



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mersac 09 septembre 2020

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 1200 mg – Réévaluation SMR et ASMR

M. LE PRÉSIDENT. - C'est [REDACTED] et [REDACTED] qui présentent.

M^{me} GATTULLI pour la HAS. - Il n'y a pas de déport pour ce dossier.

[REDACTED], pour la HAS. - Vous examinez la demande de réévaluation du SMR et de l'ASMR à la demande du laboratoire Roche de TECENTRIQ (atezolizumab) 1200 mg en solution à injecter pour perfusion dans son indication en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, en première ligne du cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde métastatique. Le libellé d'indication précise que chez les patients atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement ALK, TECENTRIQ est indiqué seulement après échec des thérapies ciblées appropriées.

La demande de réévaluation concerne uniquement un périmètre restreint de cette indication. J'ai mis un slide en présentation pour visualiser le périmètre. On se situe chez les patients sans mutation EGFR ou réarrangement ALK, donc en première ligne.

Dans ce périmètre, la CT avait octroyé dans son avis du 10 octobre 2019 un SMR modéré et pour ce qui est du libellé de l'ASMR, vous aviez conclu que compte tenu de la démonstration de la supériorité de l'association atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel et carboplatine par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur lors d'une étude en ouvert dans un sous-groupe de la population, avec un gain absolu modeste de 1,5 mois ; de la démonstration d'un gain sur la survie globale de 4,5 mois, observé lors d'une analyse intermédiaire prévue au protocole à un suivi médian limité d'environ 20 mois, dans un sous-groupe de la population, mais avec des incertitudes sur ces résultats et sur l'effet à long terme ; des limites méthodologiques de cette étude impactant la robustesse des résultats notamment le caractère ouvert de l'étude, l'analyse principale réalisée dans un sous-groupe sélectionné de la population, le chevauchement des courbes de survie selon l'analyse de Kaplan Meier et le fait qu'elles se rejoignent en fin de suivi ; et des données de tolérance rapportant davantage d'événements indésirables graves (44 versus 34 %), d'événement de grades 3 ou 4 (64 % versus 58 %) et d'événements indésirables ayant entraîné l'arrêt d'au moins un des traitements étudiés (34 % versus 25 %), TECENTRIQ en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine n'apportait pas d'ASMR par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine.

Dans le cadre de cette demande de réévaluation, le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique pour TECENTRIQ en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine.

Pour rappel, la CT a déjà évalué une autre immunothérapie dans cette indication, le pembrolizumab. En 2017 puis 2019, deux avis positifs ont été octroyés pour KEYTRUDA en

monothérapie en cas d'expression PDL1 de plus de 50 % puis en association quel que soit l'expression PDL1 avec un SMR important et une ASMR III par rapport à la chimiothérapie.

Pour ce dossier, les nouvelles données déposées par le laboratoire sont les résultats de l'analyse finale de la survie globale de l'étude de phase III et l'actualisation des données de tolérance. Pour rappel, l'analyse intermédiaire de la survie globale avait déjà permis de démontrer un gain en survie globale après un suivi médian limité à 20 mois.

Je laisse la parole à nos rapporteurs, Messieurs Kouzan, Dufour ainsi que M. Gueyffier.

M. LE PRÉSIDENT. - Nous commençons par Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN. - C'est un dossier qui est compliqué à évaluer, parce qu'il y a beaucoup d'endroits de discussion. En fait, quand nous reprenons la motivation de l'évaluation initiale en octobre, il y avait beaucoup de choses. C'était un essai compliqué avec trois bras. Le bras de référence est spécifique à Roche. C'est une option dans les guidelines, mais dans lequel c'est l'ajout d'un anti-angiogénique qui n'a jamais fait vraiment la preuve qu'il apportait quelque chose. Il y a donc la problématique du bras de référence.

