



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 – Extension d’indication

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons commencer la journée oncologie.

M. LE PRÉSIDENT.- C’est très riche de façon générale, mais aujourd’hui en particulier. Nous commençons par TECENTRIQ.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Pour ce dossier, tous les membres peuvent participer aux débats et au vote.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- En préambule, la Commission siège sans lien, parce qu’il y a des déports pour les dossiers. Si vous avez contracté des liens et que votre DPI n’est pas à jour, vous êtes amenés à le signaler comme habituellement.

(L’expert, Marie-Ange Massiani, entre en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Merci au Docteur Massiani de nous rejoindre.

Le chef de projet présente le produit et nous vous cédonsons la parole.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous examinez la spécialité TECENTRIQ 1200 mg, à base d’atézolizumab, dans le cadre de sa demande d’inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités, dans son extension d’indication obtenue en septembre 2019 en association au carboplatine et à l’étoposide en première ligne de traitement des patients adultes atteints d’un cancer bronchique à petites cellules de stade étendu.

Je vous rappelle que cette spécialité est disponible en France dans le cadre d’une procédure d’ATU de cohorte depuis mai 2019. Cette spécialité dispose de plusieurs indications, notamment dans la prise en charge du carcinome urothélial, du carcinome bronchique non à petites cellules, et plus récemment dans le cancer du sein triple négatif.

Je laisserais les experts présenter la stratégie thérapeutique.

Les données à l’appui de la demande reposent sur une étude de phase III, IMpower 133, étude de supériorité, randomisée, menée en double aveugle qui a comparé l’atézolizumab associé à une chimiothérapie à base de carboplatine et étoposide en induction suivie de l’atézolizumab seul en entretien par rapport à la chimiothérapie seule.

403 patients ont été randomisés dans l’étude. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l’inclusion étaient comparables. Il y avait une majorité d’hommes, d’âge médian 64 ans, en bon état général (pour 65 % d’entre eux avec un score de performance ECOG de 1). 97 % étaient fumeurs ou anciens fumeurs. 9 % avaient une ou des métastases cérébrales. La positivité du récepteur PDL1 n’était pas un critère d’inclusion.

Il y avait deux co-critères de jugement principaux, la survie sans progression et la survie globale. Après un suivi médian de 13,9 mois, la médiane de survie globale dans le groupe

atézolizumab était de 12,3 mois versus 10,3 mois dans le groupe chimiothérapie, soit une différence de deux mois, statistiquement significative.

Pour la médiane de survie sans progression, elle était de 5,2 mois dans le groupe atézolizumab, versus 4,3 mois dans le groupe placebo, une différence de 0,9 mois également statistiquement significative.

Les données de tolérance sont similaires au profil de l'atézolizumab connu dans ses autres indications. Le pourcentage de patients avec un événement indésirable, un événement indésirable sévère ou un événement indésirable grave était comparable entre les groupes. Nous notons une proportion plus importante de patients qui ont eu un événement indésirable ayant entraîné un arrêt définitif du traitement ou une interruption temporaire du traitement. On note également un peu plus d'événements immunologiques.

Je laisse la parole aux experts.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Vous avez la parole.

M^{me} le D^r MASSIANI.- Le cancer bronchique à petites cellules représente 15 % des cancers bronchiques actuellement. Il y a 40 000 nouveaux cas de cancers bronchiques par an en France actuellement. Son incidence diminue. Il est à 70% de fréquence métastatique au diagnostic. Il est assez terrible, puisque les patients, malgré une réponse à la chimiothérapie initiale qui repose sur ce qui est donné comme comparateur, une association platine VP16, avec taux de réponse à la première ligne de chimiothérapie de 70 ou 80 %, récidivent très vite et là nous sommes démunis. Malgré pas mal d'essais depuis une trentaine d'années, nous n'avons pas avancé sur le traitement systémique de ces cancers.

Cette étude, quand elle a été présentée avec des résultats de survie modeste, puisque nous avons une survie sans progression d'un mois et un bénéfice en survie de deux mois, a quand même été vue comme une avancée. À la lecture des résultats, quand nous regardons plus en détail, nous nous apercevons qu'il y a un bénéfice à long terme. Il n'apparaît pas forcément quand nous regardons les paramètres survie sans progression et survie globale. Comme souvent dans les essais d'immunothérapie, nous voyons des patients, malheureusement non identifiables, dont nous pourrions parler, qui bénéficient clairement du traitement.

