



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 21 octobre 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 – Audition

(Les représentants de Roche rejoignent la visioconférence.)

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour à Messieurs et Mesdames de Roche. Merci de nous rejoindre et aux experts associés. Nous nous excusons du retard qui est de notre fait. Nous commençons par la présentation des chefs de projet.

██████████, pour la HAS.- Vous recevez le laboratoire Roche pour une audition suite à la réévaluation de TECENTRIQ, l'atézolizumab, dans son indication en association au bevacizumab, au paclitaxel et au carboplatine, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde métastatique dont les tumeurs n'ont pas de mutation d'EGFR ou de réarrangement ALK.

Dans l'avis du 23 septembre, vous avez maintenu le SMR modéré octroyé lors de l'examen initial, considérant à la fois la démonstration de l'efficacité de l'association par rapport au comparateur de l'étude, qui était l'association bevacizumab avec la chimiothérapie, comparateur jugé acceptable, mais non optimal, et prenant en compte également les données de tolérance à la fois de l'étude qui rapporte une toxicité plus importante avec l'ajout de l'atézolizumab et la toxicité connue du bevacizumab ajouté à la chimiothérapie.

Compte tenu des nouveaux résultats de survie globale apportés par le laboratoire dans le cadre de la réévaluation, vous avez octroyé une ASMR de niveau IV par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine dans la mesure où ces nouvelles données levaient l'incertitude que vous aviez précédemment relevée en termes de maintien de l'effet en survie globale à long terme.

En termes de place dans la stratégie, vous indiquez que TECENTRIQ en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine restait une alternative en traitement de première ligne des patients atteints de CBNPC métastatique non épidermoïde dont les tumeurs n'ont pas de mutation d'EGFR ou de réarrangement ALK.

En absence d'analyse à caractère démonstratif selon l'expression PDL1, vous avez indiqué que l'efficacité de TECENTRIQ en association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine n'était pas connue selon le statut PDL1. Vous avez également souhaité faire une mise en garde sur le risque de complications vasculaires liées à l'utilisation du bevacizumab chez certains patients et rappelé qu'un traitement par bevacizumab ne pouvait être envisagé qu'en l'absence de contre-indication.

Je fais un bref rappel sur les trois groupes de traitement que j'ai mis sur la slide de présentation de l'étude de phase III IMpower 150. Le premier groupe, A, était l'association atézolizumab avec la chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel. Le deuxième groupe, B, comportait en plus le

bevacizumab. C'est cette association qui a obtenu l'AMM. Et le groupe comparateur était l'association bevacizumab avec la chimiothérapie.

Pour rappel, il n'a pas été prévu dans le protocole de l'étude de comparaison des deux groupes expérimentaux, A versus B, ce que vous avez considéré regrettable puisque cela n'a pas permis de quantifier l'apport du bevacizumab dans cette quadruple association.

Je laisse la parole au laboratoire.

M^{me} HAIK (Roche). - Merci de nous recevoir pour cette nouvelle audition pour notre spécialité TECENTRIQ en association au bevacizumab, carboplatine et paclitaxel dans son indication en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique.

Je suis Esther Haïk, responsable accès au marché national. Je suis accompagnée du Docteur Pérol oncologue au CLC Léon Bérard, du Docteur Rodophe Montin, responsable médical chez Roche, et de Nicolas Plommet, chef de projet accès au marché.

Notre sollicitation porte sur le niveau de SMR uniquement de cette association dans une partie de son indication, à savoir chez les patients qui n'expriment pas de mutation d'EGFR ou de réarrangement ALK. Nous ne reviendrons pas sur le niveau d'ASMR.

En slide 3, le déroulement de notre audition se fera en trois parties. On parlera d'abord du bevacizumab et de sa place dans l'arsenal thérapeutique. Le bevacizumab a montré une efficacité et un bénéfice reconnu, que ce soit en termes de réponse, de survie sans progression ou de survie globale. Nous parlerons de son association avec TECENTRIQ et la chimiothérapie, une association dont la synergie d'action a une efficacité à la fois immédiate et également à long terme avec un profil de tolérance qui semble connu et dont devrait découler un rapport efficacité/effets indésirables important.

Je laisse la parole au Docteur Pérol.

