



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 mars 2020

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. TECENTRIQ (sein) – Extension d'indication

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous sommes sur le cancer du sein.

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.**- Pour ce dossier, tous les membres peuvent participer aux débats et au vote.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous avons un expert interne et un expert externe.

*(L'expert, Laurence Bozec Le Moal, entre en séance.)*

Merci de nous avoir rejoints. Nous accueillons le Docteur Bozec Le Moal pour TECENTRIQ dans le cancer du sein. Le dossier est d'abord présenté par notre chef de projet et nous vous cédon

**[REDACTED], pour la HAS.**- Vous examinez la demande d'inscription de TECENTRIQ (atézolizumab) dans un nouveau dosage, 840 mg, du laboratoire Roche, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans ses trois indications d'AMM : la première dans le cancer du sein triple négatif, la seconde dans le carcinome urothélial et la troisième dans le cancer bronchique non à petites cellules.

Je vous propose de commencer avec le Docteur Bozec par l'examen du cancer du sein.

L'indication est en association au nab-paclitaxel dans le traitement du cancer du sein triple négatif en première ligne du stade localement avancé non résécable ou métastatique et dont les tumeurs présentent une expression de PDL1 à plus de 1 %.

La spécialité TECENTRIQ est actuellement disponible dans cette indication dans le cadre d'une ATU de cohorte. À noter néanmoins que l'indication de l'ATU prévoit l'association de TECENTRIQ au nab-paclitaxel ou au paclitaxel à la différence de l'indication de l'AMM qui prévoit seulement une association au nab-paclitaxel.

Le laboratoire revendique dans cette indication un SMR important et une ASMR de niveau III dans la prise en charge. Il revendique également un Intérêt de Santé Publique.

Je vais vous présenter brièvement les résultats. En fait, cette étude repose sur les résultats d'une étude pivot IMpassion 130 de phase III de supériorité menée en double aveugle randomisée comparant l'association atézolizumab/nab-paclitaxel à l'association placebo/nab-paclitaxel en termes de survie sans progression et de survie globale constituant des co-critères de jugement principaux.

Le protocole de l'étude prévoyait des analyses d'une part dans la population ITT, plus large que l'AMM et dans la sous-population des patients dont les tumeurs ont un taux d'expression PDL1 de plus de 1 %, indication de l'AMM.

L'étude a inclus 902 patients ayant un cancer du sein triple négatif localement avancé ou métastatique, n'ayant pas reçu de chimiothérapie ou de thérapie ciblée au stade avancé ou

métastatique. 41 % des patients avaient un statut PDL1 positif (c'est-à-dire à plus de 1 %). Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être éligibles à une monothérapie par taxane, c'est-à-dire sans facteurs de mauvais pronostic. Les patientes étaient principalement des femmes avec un âge médian de 55 ans. Les patientes avaient un cancer du sein métastatique (90 %) ou localement avancé non résecable (9,8 %).

La supériorité de l'association atézolizumab/nab-paclitaxel versus placebo/nab-paclitaxel a été démontrée en termes de survie sans progression dans les deux populations d'analyse, à savoir en ITT et dans la sous-population des patients exprimant PDL1 à plus de 1 %.

Dans la population ITT, la médiane de survie sans progression a été de 7,2 mois dans le groupe expérimental et de 5,5 mois dans le groupe contrôle, soit une différence de 1,7 mois en faveur de l'association, avec un petit p significatif et un hazard ratio de 0,80.

Vous avez une slide à l'appui de ma présentation des résultats qui va vous permettre de comprendre un peu le plan d'analyse statistique concernant les critères de jugement qui ont eu un contrôle du risque alpha.

Dans la population PDL1, la médiane de survie sans progression a été de 5,5 mois dans le groupe expérimental et de 5 mois dans le groupe contrôle, soit une différence de 0,5 mois, avec un petit p significatif et un hazard ratio de 0,62.

Les données disponibles en survie globale (à droite de la diapositive) sont issues de deux analyses intermédiaires. Les résultats d'analyse finale ne sont pas encore disponibles.

Lors de la deuxième analyse intermédiaire réalisée sur la population ITT, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les deux groupes. La médiane de survie globale était de 11 mois dans le groupe expérimental et 18,7 mois dans le groupe contrôle avec un hazard ratio de 0,86 et un petit p non significatif.

Compte tenu de ces résultats et du fait que les analyses de la survie globale, comme vous pouvez le voir, en population ITT et PDL1 étaient hiérarchisées, l'analyse dans la population PDL1 devient exploratoire.

La supériorité de l'association atézolizumab/nab-paclitaxel n'est pas démontrée sur la survie globale.

À gauche de la slide, la supériorité n'a pas été démontrée sur l'ORR, le pourcentage de réponse objective évaluée par l'investigateur qui constituait un critère de jugement secondaire hiérarchisé dans les deux populations évaluées.

Concernant la qualité de vie, le temps jusqu'à détérioration de la qualité de vie a été évalué, mais comme critère de jugement secondaire exploratoire n'ayant pas fait l'objet d'un contrôle du risque alpha.