Nous n'avons peut-être pas le recul nécessaire, mais nous n'avons pas l'effet plateau comme dans les autres essais de chimiothérapie dans le cancer bronchique. Il serait intéressant d'avoir les résultats à long terme. Quand nous regardons des résultats de survie à un an, nous passons de 38 à 51 %. Il y a un vrai bénéfice en survie. Pour nous, c'est une avancée. C'est un médicament que nous avons actuellement en ATU et que nous avons envie de proposer aux malades.

Une donnée importante. Les patients ont une survie brève. La qualité de vie est un élément important. En poursuivant l'atézolizumab, en maintenant, nous pouvons nous demander si nous n'altérons pas la qualité de vie en imposant une contrainte. On n'a pas la réponse dans l'étude. Des questions de qualité de vie n'ont pas été posées dans ce sens. Mais pour connaître pour la maintenance de cancer bronchique non à petites cellules, les patients acceptent volontiers de garder un traitement en maintenance pour prolonger leur survie.

Sur les données de tolérance, pour utiliser les traitements en ATU, la mauvaise tolérance est vraiment dominée par la mauvaise tolérance de la chimiothérapie. C'est connu. Carboplatine VP16, cela donne des nausées, de la fatigue, etc. Mais il y a un gain sur les symptômes assez rapide grâce à l'efficacité du traitement. La toxicité ajoutée avec l'immunothérapie au décours, c'est chez les patients ayant répondu à la chimiothérapie. Ces toxicités de l'immunothérapie sont bien connues. Il n'y en a pas de nouvelles démasquées dans l'étude. Elles sont gérables au quotidien.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous discuterons à la suite du rapport du rapporteur interne, Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN.- En fait, je ne vais pas reprendre tout ce que vous avez dit. Effectivement, le cancer à petites cellules était désespérant. En fait, quand on fait de la chimiothérapie, cela fond comme neige au soleil. Dans les années 70, j'avais fait ma thèse dessus, nous pensions qu'un abord de type hématologique avec autogreffe changerait quelque chose. Cela n'a absolument rien changé. Il n'y a rien de nouveau depuis 30 ans sur ce concept.

Pour l'immunothérapie, il y a déjà eu des essais avec d'autres molécules, notamment l'association nivolumab/ipilimumab, mais cela n'a rien donné. Il n'y avait pas d'amélioration de la survie globale.

En parallèle avec la molécule dont nous discutons aujourd'hui, il y a une autre immunothérapie, que nous verrons venir rapidement ici, durvalumab, qui donne à peu près le type d'amélioration et la quantité d'amélioration comparable à aujourd'hui.

Une fois dit cela, nous examinons l'atézoлизumab. Je passe sur le fait qu'il a déjà été examiné pour les cancers non à petites cellules. La molécule semble un peu différente de nivolumab et pembrolizumab. Dans les indications identiques, la quantité d'effet est difficile à apprécier. Nous l'avons vu récemment. Nous lui avons donné un ASMR V dans un design compliqué de non à petites cellules.

Ensuite, cette étude IMpower 133 montre un petit avantage de survie. Au niveau de la survie sans progression, c'est aussi mauvais d'un côté que de l'autre : 0,6 mois ou 0,9 sur cinq mois, c'est trois fois rien, mais c'est la règle du jeu dans les immunothérapies. Nous sommes dans une classe thérapeutique où si nous regardons la PFS, on ne s'attend pas à grand-chose. Sur la survie, l'amélioration est plus intéressante. Ici, l'amélioration sur la survie globale est modeste. Il n'y a pas d'ébauche de parallèles avec des survivants au long cours. Mais dans un domaine qui était désespérément vide, la petite amélioration apportée ici est la bienvenue, mais elle est modeste.

Quand nous regardons le taux des répondeurs, cela n'améliore pas ce taux. Est-ce que cela améliore le taux des réponses complètes ? C'est 2,5 % versus 1,5 %. En gros, pour le moment, c'est une petite amélioration. En termes de valorisation, je pense que c'est un ASMR IV, puisque c'est très modeste.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est vrai que c'est une situation un peu particulière. Nous vous sentons très démunis dans cette pathologie. C'est un traitement de dernier recours qui vous apporte

un petit plus, petit plus mais petit plus incontestable. Vous reconnaissez cet avantage aux médicaments.