Il y a aussi la problématique de l'évaluation du statut immunologique des patients pour le PDL. Roche utilise également une évaluation Roche qui inévitablement pourrait être intéressante, mais difficile après comparée aux autres. Dans tout cela, il y avait des courbes qui se rejoignaient à la fin. Nous ne savons pas très bien quel est l'apport soit de l'anti-angiogénique soit également de l'immunothérapie.

Qu'est-ce qu'ils amènent maintenant, c'est une mise à jour des données de survie à je ne sais combien de mois, pour laquelle le différentiel, la différence la plus évidente, c'est qu'au lieu que les courbes se rejoignent au bout du terme, il y a une petite persistance du différentiel concernant les courbes de survie globale.

Le reste des états d'âme persiste. En particulier, il y en a plusieurs et même des nouveaux. Le premier état d'âme, c'est la valeur réelle de l'adjonction de l'anti-angiogénique. Sans revenir aux essais princeps d'il y a 10 ans, dont un était négatif et l'autre positif, ils ont également fait un genre d'étalonnage externe. Ils ont fait une étude dans laquelle il y avait une comparaison de l'immunothérapie vers un doublé sans anti-angiogénique. Quand nous regardons les survies du bras contrôlé avec anti-angiogénique et sans anti-angiogénique, la différence est minime.

Par ailleurs, dans l'actualisation qu'ils ont faite, ils ne parlent pas des données présentées à l'ASCO dans lequel la survie dans le sous-groupe PDL négatif, qui dans leur jargon est TCO et ICO, n'est pas différente.

Pour rendre les choses simples, mais pour discuter chiffre, j'ai produit des tableaux comparatifs dans le rapport. En gros, le plus qu'ils amènent, c'est que, par rapport à leur comparatif, les courbes de survie ont tendance à garder un petit différentiel. Mais d'un autre côté, les données de survie présentées en fonction des PDL ne montre un bénéfice que sur les PDL positifs et non

pas les négatifs. Ils restent le questionnement de l'apport réel de l'anti-angiogénique qui semble au mieux marginal.

Compte tenu de tous ces questionnements, le SMR ne semble pas différent, donc modéré.

L'ASMR, cela dépend par rapport à quoi ? Par rapport à leur référent, maintenant cela pourrait être un ASMR IV. Mais il y a le questionnement du fait que les PDL négatifs ne montrent pas d'amélioration. Par rapport aux standards actuels, pembrolizumab et doublé de chimiothérapie sans anti-angiogénique, comme les développements ont été faits en parallèle, nous ne pouvons pas le positionner. Quand nous regardons les SSP, les données de survie du pembrolizumab avec le doublé de platine qui est dans le KEYNOTE 289, il y a des différentiels un peu plus importants, mais on ne peut pas les positionner.

M. le P^r DUFOUR. - Je ne vais pas reprendre ce qui vient d'être dit.

La difficulté dans ce dossier, c'est effectivement une étude en ouvert à trois bras avec une problématique sur l'anti-angiogénique. Il y avait un bras avec l'atezolizumab + chimiothérapie, un bras atezolizumab + chimiothérapie + anti-angiogénique, comparé à la chimiothérapie. Mais il n'y a pas de comparaison entre les deux bras plus ou moins anti-angiogénique. C'est le problème.

Le comparateur n'est pas forcément le plus pertinent, mais il est quand même acceptable.

Le but de cette réévaluation, c'est à propos de l'analyse finale de la survie qui donne un gain de 4,8 mois qui est pertinent avec des courbes qui restent séparées dans le temps. C'est un élément que nous n'avions pas auparavant.

Simplement, dans mon évaluation, ce qui me pose problème, c'est le bevacizumab. Si nous regardons les courbes de survie, il n'y a pas de comparaison directe, mais entre les bras A et B, les courbes sont exactement les mêmes. S'il y a une différence, elle est marginale entre les deux, mais la toxicité n'est pas marginale. C'est le problème. Quand nous regardons entre le bras A et le bras B les toxicités comme rapportées dans le dossier, il y a plus de toxicité de grade III ou IV, mais aussi plus de grade V, c'est-à-dire de décès liés au traitement. Pour le bras B et C, donc avec anti-angiogénique, c'est 5,9 % dans un cas et 5,3 % dans l'autre. Sans anti-angiogénique, avec courbe de survie, c'est 2,5 %, soit deux fois moins de décès. C'est quand même un élément extrêmement important.