Concernant la tolérance, la fréquence des arrêts de traitement pour événement indésirable était de 6,4 % dans le groupe atézolizumab/nab-paclitaxel versus 1,4 % dans le groupe contrôle. Les événements indésirables de grade III ou IV étaient de 49 % dans le groupe

expérimental et 42 % dans le groupe contrôle. La neutropénie et la neuropathie périphérique sont les événements indésirables de grade III ou IV les plus souvent rapportés.

Les événements indésirables d'origine immunologique sont survenus chez 57 % des patients du groupe expérimental et 42 % des patients du groupe contrôle et constituent des risques importants identifiés du PGR. Chez 7,5 % versus 4,3 % des patients des groupes expérimental et contrôle respectivement, ces événements indésirables d'origine immunologique ont été de grade 3 ou 4. Un cas d'hépatite d'origine immunologique, considéré lié à l'atézolizumab par l'investigateur, a conduit au décès d'un patient de l'étude.

Dans cette indication, il n'y a pas eu de contribution patients.

Nous avons sollicité les expertises du Docteur Bozec, oncologue à l'institut Curie, et du Docteur Dufour et M. Vanier.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> BOZEC LE MOAL**.- Quelques données sur le cancer du sein est intéressant à rappeler. C'est le premier cancer chez la femme en termes d'incidence et de taux de mortalité avec une incidence de l'ordre 59 000 cas en 2018, sur les derniers recensements.

Nous allons nous focaliser sur la pathologie de ce dossier, c'est-à-dire les cancers du sein triple négatif, représentant 15 % des cas, soit environ 8500 à 9000 patientes par an. Ce sont des cancers qui surviennent plus fréquemment chez les femmes jeunes, puisqu'un tiers des patientes ont moins de 35 ans.

Les cancers du sein triple négatif sont un groupe très hétérogène avec une définition commune à chaque sous-groupe : absence de récepteurs hormonaux et absence de surexpression de la protéine HER2.

L'expression PDL1 a été largement analysée dans la littérature, avec des résultats discordants, avec notamment le type de cellules qui expriment préférentiellement PDL1. C'est en cours d'exploration mais intéressant. L'ensemble des données convergent vers le fait que l'expression PDL1 confère un pronostic spontané plus péjoratif.

Au sein de la population, il est important (ce sera élément intéressant à discuter dans l'essai), c'est la population avec mutation BRCA qui représente dans la population générale 5 % des cas. Parmi les cancers du sein triple négatif, cette fréquence augmente. Selon les données de la littérature, elle varie entre 15 et 20 % des cas. Cette fréquence est plus élevée avec, encore une fois, une population jeune.

Pour le descriptif de la population, c'est le cancer du sein qui a un pronostic le plus péjoratif. La médiane de survie est de l'ordre de 15 à 18 mois versus 40 à 45 pour les patientes exprimant des récepteurs hormonaux et plus de 45 pour les patientes ayant une surexpression de HER2. On est sur une population de mauvais pronostic.

La stratégie thérapeutique, jusqu'à ce jour, était exclusivement basée, du fait de l'absence d'expression de RH et HER2 sur la chimiothérapie conventionnelle, avec un logigramme extrêmement standard et très reproductif à l'échelle nationale et internationale : des patientes en première ligne, en rechute au-delà de 12 mois, pouvaient avoir accès à un taxane. Inversement, pour des rechutes plus précoces, l'utilisation était préférentiellement

axée sur le carboplatine ou la capecitabine. Ce schéma est extrêmement reproductible. Le choix de la chimiothérapie se base sur le taux de réponse attendue. Si c'est une patiente très symptomatique, jeune, avec peu de comorbidités, avec un risque de symptôme respiratoire, on peut faire le choix d'une combinaison, mais ce n'est pas une stratégie prioritaire.

Aujourd'hui, ces patientes ont accès à l'ATU atézolizumab qui propose en association le nab-paclitaxel ou le paclitaxel, aujourd'hui seul taxane accessible sur le territoire.

Pour la population BRCA, la stratégie est complètement différente. Dans la pratique courante, c'est une stratégie sur l'ensemble des sites en France. Il est proposé une recherche du statut constitutionnel de BRCA le plus souvent chez ces patientes avec des délais de rendus parfois contraignants de plusieurs semaines ou mois.

Ceci étant, cette population aujourd'hui bénéficie d'une stratégie thérapeutique particulière avec préférentiellement la place des sels de platine et des inhibiteurs de PARP.

Pour ce qui est des résultats, ils ont été largement exposés.

Je voudrais juste rajouter quelques points. Le premier est que cette population autorisait l'utilisation d'un taxane antérieure, notamment en adjuvant. Les résultats en termes d'efficacité, sur la survie sans progression, restent positifs sur les patients ayant reçu antérieurement en adjuvant un taxane et ceux n'en ayant pas reçu avec une proportion plus importante pour les patients n'ayant pas reçu de taxane. Mais c'est un élément qui reste significatif sur les deux autres.