Il est important de savoir que nous sommes dans une situation extrêmement délicate au plan clinique avant de juger ce que nous donnerons comme niveau d'évaluation. Cela vaut la peine de le préciser.

Nous pouvons regretter que de ne pas donner de renseignement sur la tolérance. Nous connaissons la tolérance à ce type de traitement. Il y avait une ATU d'extension. Nous n'avons pas de données valables sur la tolérance du médicament et la qualité de vie, qui est bien grand mot dans cette pathologie, mais au moins tolérance. On s'insurge toujours dans la Commission quand les données de tolérance sont rares. Quand il y a une ATU, c'est assez inadmissible de ne pas avoir ces données de tolérance puisque les patients sont extrêmement bien suivis.

Les usagers n'ont pas donné d'avis.

M. le P^r DUFOUR. - Les gains sont modestes, comme cela a été dit en survie sans progression et survie globale. L'étude n'est pas stratifiée sur PDL1, mais dans la note communiquée, il semble que les patients qui n'ont pas d'expression de PDL1 ont une survie plus longue que ceux qui l'ont, ce qui est perturbant. Y a-t-il une explication ?

M. le D^r KOUZAN. - Ce sont des analyses post-hoc mais je pense qu'aujourd'hui PDL1, TMB, tous ces marqueurs, nous n'y comprenons rien. C'est tout ce que je peux dire. C'est contre-intuitif. En PDL1, il n'y a pas d'avantage. On n'y comprend rien.

M. LE PRÉSIDENT. - Je suis d'accord.

M^{me} le D^r DEGOS. - Cela fait plusieurs années qu'on n'y comprend rien. Cela ne s'est pas du tout amélioré ? C'est toujours de l'immunohistochimique.

M^{me} le D^r MASSIANI. - Dans le cancer bronchique non à petites cellules, nous nous en servons au quotidien. Nous trouvons des anticorps plus pertinents que d'autres.

M^{me} le D^r DEGOS. - Ces anticorps pertinents sont-ils utilisés de façon homogène sur l'ensemble des études ?

M^{me} le D^r MASSIANI. - Oui, on ne décide pas de traitement de première ligne sans un pourcentage PDL1 dans le non à petites cellules, mais dans le petites cellules, les résultats sur les marqueurs sont discordants. Du coup, c'est compliqué. Les laboratoires utilisent des anticorps différents, des techniques différentes...

M^{me} le D^r DEGOS. - Ce n'est pas standardisé ?

M^{me} le D^r MASSIANI. - C'est standardisé dans une indication.

M. LE PRÉSIDENT. - Mais les techniques de dosage ?

M^{me} le D^r MASSIANI.- Les techniques d'immunohistochimie ? Non, ce ne sont pas les mêmes anticorps pour les maladies. Dans le cancer bronchique non à petites cellules, on a réussi à se mettre d'accord. Les laboratoires d'anapath avec l'aide des laboratoires pharmaceutiques ont réussi à uniformiser les pratiques et valider les outils. Dans les autres spécialités, je connais moins, mais ils n'utilisent pas forcément les mêmes anticorps.

Nous avons eu des résultats sur les petites cellules laissant penser que le PDL1 était prédictif. C'était avec le pembrolizumab, chez les patients avancés. Ils retrouvaient une valeur prédictive du PDL1 pour l'utilisation du pembrolizumab. Ce n'était pas le même anticorps. Dans l'essai avec le durvalumab, on a exactement les mêmes résultats, c'est-à-dire que le PDL1 n'est absolument pas prédictif.

M. LE PRÉSIDENT.- Mais pour la validation des outils, il y a eu des essais réalisés d'un laboratoire à l'autre ? Cela a été fait ?

M^{me} le D^r MASSIANI.- Oui, dans le non à petites cellules.

M. le D^r KOUZAN.- En réfléchissant, nous pouvons ajouter que nous ne sommes pas dans une immunothérapie nue mais dans une immunothérapie associée à de la chimiothérapie. Peut-être qu'un peu comme quand il y a eu les associations immunothérapie/radiothérapie, nous avons l'impression que les deux associés font que le métabolisme cellulaire est complètement différent de quand il y a immunothérapie sans traitement associé. Peut-être que les PDL1 que nous ne trouvons pas existaient ou sont synthétisés, etc.

