



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 février 2021

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. IMFINZI – Extension d'indication

M. le Président.- Les experts sont internes.

Mme GATTULLI, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a aucun déport.

M. le Président.- Merci, Élisabeth. Je passe la parole au Chef de Projet.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Pour ce dossier, il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité IMFINZI (durvalumab), solution à diluer pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à usage des collectivités dans l'extension d'indication obtenue le 27 août 2020 qui est la suivante : « *IMFINZI en association à l'étoposide et à un sel de platine est indiqué dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu.* » Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III et un ISP.

La demande d'inscription d'IMFINZI dans son extension d'indication repose sur une étude de phase 3, l'étude CASPIAN multicentrique randomisée menée en ouvert. Cette étude avait pour objectif de démontrer la supériorité du durvalumab plus ou moins associé à une autre immunothérapie, le trémélimumab en association avec une chimiothérapie à base d'étoposide et de sel de platine (carboplatine ou cisplatine) par rapport à cette même chimiothérapie seule.

Au total, 805 patients ont été randomisés en trois groupes : 268 dans le groupe durvalumab plus étoposide et sel de platine, 268 dans le groupe durvalumab plus trémélimumab, étoposide et sel de platine et 269 patients dans le groupe avec la chimiothérapie seule étoposide plus sel de platine. La randomisation a été stratifiée uniquement selon la nature du sel de platine utilisé, carboplatine ou cisplatine. Les patients inclus étaient en majorité des hommes d'âge médian de 63 ans, fumeurs ou anciens fumeurs, avec un cancer bronchique à petites cellules de stade 4, un score ECOG de 1 pour 64,8 % ou de 0 pour 35,2 %. La majorité des patients de l'étude a été traitée avec le carboplatine, pour environ 75 % des patients dans les deux groupes et 25 % avec du cisplatine.

À noter que dans le groupe contrôle, les patients pouvaient recevoir deux cures additionnelles de chimiothérapie selon le jugement de l'investigateur. Le critère de jugement principal est la survie globale et le critère secondaire et hiérarchisé était la survie sans progression évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST dans une séquence d'analyses hiérarchiques prédéfinie. La date de l'analyse principale correspondait à l'analyse intermédiaire de la survie globale. À cette date, après un suivi médian de 13,9 mois, la différence en termes de médiane de survie globale était statistiquement significative en faveur du groupe durvalumab plus étoposide et sel de platine par rapport au groupe étoposide et sel platine, avec un gain de 2,7 mois, un Hazard Ratio de 0,73. Compte tenu de l'interruption de la séquence hiérarchique liée à l'absence de démonstration de supériorité sur la survie globale dans le groupe avec les deux immunothérapies durvalumab plus trémélimumab et étoposide et sel de platine *versus* la chimiothérapie seule, à l'analyse finale, les résultats concernant le critère secondaire hiérarchisé survie sans progression ont été exploratoires et n'ont pas permis d'établir la

supériorité sur cette survie sans progression dans le groupe durvalumab plus étoposide et sel de platine par rapport à la chimiothérapie seule. Les autres critères secondaires, dont notamment le taux de réponse et la qualité de vie doivent être considérés comme exploratoires en l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha.

En termes de tolérance, les pourcentages de patients ayant au moins un effet indésirable de grade supérieur ou égal à 3 ou un événement indésirable grave ont été comparables dans les deux groupes. Le profil de tolérance est celui attendu compte tenu de l'adjonction d'une immunothérapie principalement marquée par des effets indésirables hématologiques et digestifs. 20 % des patients sous durvalumab ont rapporté des événements immunomédés de type hyperthyroïdie, hypothyroïdie.

Sur ce dossier, les Dr Julien Peron et Serge Kouzan ont été sollicités pour réaliser une expertise. Il n'y a pas eu de partie prenante et il n'y a pas eu de contribution patients usagers.

Mm le Dr DEGOS.- Très bien, merci. On va demander à Julien de présenter son rapport et après, Serge va éventuellement commenter.

M. le Dr PERON.- Quelques mots sur le cancer bronchique à petites cellules, que vous connaissez tous au moins un peu, d'autant plus qu'on en a déjà parlé en 2020 à l'occasion des régulations de l'atézolizumab.