Sur la population des RCA, elle est difficilement analysable. Il s'agissait de 600 patients sur 900 inclus. La population PDL1 positif représentait environ 50 patients testés. Je ne pense pas que l'on puisse conclure sur un effectif aussi faible.

L'autre point qui peut également amener à discussions, ce sont les patientes avec métastase cérébrale. De mémoire, c'était de l'ordre de 50 ou 60 patients. Là encore, les conclusions sont difficiles à porter.

Voilà le socle de la discussion. Vous l'avez compris, la discussion est basée sur une maladie à pronostic péjoratif. Je souligne deux points de discussion : un, les interrogations sur le bras comparateur, notamment en termes d'accessibilité de nab-paclitaxel et du cadre de l'AMM de nab-paclitaxel, en supposant qu'il soit accessible puisqu'il a une AMM en deuxième ligne, sur un essai qui a maintenant une quinzaine d'années. Cet essai incluait les patients en première ligne, mais les résultats sur cette population de première ligne, qui représentait presque 60 % des patientes, se sont révélés négatifs en survie globale.

La problématique du bras comparateur est réelle en termes d'accessibilité de la molécule au nab-paclitaxel, son positionnement en première ligne. Ceci étant, depuis l'utilisation de ce médicament, sa commercialisation, beaucoup d'essais et de revues sont disponibles dans la littérature. J'en ai cité deux dans la discussion. Ils seraient en faveur de son utilisation en première ligne, sachant qu'il n'y a pas de données comparatives strictes sur cette population en phase III randomisée. Ce sont des données observationnelles en utilisation en vraie vie et essentiellement de phase III.

Le deuxième point à discuter, c'est la construction statistique de l'essai. L'avis de notre collègue méthodologiste sera sûrement intéressant. C'est une étude construite en deux temps. Quand on regarde l'historique de l'essai, il était initialement conçu ou posait la question avec un objectif primaire de survie sans progression. Dans la vie de cet essai, il y a eu un amendement permettant de positionner la survie globale en co-critère principal. Nous sentons qu'il y a eu une évolution au cours de l'essai, avec un élargissement du nombre de patients recrutés dans ce cadre.

Le deuxième point, c'est qu'il s'agissait d'une étude hiérarchisée avec, comme cela a été dit, une analyse de la survie globale pour la population PDL1, sous-tendue par les résultats sur la population en ITT. La survie globale sur la population en ITT est non significativement différente et l'essai a été bloqué. Sur le plan méthodologique, cela peut être un élément de discussion pour apprécier ces résultats.

L'élément qui peut être discuté également, pour revenir sur le nab-paclitaxel, c'est le choix de l'utilisation hebdomadaire. Mais la littérature est très large et très dense. Le palier deux doses proposé est le schéma hebdomadaire et est admis de tous (en tout cas de ceux qui ont la possibilité d'utiliser et dans la littérature) sur des paliers de 100 à 150. Celui à 150 est aujourd'hui moins utilisé du fait d'effets secondaires plus importants.

Je voudrais ajouter qu'il existe aujourd'hui... En tous les cas, les inclusions sont terminées depuis l'année dernière et d'autres essais sont en cours. Un essai a été arrêté à l'inclusion. Il reprenait le design de l'essai dont nous parlons avec dans le bras contrôle, le choix du paclitaxel, avec un design intéressant, avec une stratification relativement comparable, une randomisation deux sur un. L'objectif primaire est la survie sans progression. La survie globale passe en objectif secondaire. La méthodologie est la même. Cet essai est clos aux inclusions. Les résultats seront (je l'espère) rapidement disponibles.

Dans la stratégie globale, dans cette population à pronostic péjoratif, les résultats de l'essai sont très encourageants et intéressants en termes de survie sans progression. Ils sont très intéressants en termes de profil de tolérance : nous nous rendons compte que ce sont des effets secondaires généraux. Ils ont dans très peu de cas amené à une interruption de traitement. Cette utilisation est sous-tendue à une expression de PDL1 établie sur du tissu frais avec une méthodologie et un test unique. Je ne pense pas que cela conditionne le dossier, mais c'est un élément de discussion qui peut être impactant en pratique courante en termes de reproductibilité du test. Un certain nombre de tests sont analysés de manière comparative à celui proposé dans l'essai.

Voilà pour ce que je peux vous dire.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci beaucoup. Nous pourrions en discuter après. Je fais appel à notre expert interne, Patrick Dufour.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Je ne reprends pas les données générales. Vous les avez très bien exposées en particulier en soulignant l'importance de la fréquence d'une association avec la mutation de BRCA et BRCA2 qui n'est pas donnée, mais c'est à connaître.

L'ensemble de l'étude pose problème sur le comparateur, le nab-paclitaxel. Le nab-paclitaxel a une autorisation en deuxième ligne de traitement. Il n'a pas d'AMM à date d'aujourd'hui en première ligne de traitement et nous ne l'avons pas évalué en Commission de la Transparence à ce stade, et il n'est pas commercialisé dans cette indication. Cela rend un peu difficile l'applicabilité et la diffusion d'un schéma thérapeutique. Une étude est en cours. Mais elle n'est pas encore disponible. Elle ne le sera que l'année prochaine. En attendant, il faut se positionner sur ce schéma pour lequel une des drogues n'a pas l'AMM.