M^{me} le D^r MASSIANI.- Sur les objectifs secondaires, notamment le taux de réponse, c'est pareil dans les deux bras. Il est dominé par la réponse à la chimiothérapie. Les deux courbes sont identiques au début, et après, elles vont. Ce n'est pas sur ce taux de réponse que nous jugeons l'efficacité du traitement.

M. le D^r GUILLOT.- Sur PDL1, c'est toujours le même débat. Cela dépend sur quel substrat nous le faisons. Il y a une hétérogénéité si c'est sur la tumeur primaire, les métastases. À l'intérieur des métastases, il peut y avoir des aspects différents. Il est très difficile de dire qu'un patient est PDL1 positif. Je ne parle pas du taux. Le taux en histochimie, c'est subtil.

Nous voyons des choses qui vont dans tous les sens avec cette molécule. Je ne suis pas certain que ce soit un marqueur qui ait un quelconque intérêt sauf peut-être pour les épidermoïdes dans le poumon.

C'est un peu bizarre. Nous le voyons d'emblée en première ligne en association à une chimiothérapie. Nous ne savons pas ce que fait le produit en rattrapage. Chez les patients en échec d'une chimiothérapie conventionnelle, peut-on rattraper les gens derrière ? Quand on voit les résultats, statistiquement, cela marche, mais le bénéfice... La survie sans progression en immunothérapie n'est pas un bon marqueur, je suis d'accord, car ce qui tire la survie globale, c'est les longs répondeurs, mais nous ne les voyons pas. Les courbes sont un peu différenciées, mais elles se rejoignent à la fin.

L'effet clinique est... en disant « modeste », c'est...

M. le D^r KOUZAN.- C'est vraiment modeste.

M. Le P^r GUILLOT.- Je ne sais même pas s'il y a un bénéfice. A-t-on la notion d'atézolizumab seul en deuxième ligne chez ces patients ?

M^{me} le D^r MASSIANI.- Oui, il y a un essai conduit par l'ISCT versus chimiothérapie, il montrait que cela ne marchait pas du tout. Les résultats de la chimiothérapie de deuxième ligne étaient meilleurs. Il y a eu des essais de maintenance avec d'autres immunothérapies (pas l'atézolizumab), car on peut se demander en regardant les courbes si en mettant l'immunothérapie après la chimiothérapie, nous n'aurions pas les mêmes résultats, c'est également négatif.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous n'avons pas d'effet au début, mais habituellement, il y a au contraire une tendance à la surmortalité en début de traitement.

M^{me} le D^r MASSIANI.- C'est rattrapé par la chimiothérapie.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est aussi votre interprétation. La chimiothérapie rattrape cette surmortalité potentielle. Ensuite, seulement, nous voyons les courbes s'écarter plus nettement.

M. Le P^r MERCIER.- J'ai été frappé par ce que vous avez dit, que certains malades avaient l'air de répondre beaucoup mieux.

M^{me} le D^r MASSIANI.- Non, il n'y a pas plus de réponses au début. Cela ne change rien au taux de réponse. C'est mesuré. Il y a des patients qui réévaluent plus tard grâce à ce traitement.

M. Le P^r MERCIER.- Vous avez dit qu'il n'y avait pas moyen de les identifier. Dans l'essai, il n'y a pas deux groupes identifiés qui pourraient obscurcir le résultat global.

M^{me} le D^r MASSIANI.- Ni par la charge mutationnelle, ni le PDL1. Quand nous regardons la courbe, sur les analyses a posteriori, il n'y a pas de sous-groupe identifié répondant mieux à l'atézolizumab.

M. Le P^r THIERRY.- Merci d'avoir cité la qualité de vie dans votre présentation. Je vais être un peu direct. Ne faut-il pas réserver le médicament, vu la faiblesse de l'effet, à des gens en très bon état général, ECOG 1, et est-on sûr qu'on leur a présenté les options de soins palliatifs et de supports précoces ?

M^{me} le D^r MASSIANI.- Le sujet m'intéresse, car je travaille principalement sur l'arrêt des traitements. Nous nous posons toujours la question de commencer les traitements et nous ne savons jamais comment les arrêter.