Nous avons déjà vu ce dossier à deux reprises. Nous l'avons vu en juin 2019 où nous avons donné un SMR faible et un ASMR de niveau V. Nous avons réévalué un SMR modéré lors d'une audition. Les réserves données et détaillées au début restent. Il n'y a pas de changement. Le seul élément apporté, ce sont les données finales de la survie confirmant un bénéfice pertinent, mais avec une grosse réserve sur l'ajout et l'intérêt de l'ajout qui ne me semble pas important.

Comme Serge, je pense qu'il faut rester au même SMR. Il n'y a pas d'argument pour le faire remonter. Nous avons les mêmes réserves qu'auparavant. L'ASMR, nous pouvons de le remonter à IV par rapport au comparateur de l'étude, et en aucun cas dans la stratégie thérapeutique,

puisque d'autres stratégies donnent des résultats plus intéressants avec moins de toxicité. Nous ne jugeons pas atezolizumab, mais l'association atezolizumab avec bevacizumab, paclitaxel et carboplatine. L'association est mieux que la chimiothérapie seule, identique, mais pas mieux que les autres chimiothérapies avec immunothérapie.

Pour moi, nous en restons à SMR modéré. Nous pouvons discuter du niveau d'ASMR par rapport au comparateur. S'il est de niveau IV, ce n'est pas choquant, parce qu'il y a un gain significatif et cliniquement pertinent. Mais j'ai une réserve sur l'histoire du bevacizumab dans cette association.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci beaucoup. François Gueyffier ?

M. le P^r GUEYFFIER. - Je vais proposer quelques détails méthodologiques sur ce dossier qui est effectivement vraiment complexe. Deux points me paraissent importants. Un premier point préalable est que la consommation du risque alpha entre les différents critères de jugement et les différentes analyses intermédiaires et finales apparaît correcte, même si elle reste complexe. J'ai deux points méthodologiques importants de façon générique, qui ne vont pas modifier les propositions sur les SMR et ASMR faites par Patrick et Serge.

Le premier point est le fait que nous soulignons comme limite cette réalisation d'une analyse en sous-groupe. Je pense que nous n'avons pas l'habitude en Commission de la Transparence de donner des avis sur des sous-groupes. Ici, c'est une chose un peu particulière. En cours d'étude, sur un amendement justifié par des données extérieures et a priori pas par l'analyse des données internes, qui n'était pas réalisée, le comité en charge de l'étude a décidé d'exclure 14 % des patients présentant des mutations, car sur d'autres données, les patients en question semblaient moins ou pas répondre à l'atezolizumab.

Cette notion est peut-être à mettre entre parenthèses par rapport à la décision ou au regard que l'on a sur cette étude. Il faut résumer cela au fait qu'il y a eu une modification du plan d'analyse, relativement banale et acceptable à partir du moment où c'est sur les données indépendantes. Même si c'est en cours d'étude, ce n'est pas de nature à fragiliser fortement les conclusions.

Le deuxième point concerne le fait que les courbes de survie étaient considérées sur l'analyse intermédiaire sur laquelle nous avons proposé l'avis antérieur, nous avons une impression que les courbes de survie se rejoignent. Or, cette impression est une interprétation « abusive ». Nous prenons en compte toutes les informations alors que dans la fin des courbes de survie, dans leur construction, l'extrémité droite de la courbe n'est plus interprétable. Les méthodologistes attirent régulièrement l'attention sur ceux qui interprètent les données. Il faut s'arrêter avant qu'il y ait trop de censure. Quand 50 % des courbes sont établies sur des censures, il ne faut plus les regarder. Nous avons une analyse complétée en termes de survie globale qui confirme les données préalables et qui assoie cette recommandation de ne pas faire attention aux extrémités droites des courbes de survie.