La particularité de ce type de cancer, c'est son agressivité. C'est un cancer qui est minoritaire dans les cancers bronchiques, mais qui reste un cancer relativement fréquent. Il représente 10 % à 15 % des cancers bronchiques. Il est le plus souvent diagnostiqué au stade étendu. Le taux de réponse de la chimiothérapie classique qui représente le standard de traitement est relativement bon, puisque ça peut monter jusqu'à 70 %, mais la rechute rapide et précoce est la règle, ce qui fait que le pronostic reste particulièrement sombre, avec une médiane de survie inférieure à un an après le diagnostic.

Une autre particularité est que jusqu'à l'arrivée des immunothérapies, il n'y a pas eu de grande modification dans la stratégie thérapeutique depuis plusieurs décennies. La stratégie de traitement reposait donc principalement sur une chimiothérapie à base de platine et d'étoposide. Il faut savoir que le platine était soit idéalement le cisplatine, soit le carboplatine chez les patients non éligibles au cisplatine. Cette petite distinction est importante pour différencier le dossier actuel du dossier avec l'atézolizumab évalué en 2020.

Dans l'histoire récente, il y a l'atézolizumab, qu'on a évalué en mai 2020 dans la même indication, avec des dossiers relativement proches en termes de résultats par rapport à celui qu'on va évaluer maintenant. On lui avait attribué un SMR important et une ASMR IV. La particularité est que l'atézolizumab a été évalué et approuvé en association avec le carboplatine et l'étoposide, donc carboplatine et non pas cisplatine. Pour rappel, la quantité d'effets en termes de bénéfice de survie globale avait été jugée modeste. Pour l'atézolizumab c'était un Hazard Ratio à 0,77 qui correspondait à 2 mois d'amélioration, la survie globale médiane.

Le durvalumab a été évalué dans l'étude CASPIAN de phase 3, avec trois bras de traitement. Dans cette situation, le sel de platine était (*inaudible*, 01.27.26), cisplatine et carboplatine, ce

qui est intéressant. Ont été rajoutés soit durvalumab dans un bras, soit le durvalumab et le trémélimumab, ce qui fait une quadrithérapie, dans un autre bras. Néanmoins, du fait de l'absence de bénéfice en termes de PFS de durvalumab/trémélimumab ajoutés à la chimiothérapie, cette association n'a pas eu l'AMM. On n'en parlera donc pas, parce que c'est en dehors de notre champ de l'évaluation.

Une particularité du *design* est que dans le bras contrôle chimiothérapie seule, l'irradiation cérébrale prophylactique qui est une pratique hétérogène dans les centres, c'est-à-dire irradiation cérébrale des gens qui n'ont donc pas de métastase cérébrale car c'est connu pour être un site de récurrence fréquent de la maladie... Ce qui est pratiqué dans certains centres, dans certaines indications, était optionnel dans le bras contrôle et n'était pas autorisé dans le bras expérimental avec durvalumab, ce qui était justifié par une crainte d'interaction entre la maintenance par durvalumab et cette radiothérapie encéphalique.

Les doses de chimiothérapie étaient classiques. Du fait des trois bras, il y a eu un *split* du risque alpha, avec un recyclage. On verra ça au moment de l'évaluation des résultats d'efficacité.

L'analyse principale a été réalisée après un temps de suivi médian court de 10,5 mois, mais nous avons dans le dossier une mise à jour de l'analyse après un suivi médian de 25,2 mois. Du coup, l'analyse principale est bien celle après 10,5 mois, puisqu'elle était positive. Ce qui était une analyse intermédiaire devient donc une analyse finale.

En termes de survie globale, il y a un bénéfice statistiquement significatif, avec une médiane de survie globale qui passe de 10,3 mois à 13 mois, soit une différence médiane de 2,7 mois, ce qui correspond à un Hazard Ratio de 0,73 et une p-value inférieure au niveau de risque préspecifié. Petit aparté, on est à peu près sur les mêmes chiffres que l'évaluation précédente, avec l'atézolizumab.