Sur les patients altérés, nous sommes dans une situation où la chimiothérapie fait fondre la maladie et où ils sont beaucoup mieux. Je n'ai pas la réponse. L'étude a été faite sur les PS0/1. J'aurais la molécule à portée de main et patients PS2, je serais tentée d'essayer l'immunothérapie puisqu'ils s'améliorent très vite et il serait dommage de les priver de cette possibilité.

M. Le P^r THIERRY.- Astreindre à ECOG 1 ?

M^{me} le D^r MASSIANI.- Parce qu'il y a une très bonne réponse à la chimiothérapie, j'aurais tendance à dire non. Nous avons l'ATU et nous avons des patients PS2. Comme dans l'ATU, c'est PS0 ou 1, on ne prescrit pas. Je n'ai pas prescrit l'atézolizumab à ces patients et je l'ai regretté.

Sur les soins de support, nous ne les proposons pas en première ligne de petites cellules, car il y a un bénéfice à vivre 6 mois, 10 mois, un an ou plus. Il y a des patients longs-répondeurs. Ils prennent toujours. En deuxième ligne, je leur dis toujours que cela se discute, mais là c'est la première ligne. La discussion sera ultérieure à mon avis.

[REDACTED], pour la HAS.- J'ai une question sur le schéma de l'étude, qui est un schéma de stratégie. Nous avons l'association de l'atézolizumab avec une chimiothérapie qui était le standard depuis 40 ans. Nous faisons quatre cycles, puis nous poursuivons par une monothérapie avec l'atézolizumab. Quand nous regardons les courbes, cela décroche à partir du quatrième mois. Cela correspond à peu près à un traitement d'induction et on poursuit avec la monothérapie.

N'aurions-nous pas dû évaluer à l'issue d'une induction les répondeurs à qui on maintient un traitement d'entretien ? Le schéma donne une stratégie. C'est pour tout le monde. Nous évaluons in fine après induction et entretien.

L'entretien, habituellement, nous le donnons chez les répondeurs dans d'autres pathologies. N'aurions-nous pas dû nous inspirer de cela pour le schéma de l'étude ?

M^{me} le D^r MASSIANI.- Commencer l'atézolizumab chez tout le monde et continuer que chez les répondeurs ?

[REDACTED], pour la HAS.- Oui, parce que d'après les courbes, cela décroche à la fin de la chimiothérapie.

M^{me} le D^r MASSIANI.- Pour les gens progressent, nous arrêtons l'atézolizumab.

[REDACTED], pour la HAS.- Quand vous évaluez, vous faites deux ou trois cycles pour évaluer la réponse. Les non-répondeurs, vous arrêtez le traitement et vous passez à un autre cycle de chimiothérapie...

M^{me} le D^r MASSIANI.- Ou les soins de support. Oui.

[REDACTED], pour la HAS.- Mais l'étude n'est pas désignée comme cela. Quels que soient les patients, ils ont tous eu induction et entretien et cela a été comparé entre les deux. Il n'y a pas eu de période où nous évaluons et excluons les patients non-répondeurs pour leur donner un autre traitement et nous gardons uniquement les répondeurs. Cela n'a pas été désigné comme cela.

M^{me} le D^r MASSIANI.- Oui, cela n'a pas été désigné comme ça, mais c'est ce que l'on fait en pratique dans le bras expérimental. Il y a ceux qui sont stables chez qui c'est poursuivi, mais en pratique, que voulez-vous faire pour les stables ? Les répondeurs, on continue, les stables, aussi et ceux qui progressent on change de traitement. C'est ce qui se passe dans les études.

██████████, pour la HAS.- En pratique, vous répondez parfaitement à la question. Mais l'étude elle-même ne le préconise pas comme cela.

M. LE PRÉSIDENT.- Dans la vie réelle, c'est ce qui se passe, mais ce n'était pas dans le protocole. Il faudrait une autre étude bien verrouillée.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Deux aspects mineurs mais pas complètement pour la Commission. Le choix du comparateur était carboplatine/étoposide et nous avons l'impression que vous utilisez plus cisplatine/étoposide. Est-ce que cela grève le résultat ?