M. le D^r PÉROL, pour Roche. - Bonjour à tous, la slide 4 montre mes liens d'intérêt. Je suis Maurice Pérol, responsable d'activité d'oncologie thoracique au centre régional de lutte contre le cancer Léon Bérard à Lyon.

En slide 5, je voulais aujourd'hui repartir de l'étude IMpower150 dont les résultats vous sont maintenant familiers et focaliser la présentation sur le rationnel d'une association bevacizumab, atézolizumab et chimiothérapie et sur le rôle propre de chaque composante de cette association à travers les résultats de cet essai.

Le bevacizumab est une option thérapeutique utilisée depuis 10 ans dans de nombreux types tumoraux avec une gestion pratique, une sélection des patients éligibles bien connue des cliniciens. Son mécanisme est de potentialiser l'action immédiate de la chimiothérapie et dans le cadre du cancer du poumon, surtout l'association carboplatine-paclitaxel. Le paclitaxel est clairement le partenaire privilégié dans l'association avec le bevacizumab. Cela a été montré dans

des données précliniques, mais surtout dans les données cliniques. Dans l'étude de l'ECOG, l'adjonction du bevacizumab à l'association carboplatine-paclitaxel augmentait le taux de réponse de 20 %, ce qui est loin d'être négligeable dans le cadre du cancer pulmonaire, améliorait la survie sans progression avec une réduction du risque de 20 % environ avec un impact sur la survie significatif, réduction du risque de décès de 21 %, ce qui se traduisait concrètement par un gain en médiane de survie de deux mois. Ces résultats ont été confirmés par un autre essai au design similaire réalisé en Asie.

Ces données avaient été confirmées par la Commission de la Transparence lors de la réévaluation du bevacizumab en 2016, concluant à un rapport efficacité/effets indésirables important.

Pourquoi envisager une association avec l'atézolizumab ? Cela vient du rôle immunosuppresseur de la voie du VEGF bloquée par le bevacizumab et par là même, la bevacizumab va favoriser l'infiltration des lymphocytes T, notamment cytotoxiques, au niveau du site tumoral et réduire la composante immunosuppressive du micro-environnement tumoral. Cela suggère une synergie avec l'atézolizumab, qui a été explorée et validée dans d'autres types tumoraux.

Dans la diapositive n° 6, vous retrouvez le design de l'essai IMpower150, qui vous est familier. C'est un essai à trois bras, nécessairement plus complexe qu'un essai à deux bras, notamment dans le plan d'analyse statistique.

La comparaison principale testait l'adjonction d'atézolizumab au binôme chimiothérapie-bevacizumab, le bras B par rapport au bras contrôle, celui-ci constituant un standard thérapeutique à l'époque pré-immunothérapie du traitement des CBNPC avancés.

Le bras A été considéré comme plus exploratoire, évaluant le remplacement du bevacizumab par l'atézolizumab. Cela explique son positionnement dans le plan d'analyse statistique. S'il n'y avait pas eu d'effet de l'adjonction de l'atézolizumab sur l'association carboplatine-bevacizumab, il aurait été peu probable que remplacer le bevacizumab par l'atézolizumab ait conduit à un effet significatif. Pour des raisons de puissance statistique, il n'était pas prévu de comparaison entre le bras A et le bras B. Vous connaissez les co-critères de jugement qui faisaient intervenir la survie sans progression dans la population des patients sans mutation, dans la population également avec une signature génomique, et la survie globale, bien sûr, dans la population encore des patients sans mutation EGFR et sans arrangement de ALK.

Dans la diapositive 7, on présente les premières données d'efficacité. D'un point de vue clinique, en oncologie, l'efficacité se juge d'abord par le taux de réponse. Nous y sommes confrontés immédiatement. Cette réduction du volume tumoral est souvent liée à une amélioration des symptômes. L'analyse des taux de réponse montre que pour obtenir une réponse maximale et la durée de réponse la plus prolongée possible, cela nécessite l'adjonction des deux composantes bevacizumab et atézolizumab à la chimiothérapie avec un taux de réponse de 64 % confirmé par une revue indépendante, soit un gain de 16 % par rapport au schéma chimiothérapie-bevacizumab et une prolongation de la durée de réponse de trois mois. Il n'y a pas d'autres exemples d'un taux de réponse aussi élevé dans la prise en charge de CBNPC non épidermoïde

métastatique avec seulement 5 % de patients avec progression d'emblée de la maladie sous traitement.