Les résultats ont été très bien exposés. En PFS, on a un gain modeste dans la population PD, de 1,7 mois. Pour le sous-groupe PDL1, il est plus important, mais cela reste modeste de 2,5 mois.

En survie globale, on a un gain de 2,26 mois, non significatif. Compte tenu de la hiérarchisation, nous ne pouvons pas donner une valeur pour le sous-groupe PDL1+, mais il est un peu plus important avec un gain de 7 mois mais avec la variabilité et les problèmes méthodologiques qu'évoquera Antoine. En termes de toxicité, quelque chose m'a surpris. Globalement, la toxicité de grade 3 est à peu près pareille dans les deux bras. Mais il y a un taux de neuropathie, que donnent les taxanes, deux fois plus important dans le bras expérimental que dans le bras contrôle. C'est 2,7 % dans le bras contrôle et 5,5 dans le bras expérimental. Ce sont des neuropathies de grade II et IV. C'est un élément. Les neuropathies altèrent la qualité de vie des patientes de façon relativement importante.

Globalement, je suis d'accord avec ce qui a été dit. A priori, nous avons un essai dont la méthodologie, c'est-à-dire le design, est correct, mais avec des résultats moyens en termes de PFS et difficilement interprétable en survie globale. Même dans ce cadre, les gains ne sont pas très importants, sauf dans le sous-groupe PDL1 positif.

Nous n'avons pas les résultats très clairement donnés pour les PDL1 négatifs. Quand on étudie le protocole, cela ne donne rien dans ce groupe. C'est pourquoi ce n'est retenu que dans le PDL1 positif. Cela revient à la discussion précédente où on disait que PDL1 était discutable.

La toxicité est modérée et acceptable. La toxicité hématologique est identique. Par contre, il y a ce problème neurologique un peu plus important.

La réserve, c'est sur l'amplitude de l'effet. Ce n'est pas très important en PFS. On ne peut pas l'évaluer en survie globale. Le problème majeur de l'étude, c'est que le comparateur n'est pas disponible et n'a pas d'AMM dans l'indication.

**M. LE PRÉSIDENT.** - Merci pour ces deux analyses convergentes.

**M. le D<sup>r</sup> VANIER.** - Pour faire un point, parce que j'ai été contacté lundi. Mine de rien, les plans de répartition de risque alpha deviennent de plus en plus complexes et sophistiqués et un peu « Frankenstein ». C'était pour savoir si l'interprétation des résultats était censée ou pas.

Je suis allé lire le plan d'analyse statistique fourni par l'industriel. Je trouve que ce qu'ils ont écrit au global ne tient pas totalement la route par rapport à de bonnes pratiques

méthodologiques, mais cela n'a pas forcément de grande incidence ici sur l'interprétation des résultats. Je ne vais pas vous embêter avec les détails techniques de la répartition du risque alpha.

Le fait que ce ne soit pas très bien écrit dans le plan d'analyse statistique et que ce ne soit pas non plus correct montre que, quand les gens commencent à faire des choses trop sophistiquées, au bout d'un moment, ils ne savent pas ce qu'ils font et ne maîtrisent pas bien le sujet. C'est un peu gênant, et ce sera de plus en plus difficile quand les industriels vont sophistiquer de plus en plus ces plans d'analyse de savoir s'ils sont de bonne foi, de savoir s'ils essaient de nous arnaquer ou de savoir s'ils ne savent pas ce qu'ils font et font n'importe quoi. Bref !

Il y a un abus de langage qui m'a gêné. Ce n'est pas grave, puisque les résultats sont relativement propres, mais il est faux de dire que les deux critères de jugement sont des co-critères de jugement principaux. Normalement, le principe d'un co-critère de jugement principal, c'est que l'on décide que dans la pathologie, on ne peut pas trancher sur quel est le critère le plus important des deux et on déclare l'étude positive si les deux critères sont positifs. Quand on fait cela, vu que c'est extrêmement strict, puisque l'étude n'est positive que si les deux critères le sont, on teste les deux critères à 5 %. On ne déclare l'étude positive que si les deux critères sont positifs à 5 %. Ici, cela ne tient pas la route, puisque cela reviendrait à dire que la survie sans progression a autant d'importance que la survie globale. Ce qu'ils ont fait est propre, mais en termes de vocabulaire, ce n'est pas le bon. Ce qu'ils ont fait n'est pas stupide. Ils se sont donné la possibilité d'inclure. C'est une situation de multiples critères de jugement principaux et non pas de co-critères. Ils se sont donné la possibilité d'avoir un critère plus important que l'autre, la survie sans progression, mais ils ont admis que la survie globale était plus importante, donc ils ont mis la majorité du risque alpha sur la survie globale et très peu de risque alpha sur la survie sans progression. Cela correspond à une procédure de Bonferroni pondérée. En fait, quand on répartit le risque alpha avec une de Bonferroni, on n'est pas obligé de mettre le même risque à chaque critère, on peut pondérer en déclarant que des critères sont moins importants que d'autres. Ils ont mis quatre fois plus d'importance à la survie globale qu'à la survie sans progression.