Ces deux points méthodologiques ne me semblaient pas inintéressants à souligner. Par contre, sur le contexte en termes de comparateur et de niveau de preuve par rapport aux stratégies

habituelles, je laisse les avis de Serge et Patrick prédominer par rapport à cette lecture méthodologique.

M. Le D^r BINARD.- Par rapport au comparateur, pour mettre un ASMR IV, ce comparateur fait-il partie intégrale de la stratégie thérapeutique est beaucoup utilisé ou est-ce maintenant secondaire dans la stratégie thérapeutique ?

M. le D^r KOUZAN.- L'ajout de l'anti-angiogénique est une option dans les recommandations parce que quand il a été développé, il y avait une étude positive et une étude négative. Dans l'étude positive, la taille de l'effet était à la limite du pertinent. Il est toujours positionné comme option. Je peux juste dire que personnellement, je l'utilise très peu. C'est une option qui date depuis 5 à 10 ans maintenant.

J'en profite pour ajouter une réticence nouvelle avec le problème du fait qu'à l'ASCO, l'avantage de survie n'apparaissait pas patent sur les PDL1 négatifs. C'est un élément nouveau à prendre en compte aussi.

M. le P^r DUFOUR.- À propos de l'ASMR, par rapport au comparateur tel qu'il est, nous avons un gain en survie, sans majoration de toxicité. La toxicité est la même entre les bras avec ou sans atezolizumab + chimiothérapie. C'est différent sans anti-angiogénique. Mais ce n'est pas ce que nous jugeons. Nous jugeons aujourd'hui par rapport au comparateur. Par rapport à celui-là, le gain de survie existe et est pertinent.

En fonction de l'expression de PDL1, nous sommes sur des analyses en sous-groupe de sous-groupe. Il faut être prudent. Je ne trouve pas choquant de faire ASMR IV par rapport au comparateur, mais c'est ASMR V dans la stratégie.

M. LE PRÉSIDENT.- La question, c'est la qualité et la nature du comparateur. Que disent les sociétés savantes ? Je suis mal à l'aise sur le choix du comparateur.

M. le D^r KOUZAN.- L'ASCO a réactualisé ses recommandations en 2020 dans le cas de figure qui nous occupe, les cancers non épidermoïdes stade 4.

En ce qui concerne l'association immunothérapie et chimiothérapie, autant pour le pembrolizumab + chimiothérapie sans anti-angiogénique devrait avec une quality evidence élevée, recommandation « strong », pour les PDL de 1 à 49 ou supérieur à 50 autant pour l'atezolizumab + chimiothérapie + anti-angiogénique, c'est quality evidence intermédiaire, recommandation modérée. Voilà ce que dit l'ASCO.

M. le D^r PÉRON.- Nous avons la même chose dans les recommandations françaises. Sur les toutes dernières, nous avons la question du bevacizumab dans les situations de contre-indication à l'immunothérapie, puisque l'association avec le pembrolizumab est devenue la référence. Ils ont la même prudence de formuler : « Il est possible d'ajouter du pembrolizumab à la chimiothérapie. » C'est une option présente, mais non recommandée formellement.

M. le Dr BLONDON.- Je suis surpris de vos recommandations d'un SMR modéré. Il y a quand même un gain de survie validé sur l'analyse finale. Il ne paraît pas négligeable. La quantité d'effet, c'est cinq mois de différence de survie. Même si l'étude était en ouvert, la survie est un critère dur.

Avez-vous un commentaire là-dessus ?

M. le Pr DUFOUR.- Le fait d'être d'avis de garder un SMR modéré, c'est que l'ajout du bevacizumab entraîne une toxicité. Quand on regarde les courbes de survie, entre le bras A et le bras B (c'est-à-dire plus ou moins bevacizumab), elles se superposent et se croisent sans arrêt. Il semble qu'ajouter du bevacizumab à l'atezolizumab ne change pas grand-chose en termes de survie globale, mais cela apporte une toxicité.