L'analyse du taux de réponse et de la durée de réponse dans le bras A montre des valeurs inférieures et cela suggère fortement le rôle du bevacizumab dans la réduction tumorale obtenue. Cela souligne le fait que l'optimisation de ce taux de réponse nécessite l'addition des deux anticorps à la chimiothérapie.

Dans la diapositive 8, nous voyons l'impact de ceci sur la survie sans progression, co-critère principal de jugement validé par une revue indépendante. Nous voyons que l'optimisation du contrôle de la maladie sur ces courbes dépend de l'adjonction à la fois du bevacizumab et de l'atézolizumab à la chimiothérapie avec une réduction des progressions précoces sous traitement par rapport au bras contrôle C, ce qui témoigne de l'impact de l'atézolizumab mais également un bénéfice à long terme comme dans la plupart des études évaluant l'immunothérapie où on observe, dans une proportion minoritaire de patients, des réponses très durables.

La courbe de survie sans progression du bras A sans bevacizumab reflète l'impact du bevacizumab sur le contrôle immédiat de la maladie à court terme et secondairement l'impact de l'atézolizumab sur le contrôle à long terme de la maladie en rapport avec les réponses prolongées sous immunothérapie.

Sur la diapositive 9, quel est l'impact sur la survie ? L'adjonction de l'atézolizumab à cette combinaison chimiothérapie-bevacizumab améliore de manière statistiquement significative et surtout cliniquement pertinente la survie avec un gain de 4,8 mois de médiane, par rapport à un bras contrôle performant. Les courbes de survie se séparent à trois mois et plus nettement à six mois avec un bénéfice plus évident à long terme traduisant le bénéfice de l'immunothérapie pour les patients ayant une réponse durable. Ce bénéfice apparaît également logiquement dans le bras A qui comporte de l'atézolizumab mais avec une survie à court terme inférieure à la combinaison du bras B numériquement. On s'intéresse toujours à la partie terminale des courbes de survie, mais en pratique clinique nous sommes plus confrontés à la partie initiale traduisant un nombre plus important de décès précoces.

Diapositive 10, quel est le rapport finalement entre cette efficacité et le profil de tolérance ? La diapositive résume les principales toxicités dans chacun des trois bras. Inévitablement en ajoutant un médicament à une combinaison, on ajoute une toxicité supplémentaire. L'utilisation de la combinaison chimiothérapie, bevacizumab et atézolizumab entraîne des toxicités propres à chaque composante de l'association. Il faut tenir compte dans ce bras qu'il y a une exposition plus prolongée au bevacizumab par rapport au bras C et plus prolongée à l'atézolizumab par rapport au bras A.

L'adjonction de l'atézolizumab à cette combinaison chimiothérapie-bevacizumab entraîne un surcroît de toxicité, principalement liée à la toxicité auto-immune induite par tout traitement anti-PD1 ou anti-PDL1, qui touche de manière assez sévère environ 10 % des patients, ce qui explique cette différence par rapport au bras contrôle. Ces effets secondaires sont maintenant mieux connus des cliniciens qui ont appris à les reconnaître, à les détecter précocement et à les

traiter. Nous n'avons pas de majoration significative des toxicités propres de la combinaison chimiothérapie-bevacizumab avec adjonction de l'atézolizumab.

Pour résumer, diapositive 11, ce rapport bénéfice/risque de l'adjonction de l'atézolizumab au binôme carboplatine-TAXOL-bevacizumab, paraît favorable. Le choix du bras contrôle est pertinent, cette association carboplatine-paclitaxel-bevacizumab constituant un des traitements de référence dans l'ère pré-immunothérapie des CBNPC non épidermoïdes avancés. L'adjonction du l'atézolizumab est doublement énergique : elle améliore l'efficacité à court terme du traitement en termes de taux et durée de réponse et de survie sans progression et permet un contrôle rapide de la maladie chez la majorité des patients. Elle améliore la survie des patients avec gain de 4,8 mois en médiane et un bénéfice à long terme qui se maintient avec un recul de plus de trois ans par rapport à un bras contrôle efficace, plus efficace que la chimiothérapie exclusive confortant l'idée que le bras de contrôle était tout à fait pertinent.