M^{me} le D^r MASSIANI.- Les recommandations en France disent plutôt d'utiliser cisplatine quand on peut. Il y a eu des méta-analyses, mais nous avons l'impression que l'efficacité est identique et que les profils de tolérance sont différents. En dehors de la France, chez les patients métastatiques avec un tel pronostic, c'est plus carboplatine VP16. En termes d'efficacité, il n'y a pas de différence. C'est le profil de tolérance.

L'autre étude laissait le choix du cisplatine. Pour celle-là, c'était carboplatine VP16. Cela ne me gêne pas chez les patients avec un cancer bronchique à petites cellules métastatique.

M. le D^r KOUZAN.- Je confirme que carboplatine et cisplatine, c'est pareil en termes d'efficacité. Les méta-analyses trouvaient l'épaisseur d'un trait en termes de différence. Par contre, les profils de tolérance sont complètement différents. Quand on a des métastases cérébrales, comme avec le cisplatine, il faut hyperhydrater pour limiter la toxicité rénale, nous utilisons plutôt carboplatine. C'est plus blanc bonnet et bonnet blanc pour l'efficacité. Mais comme les profils de tolérance sont totalement différents, c'est la tolérance, le terrain qui permet de choisir, ainsi que les habitudes. Il n'y a pas de question à se poser de ce côté.

Concernant les questions de ██████████ dans les petites cellules, la plupart des petites cellules réagissent à la chimiothérapie initiale. En plus, toutes les études d'immunothérapie associée à la chimiothérapie montrent qu'il y a peut-être un effet synergique. Je ne pense pas que l'on puisse se poser la question de rebâtir un nouvel essai avec uniquement prescription d'immunothérapie quand les gens répondent, dans les petites cellules, en tout cas.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est important de raisonner en essai potentiel et en vie réelle, ce que font les prescripteurs compte tenu des données à leur disposition.

Avez-vous d'autres questions ?

(Réponse négative)

Merci beaucoup.

(L'expert quitte la séance.)

M^{me} FERARD, pour l'ANSM.- Pour information, le produit passe en comité de pharmacovigilance le 17 mars. Il y a un suivi national. C'est les résultats du troisième rapport sur ce suivi. Sur les données de tolérance de l'ensemble des indications, déclarations spontanées et données des laboratoires, cela passe en CSP pharmacovigilance en mars.

M. le P^r GUEYFFIER.- Je souligne la difficulté que nous rencontrons assez régulièrement de mettre un lien entre un marqueur théorique de réponse et la réponse réelle (ceci pour les études BASKET que nous verrons tout à l'heure). Ce lien difficile à montrer est rarement l'objet d'étude bien faite. Il faut le garder en toile de fond. Les marqueurs de réponse qui sont censés être utilisés pour une médecine personnalisée, c'est une méthodologie complexe avec des tas d'exemples où le raisonnement théorique satisfaisant intellectuellement ne se retrouve pas dans la pratique.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui. Il y a une exception sur PDL1 et efficacité thérapeutique. Lequel ?

[REDACTED], pour la HAS.- L'experte l'a cité : en première ligne du cancer bronchique nous avons la preuve. Les PDL1, plus de 50 % sont déjà sélectionnés avant la mise en route du traitement.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est la seule exception.

M. le D^r KOUZAN.- Ce sont des molécules différentes. Nous avons l'impression que l'atézolizumab est complètement différent du pembrolizumab et du nivolumab. Et une immunothérapie, c'est sans radiothérapie ou chimiothérapie associée. Nous avons l'impression que quand c'est associé à la radiothérapie ou la chimiothérapie, le peu de marqueurs devient inopérant.

M. le P^r DAUBERT.- C'est une pathologie très grave, tu l'as dit. Il n'y a pas eu de progrès depuis 30 ans. Nous aimerions donner une lueur d'espoir aux patients. Il y a une petite lueur avec ce médicament et cet essai, mais elle est extrêmement faible. Le seul résultat quantifiable est une prolongation de survie globale de deux mois, c'est-à-dire très loin des standards adoptés dans la Commission depuis plus d'un an.

Je crains que si nous valorisons ce médicament dans cette indication, nous allons recréer des précédents que nous aurons beaucoup de mal à gérer par la suite.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est vrai.

