0,003, il s'agit de savoir si on présente les résultats avec un test unilatéral, ce qui a été fait dans tout le protocole et dans tout le plan d'analyse statistique. En revanche, dans la publication (et c'est ce qui est demandé expressément par le *New England journal of medicine*, ils veulent absolument que tous les résultats soient présentés en bilatéral), c'est pourquoi cela a été transformé et que les petits p ont été multipliés par 2, pour donner des risques bilatéraux.

M. le D^r ROSENHEIM.- Vous ne pouvez pas présenter votre intervalle de confiance comme cela. Il y a une borne qui est une borne infinie.

M. le D^r PÉROL, pour Roche.- C'est $1 - 0,0184$.

M. le D^r ROSENHEIM.- Si c'est unilatéral, vous ne pouvez présenter qu'un seul côté.

M. le D^r PÉROL, pour Roche.- Oui, mais sur le risque unilatéral, nous pouvons présenter un intervalle de confiance. N'étant pas statisticien, je m'en remets au jugement des statisticiens.

M^{me} le D^r DEGOS.- Sans autre commentaire, nous vous remercions et nous allons discuter entre nous des résultats de cette étude.

(Les représentants de Roche quittent la séance.)

Donc, ils nous ont présenté au mieux les résultats, mais l'étude reste ouverte. Un sous-groupe a été exclu même si c'était après la randomisation, et le choix du comparateur n'a pas l'air accepté par l'ensemble des experts ici. Laurent Mignot acceptait le comparateur.

M. le P^r CLANET.- Nous pouvons avoir son rapport ? Il disait que le comparateur était acceptable.

M^{me} le D^r DEGOS.- Le rationnel n'est pas dément. Faire entrer un antiangiogénique.

M. le D^r KOUZAN.- Je ne dis pas que le comparateur est faible, mais l'adjonction du bevacizumab n'amène pas grand-chose, mais c'est un comparateur qui est néanmoins valable.

Par contre, ce qui me chagrine, c'est que c'est un essai où il y a trois courbes. Une est exclue et les deux qui restent se rejoignent. Ça fait alors que dans cette situation histologique (qui n'est pas celle qu'on a vue ce matin mais celle qui a été vue en janvier) avec pembrolizumab, les courbes sont vraiment parallèles avec un gros différentiel qui perdure tout au long de l'observation. Si nous sommes cohérents dans les évaluations des unes par rapport aux autres, nous ne pouvons pas le valoriser au même niveau.

M^{me} le D^r DEGOS.- L'expert a bien spécifié que les courbes à la fin ne voulaient plus dire grand-chose parce qu'il y avait très peu de patients.

M. le D^r KOUZAN.- Franchement, quand nous prenons toutes les courbes (je les ai sous les yeux, c'est le document envoyé), à chaque fois, à la fin, il y a toujours 3, 5 ou 10 patients. Si on mettait les intervalles de confiance, à chaque fois, ils se chevauchent largement. Néanmoins, nous voyons, sur des survies globales, des associations qui changent la donne et d'autres qui repoussent l'échéance. Est-ce pareil ? De mon point de vue, non.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tu peux rappeler ce que disait Laurent Mignot ?

M. le P^r CLANET.- Je rappelle les points essentiels de sa synthèse. Il dit que l'association carboplatine/TAXOL/bevacizumab est un traitement de référence dans le traitement des cancers du poumon non à petites cellules non épidermoïdes.

Le protocole statistique est compliqué. L'adjonction de l'atézolumab à cette association est manifestement active avec pour les objectifs principaux

Le protocole est compliqué. L'adjonction du bevacizumab est manifestement active avec pour les objectifs principaux : PFS : une augmentation significative de la PFS dans le groupe ITT-WT.

Survie : une augmentation significative de 19,2 versus 14,4 mois dans la même population (HR=0,78)

Ce bénéfice est significatif mais modeste, 1,5 mois pour la PFS, avec en fait une survie non véritablement mature

M^{me} le D^r DEGOS.- Elle l'est devenue.

M. le P^r CLANET.- Il se demande quel est le bénéfice de l'adjonction du bevacizumab à l'association atézolumab/chimiothérapie. L'étude n'a pas été construite pour valider une comparaison, mais il semble exister un bénéfice de l'association.

Il dit en conclusion : « Éléments relativement clairs :

« Ce dossier montre un bénéfice en PFS significatif de l'adjonction de l'anti-PL1 TECENTRIQ à l'association chimiothérapie par TAXOL, platine et bevacizumab en première ligne de traitement des cancers bronchiques métastasés non à petites cellules non mutés et non épidermoïdes, mais ce bénéfice est modeste. »

« Il ne semble pas y avoir de surtoxicité du bevacizumab ou du TECENTRIQ quand ils sont associés.

« Les données de survie donnent une tendance en faveur de l'association, mais elles ne sont pas véritablement matures.

« Les résultats sont du même ordre pour les patients avec mutations EGFR ou ALK mais ce après traitement par thérapies ciblées. »

Il pose des questions : « L'association chimiothérapie/bevacizumab/TECENTRIQ est-elle plus efficace que la séquence TECENTRIQ puis chimiothérapie/bevacizumab ou l'inverse ? Il n'y a pas de réponse définitive à cette question.

« Seul le résultat final de la survie permettra de définir la place de l'association par rapport à la séquence chimiothérapie puis TECENTRIQ. »

M. le P^r DUFOUR.- Je trouve que nous avons été un peu sévères la première fois en mettant un SMR faible. Il y a des faiblesses dans l'étude. Cela a été soulevé. C'est une étude de sous-groupe, qu'on le veuille ou non. Le gain en termes de survie sans progression est peu cliniquement pertinent, 1,5 mois.

Par contre, en survie globale, il est plus intéressant. C'est 4,5 mois dans des situations où il y a 14 mois. Ce n'est pas négligeable.

Reste la question de la stratégie. Ce n'était pas le but de l'étude. Mais quand nous avons une expression supérieure à 50 %, que faut-il faire ? Nous n'avons pas la réponse. Mais ce n'était pas le but de l'étude. Je trouve que nous avons été sévères.

M. le P^r CLANET.- On dit que la survie globale...

M^{me} le D^r DEGOS.- Diapo n° 16.

M. le P^r CLANET.- On dit que la survie globale a été mature le 26 janvier 2018 et on l'a évalué le 26 juin 2019. Je ne comprends pas pourquoi Laurent Mignot dit que ce n'était pas mature. Je n'ai pas de la réponse.

[REDACTED], pour la HAS.- C'était par rapport à la méthodologie qui était assez complexe. Il avait expressément demandé que l'on demande aux méthodologistes d'analyser. C'était notamment les bornes de l'intervalle de confiance. C'était rappelé. Il y a eu une expression de l'intervalle de confiance avec un risque bilatéral puis ensuite unilatéral. Il avait un questionnement sur la borne supérieure de l'intervalle de confiance. Après vérification méthodologique, les résultats avaient été jugés comme significatifs et matures lors de l'analyse.

M^{me} le D^r DEGOS.- Finalement, nous avons une survie globale mature.

Sans autre question ni commentaire, nous allons voter. La firme jusqu'à maintenant avait un SMR faible. Elle demande un SMR important et une ASMR IV.

Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 1 voix

SMR modéré : 17 voix

SMR faible : 1 voix

Nous passons maintenant au vote de l'ASMR. Ils demandent un ASMR IV. Qui est pour un ASMR IV par rapport à l'association bevacizumab, carboplatine et paclitaxel ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 9 voix

ASMR V : 10 voix

Nous en restons à V.

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