En termes de tolérance, l'adjonction de l'atézolizumab ne majore pas la toxicité propre du schéma chimiothérapie-bevacizumab de façon significative et s'accompagne des toxicités auto-immunes inhérentes à toute immunothérapie.

Diapositive 12, en prenant en compte ces résultats, comment, dans la pratique clinique, positionner cette association ? Nous avons aujourd'hui un nouveau standard thérapeutique dans le cadre des cancers non épidermoïdes avancés, fondé sur l'association du pembrolizumab à une chimiothérapie de type platine-pemetrexed. Dans les limites très évidentes d'une comparaison inter-étude, il est intéressant de regarder en parallèle les résultats des essais KEYNOTE 189 et IMpower 150.

Nous voyons que l'association carboplatine-paclitaxel-bevacizumab-atézolizumab obtient un taux de réponse important. Il est important de pouvoir obtenir une réduction du volume tumoral chez deux tiers des patients avec seulement 5 % de progression d'emblée sous traitement contre 12 % dans l'étude KEYNOTE 189.

Les résultats en termes de survie sans progression et de survie globale sont assez similaires avec des hazard ratios clairement en faveur de KEYNOTE 189, mais qui témoigne d'un bras contrôle moins performant. La fréquence observée des effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3 ou des EIG liés au traitement est assez similaire dans les études.

Pour nous, cette option thérapeutique apparaît complémentaire aux standards thérapeutiques actuels car elle permet d'offrir un effet immédiat en termes de réduction du volume tumoral et un bénéfice de survie à long terme. Nous privilégierions cette option chez des patients ayant une maladie rapidement évolutive, agressive, multi-métastatique, pour lesquels l'effet thérapeutique rapide est souhaitable, ce qui n'est pas toujours obtenu en pratique avec les schémas dont nous disposons.

Dans l'essai IMpower150, c'est illustré sur l'effet très important sur les métastases hépatiques de cette combinaison par rapport au bras contrôle. C'est un facteur de stratification. L'effet n'apparaît pas quand il n'y a pas de bevacizumab dans la combinaison. Il n'apparaît pas dans le

bras A par exemple. Le type de situation n'est pas rare en oncologie thoracique où on a souvent une évolution rapide de la maladie avant la mise en route du traitement. C'est pourquoi cette option paraît intéressante dans l'arsenal thérapeutique aujourd'hui.

Je repasse la parole à Estelle Haïk. Merci de votre attention.

M^{me} HAIK (Roche).- Merci Docteur Pérol pour cet exposé. Je vous rappelle que la Commission avait octroyé pour l'association KEYTRUDA-pemetrexed un SMR important et une ASMR de niveau III.

Sur la dernière diapositive et sur la base de ce qu'a présenté le Docteur Pérol, nous sollicitons aujourd'hui un rapport efficacité/effets indésirables important pour l'association TECENTRIQ, bevacizumab et chimiothérapie chez les patients qui n'expriment pas de mutation EGFR ou réarrangement ALK.

Du fait de l'efficacité immédiate induite par le bevacizumab, mais également maintenue dans le temps due à l'immunothérapie puisque nous avons un recul de plus de 40 mois qui la confirme et de son profil de tolérance qui est finalement du même ordre que celui de bevacizumab et d'autres immunochimiothérapies. Ceci permettrait un SMR important au même titre que celui octroyé par le bevacizumab associé à la chimiothérapie et rendrait possible un accès concret à une alternative différente de l'autre association immunothérapie-chimiothérapie qui paraît nécessaire à la prise en charge des patients atteints d'un cancer bronchique. Merci de votre attention.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Votre temps est terminé. Les comparaisons ne répondent pas toujours à ce que nous attendons. L'absence de comparaison réelle entre bras A et bras B nous ennuie. C'est clair. Nous vous remercions, qu'il en soit. Merci d'avoir participé. Patrick Dufour a une question.