Le SMR modéré me convient dans la mesure où pour le pembrolizumab nous avons mis important et III. Nous ne sommes pas dans le même niveau d'évaluation et de valorisation du produit. Important, avec cette association, avec le bevacizumab, je ne suis pas sûr de rendre un service important au patient compte tenu de la toxicité induite sans gain sur la survie.

M. le Pr GUEYFFIER.- Je suis complètement d'accord avec l'idée que la décision ne peut pas s'appliquer simplement à la stratégie. Le comparateur utilisé dans cette étude, sur lequel nous avons des informations, notamment cette amélioration de survie, n'est pas pertinent dans les pratiques. C'est là le problème. Proposer un ASMR V dans la stratégie, c'est une évidence.

Je suis désolé, j'insiste, mais j'aimerais ne pas parler d'analyse en sous-groupe pour l'analyse présentée, mais uniquement pour l'analyse en fonction du statut PDL1 dans la mesure où c'est une redéfinition de la population excluant 14 %. Il n'y a pas eu d'analyse de l'effet dans ce groupe. C'est une redéfinition de la population faite a priori. Il ne faut pas parler d'analyse en sous-groupe devant ce type de résultat.

M. le Pr DUFOUR.- J'ai une question pour François sur les courbes de survie. C'est visuel, mais est-ce que tu es d'accord que l'on peut dire qu'il n'y a pas de différence entre les bras A et B, même s'il n'y a pas de comparaison directe ?

M. le Pr GUEYFFIER.- C'est une évidence. Si nous faisons des tests, c'est évident. Le problème, c'est que nous sommes dans des analyses exploratoires. Cela enfonce le clou sur la pertinence de l'anti-EGFR.

M. le Dr ROUZAN.- Je suis pour le modéré. Dans les PDL1 négatifs, le fait qu'il n'y ait pas d'avantage en survie, c'est à prendre en compte. C'était des groupes prédéterminés avant le début de l'essai.

M. le Pr GUEYFFIER.- Pour le coup, c'est une analyse en sous-groupe, qui est extrêmement logique vu le mécanisme d'action du médicament. Cela renforce l'idée que le médicament a une certaine activité liée à son mécanisme. Nous avons un peu une démonstration que la survie améliorée est bien liée à ce mécanisme.

M. le Dr PÉRON.- J'ai l'impression que pour l'ASMR, il y a hésitation entre ASMR V dans la stratégie ou ASMR IV par rapport au comparateur. Le problème que j'ai est conceptuel pour mettre une ASMR V dans la stratégie. Nous intégrerions alors la stratégie actuelle alors que, du coup, il y a eu un développement concomitant et nous ne sommes pas supposés le prendre en compte.

Je suis plus à l'aise à mettre une ASMR contre comparateur en mettant des commentaires qualitatifs dans le texte pour bien expliquer qu'un nouveau produit est apparu depuis et a été mieux valorisé par la CT. L'ASMR V dans la stratégie me semble injuste, puisqu'elle utilise un comparateur qui est le standard actuel, mais qui n'était pas disponible au moment de l'étude.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis d'accord.

M. le Dr DUFOUR.- Nous apprécions aujourd'hui non pas l'atezolizumab seul, mais l'association avec la chimiothérapie et le bevacizumab. C'est la problématique posée. C'est pourquoi le SMR modéré me convient et le SMR important me paraît trop bien jugé. Nous ne sommes pas dans le même niveau de preuve.

M^{me} SIMONIN.- À ce moment-là, si le comparateur est dépassé, il me semble quand même que les firmes pourraient prendre un ancien médicament, comparer et être valorisées alors que dans la stratégie aujourd'hui, ce n'est pas celui utilisé. Cela me pose un problème assez important sur le comparateur. Est-ce qu'il est pertinent ou pas ? C'est la question.