Au final, le point important, c'est que ce qui était effectivement correct, c'est que là, actuellement, nous ne pouvons pas considérer que ce qu'ils observent sur la survie globale chez les PDL1+ peut être pris en compte. À titre informatif, malgré tout, ce qui est embêtant, c'est que c'était le résultat le plus favorable quand on était simplement sur l'observation des différences de survie. Si nous voulions considérer que ce résultat avait de l'importance et qu'il rompait la séquence hiérarchique, le risque alpha global de l'ensemble des résultats ferait que nous aurions 18,5 % de chance de mettre en évidence un résultat alors qu'il n'y en a pas (sur l'ensemble des tests, il y aurait au moins un faux positif).

Au final, le point important, c'est que je suis en accord avec le fait que nous prendrions un risque alpha important si nous attribuions une force de preuve aux résultats sur la survie globale PDL1+. C'est propre de considérer un résultat exploratoire et non pas une démonstration.

L'autre point, c'est que je me rends compte que les industriels sophistiquent de plus en plus. Cela m'a « pris la tête » hier de comprendre tout cela.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.-** Si j'ai bien compris, c'est l'analyse encore intermédiaire de la survie globale et que nous aurons, dans le courant de l'année, les résultats de l'analyse finale. Aujourd'hui, la séquence hiérarchique est interrompue sur une analyse intermédiaire non consolidée. Peut-être (nous ne savons pas) que la survie globale sera significative au seuil de 4 % sur l'analyse finale et nous pourrions alors regarder les sous-groupes PDL1.

**M. le D<sup>r</sup> VANIER.-** Oui, j'ai oublié de préciser ce point. À ce stade, l'analyse de la survie globale est intermédiaire et non pas finale, prévue plus tard, en juillet 2020. Par contre, une fois que nous aurons les résultats finaux, j'aimerais bien me repencher sur la significativité à laquelle ils devront se comparer. Je ne m'en suis pas préoccupé, puisque nous sommes à l'analyse intermédiaire et que ce n'était pas significatif, quelle que soit la manière dont on le prenait, mais je ne suis pas sûr qu'en mélangeant des analyses intermédiaires avec répartition du risque alpha avec toute la séquence conditionnelle et hiérarchisée, ils aient tout fait proprement.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** J'ai entendu que le gain de survie ITT était aux alentours de deux mois. Je lis dans un rapport que le gain de survie des PDL1 positifs est de sept mois. Cela veut dire que le gain de survie dans les PDL1 négatif est inférieur. La proportion, c'est à peu près 50/50. Si je comprends bien, la survie est moins bonne dans les PDL1 négatif.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.-** Autant qu'il m'en souviene, il n'y avait pas... Je vais voir avec [REDACTED]. J'avais posé la question.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est une analyse en sous-groupe. Cela suggère une survie globale diminuée pour les PDL1 négatif.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Deuxièmement, par rapport à la disponibilité du nab-paclitaxel, je comprends que pour le paclitaxel, il y a un essai en cours. Que feraient les oncologues qui s'occupent du sein avec les résultats de cet essai, si on valorisait ? Le médicament ne sera pas disponible, on n'en fera rien et on attendra étude avec le paclitaxel. Est-ce que je me trompe ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> BOZEC LE MOAL.-** Pour les praticiens, l'ATU est disponible et l'utilisation est exclusivement basée sur le paclitaxel. Si vous faites allusion aux résultats de l'étude 131, nous ne l'aurons pas avant l'année prochaine. Ce sera compliqué. Si vous faites allusion au fait que l'ATU se terminant, que ferons-nous de nos patients dans l'attente des données de l'étude 131 ? Cela va être compliqué.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** C'est la question. On est dans une sorte de boucle qui aboutit dans un cul-de-sac.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> BOZEC LE MOAL.-** Nous risquons d'être dans une chronologie qui aboutira une phase avec un gap en termes de disponibilité du paclitaxel.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Dans ces conditions, les patientes qui ont commencé un traitement ont toujours ce qu'il faut pour poursuivre.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> BOZEC LE MOAL.-** Bien sûr, nous aurons un taxane hors de ce cadre.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Je ne sais pas quelle sera la décision de la Commission, mais valoriser l'association, c'est valoriser le nab-paclitaxel que nous n'avons pas évalué, qui n'a pas d'AMM. C'est gênant.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Un point de vocabulaire. Patrick, tu disais que c'est le comparateur, mais en fait, c'est le traitement de base. Le comparateur, c'est le placebo. C'est nab-paclitaxel contre placebo. Je suis tout à fait d'accord, c'est juste sur le terme.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Y a-t-il d'autres questions ?

*(Réponse négative)*

Merci beaucoup. Nous allons délibérer.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Y a-t-il un test d'interaction sur l'analyse en sous-groupe PDL1 ?