M. le P^r DUFOUR.- Vous l'avez expliqué au départ : il n'y avait pas de comparaison entre les bras A et B, puisque c'était une décision du comité de pilotage de l'essai. Cela nous pose problème dans la mesure où nous avons une problématique sur bevacizumab, non pas sur la chimiothérapie, mais dans les deux modalités expérimentales. Nous avons déjà donné un avis auparavant en soulignant ces problématiques. Nous étions en attente de données à long terme sur la survie globale. Vous l'amenez là avec un maintien de gain de survie à long terme. La problématique quand nous regardons les courbes que vous avez données dans le dossier et qui sont retrouvées de nouveau dans le document du diaporama actuel et que nous regardons les survies globales, nous n'avons pas de différence spectaculaire entre les bras A et B en termes de survie globale puisque les courbes se recoupent quatre ou cinq fois. Elles sont mieux que la chimiothérapie, je suis d'accord, mais nous n'avons pas de différence entre les deux. Par contre, on a une toxicité plus importante dans le bras expérimental avec bevacizumab. Ce n'est pas comparatif, puisque cela n'a pas été fait, mais vous avez pris la décision.

J'étais frappé dans les effets secondaires sur les grades V. Quand il y a bevacizumab, dans la partie expérimentale, il y a plus de grades V que quand il n'y a pas de bevacizumab. Nous avons eu un taux de grades V qui est multiplié par deux. Cela pose quand même un problème.

Nous avons un gain en survie sans progression, nous n'avons pas de gain en survie globale, mais nous avons plus de décès liés au médicament. C'est une problématique qui me pose question.

M. le D^r PÉROL, pour Roche.- Si vous souhaitez que je réponde, sur le design statistique de l'essai, cela n'a pas été prévu, mais cela aurait nécessité une puissance beaucoup plus importante et l'inclusion d'un beaucoup plus grand nombre de patients. Le bras A intervenait après dans le design statistique. Si le bras B ne montrait pas de bénéfice significatif par rapport au bras contrôle, il est évident que le bras A n'apporterait rien. C'est pourquoi il a été placé après dans le design.

Sur l'effet du bevacizumab, c'est quelque chose qui est bien connu et qui est connu par tous les cliniciens, en particulier dans le cancer du poumon. L'apport d'un anti-angiogénique est assez évident quand nous traitons les patients avec une maladie agressive : nous augmentons le taux de réponse et nous avons un risque de toxicité plus important, qui est inhérent au bevacizumab. Il n'est pas surprenant qu'il y ait plus de décès par toxicité. Sur un collectif aussi important de patients, il y a inévitablement des décès par toxicité, mais il y a également moins de décès précoces dans la courbe de survie du bras B (la triple combinaison chimiothérapie, atézolizumab, bevacizumab) par rapport à chimiothérapie-atézolizumab. Il y a plus de décès précoces à mettre en balance avec le risque de décès par toxicité.

L'apport du bevacizumab est un débat ancien, que l'on retrouve dans cette étude. Cela apporte un plus dans le contrôle immédiat de la maladie. Nous le voyons pour les métastases hépatiques. Dans les métastases hépatiques qui étaient un facteur de stratification, qui est un facteur de mauvais pronostic pour les cancers du poumon, il y a un bénéfice important dès lors qu'il y a bevacizumab et atézolizumab dans la comparaison, et il n'y a pas de bénéfice de survie avec l'atézolizumab seul dans le bras A.

Pour nous, c'est une option thérapeutique qui ne remplacera pas le standard thérapeutique, mais qui serait particulièrement importante chez les patients ayant un profil de mauvais pronostic ou d'agressivité de la maladie particulier. C'est une problématique fréquente dans notre pratique. Les patients se dégradent extrêmement vite avec un cancer du poumon métastatique.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous ne le démontrez pas vraiment à travers les études présentées.

M. le D^r PÉROL, pour Roche.- L'étude n'était pas conçue de le démontrer. Il n'était pas de mon ressort de faire le design de l'essai clinique, mais la combinaison principale était de tester l'adjonction de l'atézolizumab au bevacizumab, comme cela été fait dans les hépatocarcinomes ou comme l'association antiangiogénique-immunothérapie dans les cancers du rein. Cela reposait sur un rationnel préclinique important. C'est ce qui justifiait cette comparaison principale.