M. le Dr PÉRON.- J'ai envie de dire qu'il l'était et qu'il ne l'est plus.

M. le Dr DUFOUR.- Il reste une option. Nous ne pouvons pas dire : ce n'est pas le bon comparateur, donc nous ne voulons pas le produit. C'est une option et nous comparons par rapport à cet élément. Ma problématique est sur le bevacizumab et non pas le comparateur.

M. le Dr GUILLOT.- Ton comparateur, c'est bevacizumab-chimiothérapie ou chimiothérapie seule ?

M. le Dr PÉRON.- L'étude est bevacizumab-chimiothérapie versus bevacizumab-chimiothérapie-atezolizumab. Il y a bevacizumab dans le bras comparateur.

M. le Dr GUILLOT.- Ce n'est pas du tout un standard thérapeutique.

M. le Dr BINARD.- Au début de l'étude, indépendamment des développements, était-ce un standard thérapeutique logique ?

M. le Dr PÉRON.- C'était une option logique et beaucoup de gens le considéraient comme standard. Le bevacizumab était une option que beaucoup de gens faisaient.

M. le Dr BINARD.- Au moment où le design de l'étude a été fait, ce n'était pas idiot de prendre le comparateur comme choix ?

M. le D^r PÉRON.- C'est maladroit. J'aurais préféré bevacizumab au choix de l'investigateur, avec un choix déterminé avant la randomisation, mais ce n'est pas faux.

M. le D^r KOUZAN.- C'est logique de la part de Roche de prendre son package. Mais ils ont fait l'étude avec le comparateur sans bevacizumab, IMpower 50, où nous voyons le différentiel de l'atezolizumab sans ajout d'anti-angiogénique. C'est le même différentiel : 4,8 contre 4,7 mois.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour reprendre la doctrine, vous prenez en compte les codéveloppements, comme l'a dit Julien Péron, au moment où l'étude a été mise en place. Il est difficile aujourd'hui de reprocher de ne pas avoir d'étude comparative contre pembrolizumab qui est maintenant un standard of care. Ils ne le savaient pas au moment de la mise en place. Ce qui peut influencer le jugement de l'ASMR, c'est la qualité de la démonstration de cette étude, indépendamment du pembrolizumab : est-ce que le fait d'avoir pris comme comparaison bevacizumab + le doublé de chimiothérapie était pertinent ? C'est votre discussion. C'était une option, ce n'était pas forcément le meilleur comparateur, cela a été dit dans un contexte où vous aviez étude avec trois groupes et qu'une comparaison aurait pu faire et n'était pas prévue dans le design. En termes de qualité de la démonstration, cela peut faire moduler l'appréciation de l'ASMR par rapport au comparateur de l'étude au regard du poids donné à cet aspect de comparaison qui n'est pas forcément le meilleur.

M. le P^r DUFOUR.- Nous avons déjà évalué cette association sur l'avis rendu en octobre. Le seul élément nouveau aujourd'hui, c'est que le gain de survie se confirme. Pour le dégrader, l'explication sera compliquée d'après moi. Après, tenons-nous compte ou non de ce gain ?

M. Le D^r BINARD.- Nous considérons que c'est un comparateur légitime. S'il y a un gain de survie, je ne vois pas comment ne pas mettre ASMR IV versus comparateur.

M. le D^r PÉRON.- Le pembrolizumab ne serait pas arrivé entre-temps, nous serions contents de ces résultats.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons suffisamment de données pour proposer de voter. Je vous passe la main.

M. Le D^r BINARD.- Il faut être d'accord : est-ce qu'on vote l'ASMR dans la stratégie ou versus comparateur ? C'est versus comparateur ?

M. LE PRÉSIDENT.- Oui.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Les revendications sont : important, IV et pas d'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : 1 voix

SMR modéré : 18 voix

ASMR IV : 13 voix

ASMR V : 5 voix

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- C'est SMR modéré et ASMR IV versus comparateur.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Versus le comparateur de l'étude, bevacizumab + chimiothérapie.

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