**[REDACTED], pour la HAS.**- Non, je n'ai pas vu de test d'interaction.

*(L'expert quitte la séance.)*

**M. LE PRÉSIDENT.**- Y a-t-il d'autres remarques ? Patrick a soulevé les points gênants, en insistant en fin de discussion sur le fait qu'un produit n'a pas été évalué par la Commission et est compris dans le traitement proposé. Cela me paraît un peu gênant.

Ensuite, ils ont mis la survie globale en critère principal. Elle ne sort pas. La survie sans progression n'est pas évaluée. Nous sommes à + 2 mois, non évaluables.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Ce qui me gêne aussi, c'est que pour les PDL1 négatif, la survie est moins bonne. Je voulais faire une remarque sur la sophistication des industriels dans leurs analyses. Ils se tirent une balle dans le pied. Comme disait Antoine, ils ne savent plus ce qu'ils font. Je ne pense pas que ce soit de l'arnaque pure et simple, mais ils ne savent ce qu'ils font.

Cela n'a rien à voir avec cet industriel. Pour le nivolumab, l'ipilimumab, dans le cancer du poumon, avec l'étude Checkmate 227, cela a été retiré dans l'AMM européenne puisqu'avec l'analyse de sous-groupe, plus personne n'y comprenait rien et l'industriel a compris qu'il n'obtiendrait rien. Là, nous sommes en plus dans des analyses de sous-sous-groupe dont certains sortent en survie moins bonne.

**M<sup>me</sup> KONE, pour la HAS.**- Dans ce cas précis, c'est pris en compte par l'AMM. C'est spécifié chez les patients présentant une expression de PDL1. C'est intégré dans l'AMM.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Nous avons échangé avec Serge en aparté. Il faut peut-être attendre le résultat du traitement de base qui sera disponible ici un an à peu près et le résultat d'analyse globale qui sera peut-être positive. Nous ne savons pas. Si la survie globale est positive, ils pourront faire l'analyse d'interaction PDL1 sur la survie globale hiérarchiquement prévue. Là, nous aurons alors des réponses intéressantes qui ne sont pas disponibles aujourd'hui.

**M. LE PRÉSIDENT.**- C'est doublement prématuré.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Nous aurons les résultats finaux en juin ?

**[REDACTED], pour la HAS.**- L'analyse finale est prévue pour juillet 2020.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- À six mois près, ce n'est pas très...

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Il est difficile de valoriser le produit à ce stade, en raison du nab-paclitaxel, du fait d'étude en attente (que se passera-t-il avec le paclitaxel ?) et si le produit a une efficacité en première ligne, que le laboratoire présente en première ligne, qu'il demande une autorisation.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous sommes d'accord et nous passons au vote. Le laboratoire demande un SMR important et une ASMR de niveau III.

Qui est pour un SMR important ?

*(Il est procédé au vote.)*

SMR insuffisant : unanimité (19 voix)

Merci.

## **2. TECENTRIQ 840 mg (carcinome urothélial) – Extension d'indication**

**M. LE PRÉSIDENT.**- Troisième indication.

**[REDACTED], pour la HAS.**- C'est une indication que vous examinez en monothérapie dans le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique soit en deuxième ligne après une chimiothérapie antérieure à base de sel de platine soit en première ligne chez les patients considérés éligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PDL1 à plus de 5 %.

Bien que le laboratoire n'ait pas sollicité le remboursement dans cette indication, s'agissant d'une demande de primo-inscription, vous devez examiner toutes les indications de l'AMM.

Pour rappel, cette indication avait fait l'objet d'un examen par la CT en janvier 2018 pour la spécialité TECENTRIQ au dosage à 1200 mg. Cet examen avait donné lieu à un projet d'avis dans lequel vous aviez octroyé un SMR insuffisant, puis, avant adoption de l'avis définitif, le laboratoire avait retiré sa demande.

Depuis cet examen, le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données dans cette indication. Les données disponibles sont celles qui avaient été déposées par le laboratoire en 2018 concernant TECENTRIQ 1200 mg.

En deuxième ligne après une chimiothérapie à base de platine, les données sont issues d'une étude de phase III (IMvigor211), randomisée, ouverte, comparative versus un protocole de chimiothérapie au choix de l'investigateur qui a été négative sur son critère de jugement principal qui était la survie globale.

En première ligne chez les patients inéligibles au cisplatine, les données sont issues d'une étude de phase II (IMvigor210) non comparative, également négative sur son critère de jugement principal, à savoir le pourcentage de réponse objective.

À noter que KEYTRUDA est également indiqué dans cette indication. Vous lui avez octroyé un SMR important et une ASMR IV dans le traitement de deuxième ligne après sel de platine.