Nous ne pouvons pas comparer. Nous n'avons que des combinaisons numériques indirectes qui ne sont pas statistiquement formalisées.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous comprenez que notre décision dépend des éléments tangibles que nous avons. Même si nous entendons bien ce que vous dites, ce qui est probablement l'avis d'un

clinicien expérimenté, au niveau de la Commission de la Transparence, nous sommes un peu limités en termes de ressources.

M. le D^r PÉROL, pour Roche.- Je comprends votre point de vue, mais c'est comme dans toute décision thérapeutique : dès que vous mettez plus de traitement, vous prenez un risque de toxicité accrue. C'est à mettre en balance avec le risque de décès précoce du patient. En pratique clinique, il y a des patients qui se dégradent tellement vite que nous avons à peine le temps de terminer le bilan de la maladie qu'ils ne sont même plus éligibles du fait de la dégradation de l'état général. Il y a une partie des patients pour lesquels ce type de traitement avec un taux de réponse qui n'a été reproduit nulle part ailleurs (et confirmé par la revue indépendante), c'est une option qui paraît intéressante. Je ne pense pas qu'elle sera pour la majorité des patients, mais sur un certain profil de patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Est-ce qu'il y a d'autres questions ou commentaires ?

(Réponse négative)

Nous vous remercions tous les deux pour vos présentations respectives. Merci de vous déconnecter.

(Les représentants de Roche quittent la visioconférence.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je rappelle que le tout est accessible à Roche.

M. le P^r GUILLOT.- Je voudrais poser une question aux oncologues ou pneumologues, le standard of care pour ce type de patients cancers non à petites cellules non épidermoïdes, est-ce une bi-chimiothérapie + bevacizumab ou est-ce juste bi-chimiothérapie ? Si c'est bi-chimiothérapie + bevacizumab, le comparateur qui est seulement une bi-chimiothérapie n'a pas de pertinence. J'ai du mal à y voir clair sur le standard of care de cette population.

M. le D^r KOUZAN.- Je peux répondre en tant que pneumologue. Le bevacizumab, c'est une histoire qui fluctue depuis une dizaine d'années. En fait, pour la faire courte, il y a un essai positif et un essai négatif. Dans toutes les recommandations, le bevacizumab n'est pas le standard, c'est une option. Le standard of care avant l'arrivée de l'immunothérapie, c'était le doublé platine.

M. LE PRÉSIDENT.- Serge, est-ce que tu as d'autres commentaires ? Tu étais le référent du dossier.

M. le D^r KOUZAN.- Je voudrais reprendre quelques discussions de mon rapport. Il est vrai que c'est un essai compliqué et ils se tirent une balle dans le pied avec la présence du troisième bras qui n'est pas juste un bras témoin que l'on oublie parce qu'on est content avec les deux autres. Il comprenait autant de patients que les autres. En fait, quand nous regardons la survie, le différentiel avec l'adjonction du bevacizumab est extrêmement marginal.

J'avais envoyé des diapositives. Je ne sais pas si vous pouvez la présenter. C'est la surface qui sépare le bras avec et sans bevacizumab dans les deux bras immunothérapie. C'est une surface

très très marginale qui, au bout de quelques mois, devient nulle. Quand nous regardons les survies à plus long terme, qui ont motivé la nouvelle discussion de l'ASMR et du SMR, l'apport du bevacizumab s'est évaporé.

D'autre part, concernant l'effet de cette combinaison, l'AMM a été octroyée, quel que soit le PDL. À l'ASCO, ils ont publié que dans les PDL1 négatifs, cela ne fonctionnait pas. Il y a beaucoup de limites à cette combinaison à quatre médicaments qui manifestement ne fait pas mieux que les trois médicaments en ajoutant une iatrogénie non nulle. Il y a eu quatre décès du fait des hémorragies.

Depuis que le bevacizumab existe, il y a toujours cette discussion en disant que finalement, c'est marginal. Il y a des gens qui l'utilisent et d'autres non. Ce sont les deux courbes avec les flèches bleues, c'est la différence du bevacizumab et sur la diapositive suivante, la différence c'est la tranche. C'est le truc bleu gris. C'est l'épaisseur du trait. Je pense que c'est bien payé d'avoir une quantification d'effet modéré.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis d'accord.