M. le P^r GUILLOT. Pour le PDL1, l'essai pembrolizumab dans les non petites cellules était bâti avec screening 50 % par 50 %. Les données étaient robustes avec les limites que tu as citées. Tous les autres essais, c'est de l'analyse en sous-groupe a posteriori. Nous ne savons pas ce que nous faisons. À partir de là, il ne faut plus s'en occuper.

Sur le fond, il est possible que, dans la journée, je sois hétérogène (comme l'expression PDL1), mais cela ne fait rien.

Je rejoins ce que dit Claude. Nous sommes sur des différences de survie globale qui sont extrêmement ténues. Après, il n'y a plus beaucoup de malades, mais les deux courbes se rejoignent. Je pense que les immunothérapies sont bien tolérées, mais nous ajoutons à la toxicité de la chimiothérapie toutes les toxicités immunes : myosites, cardiomyopathies, myasthénies, etc. Ce sont des pathologies lourdes à prendre en compte en plus. Tout cela pour un bénéfice de deux mois.

Je serais tenté de le prendre, parce que dans le petites cellules, nous n'avons rien et c'est une pathologie très rapidement mortelle, mais nous ne pouvons pas le valoriser comme le demande le laboratoire. C'est du faible/IV, pour être sympa.

M. le Pr DUFOR.- L'expert avait dit que c'était intéressant, puisque nous avons des réponses plus rapides, mais je n'ai pas trouvé dans le dossier. Le délai à la réponse est pareil ou plus court ?

M. le Dr KOUZAN.- Il est pareil. Je reprends la parole. Je pense que nous sommes au stade où étaient les cancers du poumon lorsque le TARCEVA, erlotinib, est arrivé en dernière ligne. Il y a 15 ans dans le tout-venant, où il y avait une amélioration de survie d'un mois sur une survie de trois ou quatre mois.

Est-ce la première pierre qui va bâtir sur autre chose ? Dieu seul le sait. Néanmoins, le III est manifestement une demande type négociation syndicale, mais je pense quand même qu'il y a un petit signal et que cela justifie, s'il y avait le mot faible/IV, je suis d'accord avec Bernard, mais cela justifie un IV. Un V, cela signifie qu'il n'y a aucune modification. Il y en a une petite.

M. LE PRÉSIDENT.- Le faible/IV, cela paraît antinomique. Si cela apporte quelque chose... Vous voterez, mais faible IV, c'est bizarre. C'est arrivé une fois à ma connaissance. C'est bizarre, mais bon...

Notre experte avait l'air d'insister sur les effets à long terme. C'était son sentiment de prescripteur. Nous n'y accordons pas d'importance habituellement, il nous faut des faits. Il y aurait un suivi de ces patients. Nous n'aurons pas de données robustes avec le suivi.

Nous ne sommes pas très à l'aise, mais j'insiste sur le fait que c'est une maladie extrêmement grave. Nous ne devons pas raisonner avec cette pathologie comme avec le cancer du sein ou un autre.

M. le Dr KOUZAN.- Ou les cancers du poumon non à petites cellules pour lesquels il y a une fraction de patients longs répondeurs avec l'immunothérapie, clairement, que nous n'avons pas là.

M. LE PRÉSIDENT. Sans autre question, nous pouvons passer au vote.

Le laboratoire demande un SMR important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 8 voix

SMR modéré : 3 voix

SMR faible : 8 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je relis le Règlement intérieur. En cas de vote sur plus de deux motions, le président de séance peut proposer à nouveau au vote les motions ayant obtenu

le plus de voix. Quand le vote ne porte que sur deux motions, le président de séance a voix prépondérante. Il faut remettre au vote le « important » et le « faible ».

M. LE PRÉSIDENT.- C'est bizarre. Tu peux relire ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- À l'issue des débats, le Président de séance propose au vote les revendications de l'entreprise ainsi que les différentes motions portant sur le SMR et l'ASMR. Les avis sont pris à la majorité des suffrages. En cas de vote sur plus de deux motions, le président de séance peut proposer à nouveau au vote les motions ayant obtenu le plus de voix. Quand le vote ne porte que sur deux motions, le président de séance a voix prépondérante en cas de partage égal des voix. Il faut remettre au vote le « important » et le « faible ».

M. LE PRÉSIDENT.- Il peut et n'est pas obligé.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Alors il faut trancher.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela m'étonne, mais nous allons suivre l'explication de Mathilde.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous pouvez, si vous le voulez, mettre au vote les mentions ayant le plus de voix.