Dans cette indication, il y a eu une contribution patients de l'association Les Zuros. Patrick Dufour est également rapporteur.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Je ne vais pas reprendre ce que vous avez dit sur les deux études. Nous avons vu le produit en Commission de la Transparence. Nous avons octroyé un SMR insuffisant. Il n'y a pas d'éléments nouveaux dans le dossier. Le laboratoire ne demande pas le remboursement de la molécule. Il y a une phase III avec beaucoup de patients, plus de 900. Ils ont choisi un critère de jugement principal, la survie globale avec un test de supériorité qui n'a pas été revu. Les résultats sont à peu près les mêmes que la chimiothérapie, mais il n'y a pas de tests de non-infériorité. À ce stade, cela a été rejeté. Puis, il y a une étude comparative, dans laquelle ils ont pris comme critère principal une augmentation du taux de réponse avec un critère très optimiste d'augmentation de 30 % qui n'est pas retrouvé. Nous avons une deuxième étude négative.

Nous sommes dans la même situation que la fois précédente. Je ne vois pas pourquoi changer d'avis.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Jean-Pierre, tu veux intervenir ?

**M. Le P<sup>r</sup> THIERRY.**- Je voudrais répercuter la contribution des Zuros. C'est une association indépendante qui fonctionne dans un réseau social fermé. Elle a fait une contribution. En interrogeant sur son réseau, elle a eu un certain nombre de réponses.

Après avoir rappelé le fardeau important de la maladie, la contribution passe en revue les différentes approches thérapeutiques. Il y a le rapport d'un cas et d'un patient décédé pris en charge avec TECENTRIQ.

Ce qui est intéressant, ce sont les attentes d'une association, dès que nous parlons de thérapie ciblée. Ils ont eu vent du communiqué de l'ESMO sur la survie sans progression. Ils savent que la survie globale n'est pas confirmée. Il pense qu'il y a une bonne tolérance d'après l'étude IMVigor 211. Ils soulignent qu'une partie des patients ne sont pas éligibles au traitement standard, notamment pour insuffisance rénale et pour d'autres raisons. Cela traduit une attente importante d'une thérapie ciblée par une association de patients.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci Jean-Pierre. Avez-vous des questions sur le produit qui a été présenté de façon assez claire par la chef de projet et par Patrick ? Y a-t-il des questions complémentaires ?

*(Réponse négative)*

Je n'en ai pas non plus, parce que les critiques que tu as exprimées, j'y adhère complètement et apparemment la Commission aussi.

Le laboratoire ne demande rien.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Néanmoins, comme c'est une primo-inscription, vous devez l'évaluer.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous n'avons pas à voter.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Si, le laboratoire peut ne pas solliciter le remboursement, mais c'est une première demande d'inscription, vous devez le voir dans l'entière responsabilité de son AMM.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Que faisons-nous pour le CBNPC ?

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Nous le voyons après.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Qui est pour un SMR important ? Modéré ? Faible ? Insuffisant ?

*(Il est procédé au vote.)*

SMR insuffisant : unanimité (19 voix).

Merci beaucoup.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Une question de méthodologie. Pourquoi voter sur quelque chose que l'on ne demande pas ?

**M. LE PRÉSIDENT.**- Cela a été dit au début par le chef de projet.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- C'est réglementaire. Quand un médicament s'inscrit (là, il y avait un nouveau dosage, donc c'est un nouveau médicament), vous devez l'évaluer dans l'entière responsabilité des indications d'AMM et non pas là où le laboratoire fait ses demandes. Ce n'est pas le cas quand vous faites un renouvellement d'inscription. Précisément, vous regardez ce qui est déjà inscrit au remboursement.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Effectivement, cela paraît surprenant.

### **3. TECENTRIQ 840 mg (CBNPC) – Inscription (PIS)**

**[REDACTED], pour la HAS.**- La troisième indication que vous examinez est celle en monothérapie dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique en deuxième ligne après une chimiothérapie antérieure. Le libellé de l'indication d'AMM précise que les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK doivent également avoir reçu des thérapies ciblées avant de recevoir TECENTRIQ.

Dans cette indication, TECENTRIQ 840 mg constitue un complément de gamme de TECENTRIQ 1200 mg. Dans son avis d'inscription du 30 mai 2018, vous avez octroyé à TECENTRIQ 1200 mg un SMR important dans le traitement de deuxième ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique à l'exception du CBNPC avec réarrangement ALK et un SMR insuffisant chez les patients ayant un réarrangement du gène ALK.

Sur la base de cet avis, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR V dans le CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure et ne sollicite pas le remboursement dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec réarrangement du gène ALK, après une chimiothérapie antérieure.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- J'ai des questions, mais on ne m'a pas demandé de revoir le dossier. On regarde juste la décision du 30 mai 2018. C'était une analyse intermédiaire et il était prévu, dans les attendus, une mise à jour en 2019. La question, c'est si cette mise à jour a eu lieu.

Deuxièmement, dans le sous-groupe EGFR, la survie était moins bonne sous immunothérapie que sous chimiothérapie. Je ne sais pas si c'est une chimiothérapie ou une thérapeutique par TKI. Est-ce que EGFR fait aussi partie de l'exclusion de ce complément de gamme à côté de ALK ?

Enfin, c'était un ASMR IV versus docétaxel. Là, c'est ASMR V vis-à-vis de quoi ?