M. le D^r PÉRON.- Je suis vraiment d'accord avec ce qui a été dit par Serge sur la place du bevacizumab. J'ai une interprétation du dossier. Il s'agit du développement concomitant du pembrolizumab qui inclut la stratification de la stratégie thérapeutique selon PDL1. Théoriquement, nous ne devrions pas nous en préoccuper, vu que c'est une histoire de développement concomitant. Même si cela va impacter l'utilisation pratique du produit, c'est un développement concomitant.

Évidemment, il y a toutes les questions légitimes sur l'intérêt du bevacizumab, mais la question qui est posée (celle à laquelle je me sens de devoir répondre dans le dossier), c'est l'apport de l'atézolizumab associé au bevacizumab et à la chimiothérapie. Du coup, c'est le libellé. Du coup, à cette question, la réponse est qu'effectivement, il y a un bénéfice pertinent, assez important, avec notamment un bénéfice à long terme en survie globale au prix d'une toxicité surajoutée, mais qui reste modérée. En cela, ne trouve pas illogique de dire qu'il y a un SMR important. Mais attention, l'ASMR est vraiment par rapport à la stratégie avec bevacizumab et avec toutes les précautions sur lesquelles nous avons déjà insisté et sur lesquelles nous pouvons continuer à insister sur le rôle du bevacizumab et sur toute la contre-indication ou la non-indication chez les patients avec contre-indication au bevacizumab.

On rappelle que l'on évalue l'atézolizumab et non le bevacizumab, même si c'est ce que nous avons envie de faire, car c'est ce que les cliniciens doivent faire : « Dois-je ajouter ou non du bevacizumab ? » Là, nous sortons de l'évaluation de l'atézolizumab.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est vrai.

M. le D^r KOUZAN.- Sur les PDL, ils étaient inclus dans le design de l'étude, mais c'est un PDL mixte, tumoral et environnement, qu'ils appelaient TEF. C'est compliqué parce que le design est tellement compliqué que l'on y perd son latin. Mais il y avait des PDL. Le fait qu'il n'y ait pas

d'efficacité dans les PDL négatifs, c'est à prendre en compte. C'est une donnée de congrès, mais je ne vois pas pourquoi l'importance de l'effet serait modifiée.

M. le D^r BLONDON.- J'ai une question très naïve concernant l'étude IMpower. J'ai du mal à comprendre l'intérêt d'avoir fait un troisième bras s'il n'a pas été prévu d'exploitation statistique de ce bras. Je ne sais pas si quelqu'un peut répondre et m'éclairer.

M. le D^r PÉRON.- Je n'ai pas la réponse et je me suis posé la même question.

M. LE PRÉSIDENT.- [REDACTED] a la réponse.

[REDACTED], pour la HAS.- Il était prévu l'analyse de l'efficacité du bras A, qui n'a pas été retenu, c'est-à-dire sans bevacizumab, versus le groupe comparateur. C'était prévu dans l'analyse. L'efficacité n'a pas été jugée assez bonne pour l'octroi de l'AMM sans le bevacizumab. C'est simplement le groupe A versus B qui n'était pas prévu. Mais il était prévu une analyse du groupe A versus C. Nous en parlons très peu dans l'avis, puisque cela ne concerne pas l'association retenue par l'AMM, mais nous avons les résultats qui ont été non significatifs.

M. le D^r BLONDON.- Non significatifs par rapport au groupe contrôle ?

[REDACTED], pour la HAS.- Oui.

M. le D^r BLONDON.- Merci.

M. LE PRÉSIDENT.- Je propose de voter s'il n'y a plus de questions. Pour mémoire, nous avons un SMR modéré et un ASMR IV.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- La demande du laboratoire...

M. LE PRÉSIDENT.- C'est ne pas toucher à l'ASMR et de passer à un SMR important. Je propose de voter le niveau de SMR et ASMR.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le médicament a modéré et IV et le laboratoire demande important et IV.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : 2 voix

SMR modéré : 15 voix

ASMR IV : 15 voix

ASMR V : 2 voix

C'est le maintien d'un SMR modéré et une ASMR de niveau IV.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous proposons de ne pas bouger l'avis puisque vous maintenez les conclusions et l'argumentaire. Nous l'adoptons aujourd'hui.

M. LE PRÉSIDENT.- Très bien.

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