M. Le P^r GUILLOT.- C'est logique. Il y en a 12 qui sont...

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, c'est logique. Nous revetons entre...

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Avant de justifier votre vote, il y a un point que vous n'avez pas soumis au vote, c'est la restriction potentielle sur le ECOG qui a été discutée. Dans l'étude clinique, il n'y a que les patients ECOG 0 ou 1. Les ECOG 2 ne sont pas dans l'étude. Et les données de l'ATU, vous ne les avez pas.

M^{me} le D^r DEGOS.- Que dit l'AMM ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il n'y a pas de restriction. Il faut l'avoir en tête.

M. le D^r KOUZAN. Pour le ECOG, dans la petite cellule, cela n'a pas de pertinence clinique. Comme les gens réagissent en général bien et vite (malheureusement, cela ne dure pas longtemps), un ECOG 2 peut passer à ECOG 0 très rapidement. C'est une fausse question dans cette pathologie.

M. LE PRÉSIDENT.- Ceci dit, nous avons l'habitude dans la Commission de coller aux résultats des essais cliniques. Si c'est une fausse question, cela ne gênera pas le prescripteur.

M. Le P^r THIERRY.- L'ECOG, c'est aussi un reflet de l'âge moyen des gens traités. Ils étaient de 62 ans. En vie réelle, c'est combien ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Les données cliniques sont sur les patients ECOG 0 et 1. On ne peut pas se prononcer sur autre chose.

M. le D^r KOUZAN.- Je trouve que nous sommes plus royalistes que le roi en l'occurrence.

M. LE PRÉSIDENT.- Situation compliquée. Nous allons revoter. Le bénéfice est mince, mais il y a un gain de survie globale dans des conditions difficiles, dans une pathologie difficile. Le gain en survie globale est faible, mais c'est dans cette pathologie lourde.

██████████, pour la HAS.- C'est deux mois contre 12 mois en médiane pour ce type de patients. Cela peut être interprété comme faible, mais c'est 2 sur 12.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je rappelle aussi votre doctrine. Le gold standard, c'est attendre une comparaison versus un comparateur cliniquement pertinent sur un critère de jugement lui-même pertinent. Aujourd'hui, lors de la discussion, vous avez une comparaison pertinente sur un critère de jugement pertinent avec un gain que vous avez qualifié de modeste. C'est la réalité de vos discussions.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela vaut la peine d'être rappelé.

Avec tous ces éléments, nous votons entre important et faible.

Qui est pour SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 9 voix

SMR faible : 10 voix

C'est SMR faible. Nous passons au vote sur l'ASMR. Celui demandé par le laboratoire est un ASMR III. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR III : 0 voix

ASMR IV : 14 voix

ASMR V : 3 voix

Abstention : 2

M. Le P^r MERCIER.- C'est paradoxal.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui.

M. le P^r GUEYFFIER.- C'est par rapport aux concurrents.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est donc une ASMR IV.

██████████, pour la HAS.- Ils demandent un ISP.

M. LE PRÉSIDENT.- On nous a rappelé que, quand un laboratoire demande un ISP, il est demandé de voter avant les autres votes. Ce n'est pas grave. Je pense que cela ne changera pas grand-chose.

Qui est pour un ISP ?

(Il est procédé au vote.)

Défavorable à l'ISP : 18 voix

Pour l'ISP : 1 voix

Je suis un démocrate convaincu, mais je suis aussi convaincu que ce vote est paradoxal.

M. le D^r KOUZAN.- C'est comme les sondages d'opinion ou les votes citoyens. Il y a une diversité d'opinions réparties parfois sur des courbes de gauss. C'était bimodal.

M. LE PRÉSIDENT.- Dans les votes d'opinion, il y a aussi des paradoxes.

M. Le D^r BINARD.- Ce vote montre notre difficulté à sanctionner un dossier sur le SMR ou sur l'ASMR. Certains se disent qu'il faut mettre V pour les faiblesses du dossier et d'autres ou plutôt sanctionner l'ASMR. Certains disent important parce que la maladie est grave et ASMR V et d'autres, compte tenu du dossier, modéré et IV, d'où le déséquilibre et des votes paradoxaux.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour la remarque

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