██████████, pour la HAS.- Du TECENTRIQ 1200 mg.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Je voudrais le préciser. C'est un complément de gamme. C'est quelque chose de particulier. Il faut se fier sans doute aux évaluations précédentes. Il serait bien qu'elles soient claires et que nous puissions nous prononcer, si nous devons le faire. C'est probable. C'est une PIS ?

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Je vais expliquer l'évaluation. Il y a des choses à clarifier.

En fait, vous devez inscrire au remboursement un nouveau dosage de TECENTRIQ, TECENTRIQ 840 mg. Lors de l'inscription, l'AMM a inclus le cancer du sein triple négatif, nouvelle indication sur laquelle vous venez de vous prononcer. L'AMM a remis en avant le carcinome urothélial. Vous deviez vous reprononcer et aller au bout. Les décrets ont changé et le laboratoire ne peut plus retirer la demande. Puis, il y a l'indication bronchique classique et le dosage vient en complément de gamme du 1200. S'il n'y avait eu que cette indication, ce serait passé dans une PIS. C'est un complément de gamme. Cette indication n'a pas changé par rapport à l'évaluation initiale faite, dont je rappelle les conclusions : SMR important dans une indication restreinte. Je te passe la parole, ██████████.

██████████, pour la HAS.- L'avis de 2018 concerne TECENTRIQ 1200 mg dans la même indication. Vous aviez octroyé un SMR important dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure avec, en mention, le fait que les patients avec mutation activatrice de l'EGFR devaient avoir reçu une thérapie ciblée, mais ces patients font partie de l'octroi du SMR important. Vous aviez octroyé un SMR insuffisant dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec arrangement du gène ALK.

Pour le SMR insuffisant, l'ASMR était sans objet. Pour le SMR important, l'ASMR était de niveau IV par rapport au docétaxel dans l'indication.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.-** Pour ma gouverne, par rapport au dossier de ce matin, pouvez-vous rappeler le bénéfice, notamment en survie et son ampleur dans cette indication ?

**[REDACTED], pour la HAS.-** Il y avait eu une supériorité de l'atézolizumab par rapport au docétaxel sur la survie globale avec un gain de 2,2 mois. Il y avait des incertitudes sur la quantité d'effet dans le sous-groupe des patients présentant une mutation EGFR.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Tu peux faire une remarque, mais nous n'allons pas tout rediscuter.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Il y avait une mise à jour prévue par 2019. L'avons-nous ? Sinon, pourquoi ?

**[REDACTED], pour la HAS.-** Le laboratoire n'a pas déposé de nouvelles données.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Nous pouvons peut-être leur demander.

**[REDACTED], pour la HAS.-** Pourquoi ? Je ne sais pas.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Il était prévu une mise à jour. On constate que les dossiers sont hyper prématurés. Là, ils ont dit qu'ils allaient amener un update.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous pouvons en profiter pour le rappeler, mais ce n'est pas une réévaluation.

**[REDACTED], pour la HAS.-** Des données étaient attendues, mais quand la Commission a évalué TECENTRIQ, elle n'a pas demandé formellement que le laboratoire les dépose, comme cela peut être le cas dans certains cas pour conduire une réévaluation. Mais des données étaient prévues pour 2019. A priori, nous ne les avons pas reçues.

**M<sup>me</sup> DEGOS, Présidente.-** Nous pourrions le rappeler.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Nous ferons le point. Nous avons énormément de dossiers au service. Il y en a un dans cette indication déposée par le laboratoire Roche. Nous dirons s'il s'agit de cela. C'est possible.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Tu entends, Serge, nous ne sommes pas certains qu'ils ne l'ont pas déposé. Nous avons du mal à éponger les dossiers qui arrivent en masse.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** C'est un dépôt récent, il y a 20 jours. Il n'est pas ouvert. A priori, il est chez nous, donc sera chez vous rapidement.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci pour cette précision rapide.

C'est un complément de gamme. Il faut voter ?

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Oui, pour aligner sur l'évaluation du TECENTRIQ 1200.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous allons aligner, si vous êtes d'accord. Le SMR évalué était important et insuffisant.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Peut-être vous pouvez voter sur l'alignement du complément de gamme, oui ou non ?

**M. LE PRÉSIDENT.**- Êtes-vous favorable à l'alignement par rapport à ce qui a été dit ?

*(Il est procédé au vote.)*

Pour l'alignement : unanimité (19 voix).

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Ce complément n'apporte rien de plus par rapport au TECENTRIQ 1200 déjà évalué.

**M. LE PRÉSIDENT.**- C'est de l'administratif pur.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> GARNIER.**- Peut-être que je me trompe, mais nous avons admis une ASMR IV. C'est une ASMR IV pour un complément de gamme.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Non, les compléments de gamme sont traités de la même façon. Ils n'apportent rien de plus. C'est une ASMR V par rapport à l'évaluation comme un complément de gamme classique. C'est un SMR important dans l'indication que je ne rappelle pas, SMR insuffisant en miroir et une ASMR V par rapport à l'évaluation initiale comme pour tout complément de gamme.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Valérie est vigilante. Cela aurait été fait, mais c'est nécessaire de le préciser.

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