Aucune analyse dans ce groupe ne permet d'identifier un sous-groupe ne bénéficiant pas du traitement ou même bénéficiant particulièrement du traitement. La mise à jour de l'analyse après un suivi médian plus long de 25 mois, ce qui est pas mal pour cette pathologie, confirme les données, avec Hazard Ratio estimé à 0,75.

Sur la survie sans progression, officiellement, c'est du coup d'une analyse exploratoire, parce qu'il aurait fallu que l'analyse du bras quadrithérapie soit positive pour qu'elle puisse être analysée avec le contrôle du risque alpha. L'observation des résultats reste tout de même intéressante. Le Hazard Ratio pour la survie sans progression est à 0,78, avec un intervalle de confiance qui irait de 0,65 à 0,94. En gros, si le risque alpha avait été contrôlé, ce serait passé. Par contre, la médiane de survie sans progression n'est donc pas améliorée. Elle est autour de cinq mois dans les deux bras de traitement. Quand on observe les courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression, ça s'explique par le fait qu'il semble y avoir une faible proportion de patients qui a effectivement eu une amélioration du temps de survie sans progression qui est d'ailleurs relativement long en termes de durée, mais c'est une minorité des patients. Les courbes de survie sans progression sont collées jusqu'aux 6 mois de suivi, avec 70 % des patients qui progressent dans les 6 premiers mois après le début du traitement.

Le taux de réponse objective qui est un critère de jugement secondaire est bon dans le bras

contrôle, autour de 70 %. Il est encore un peu meilleur dans le bras expérimental, autour de 80 %.

Sur l'échelle de qualité de vie, pour rappel, l'étude a été réalisée en ouvert. C'était justifié notamment par la volonté des investigateurs d'autoriser la radiothérapie encéphalique dans le groupe de contrôle. En tout cas, c'est comme ça qu'ils le justifient. Ces analyses exploratoires de qualité de vie sont plutôt rassurantes concernant l'absence de dégradation de la qualité de vie et évoquent une augmentation du temps, jusqu'à la dégradation symptomatique des patients dans le groupe expérimental, qu'on peut imaginer être en rapport avec le retard à la progression de la minorité de patients (*inaudible*, 01.32.30), si c'est le cas.

Au niveau de la tolérance, rien d'inattendu avec ce type d'immunothérapie maintenant bien connu. Néanmoins, il y a une augmentation de la fréquence des événements indésirables, souvent considérés effets secondaires immunirédiés, notamment les problèmes endocriniens, avec des problèmes thyroïdiens, des problèmes de toux. À noter deux événements considérés en lien avec l'immunothérapie qui ont conduit au décès des patients : une hépatite et une pneumopathie interstitielle diffuse.

En gros, les points forts, c'est qu'il y a eu une amélioration de la survie globale qui est d'ampleur modeste, mais qui est toujours cliniquement pertinente, surtout dans cette population au pronostic sombre. Il n'y a pas de démonstration formelle de l'amélioration de la survie sans progression, puisque c'est exploratoire, mais environ 15 % semblent avoir un bénéfice à long terme en termes de contrôle de la maladie. Il n'y a pas de dégradation de la qualité de vie et un profil de tolérance attendu. Les points faibles, c'est l'analyse de la qualité de vie, puisque l'étude est réalisée en ouvert, le fait qu'on n'a pas de critère prédictif de l'efficacité du traitement et que l'analyse du deuxième bras expérimental présenté à l'ASCO 2020 était négative.

En conclusion de la conclusion, ce sont des résultats qui me semblent très proches de ceux de l'évaluation de l'atézolizumab qui avait eu un SMR important et une ASMR IV par rapport à la chimiothérapie, sans USP. L'intérêt d'en avoir deux, c'est déjà qu'il est toujours bien d'avoir deux molécules à disposition et en plus, la souplesse du choix de la chimiothérapie en association sera un intérêt, en tout cas perçu dans la pratique courante, de pouvoir choisir le type de sel de platine utilisé pour ce traitement. En gros, ma recommandation serait de faire la même évaluation, donc SMR important et ASMR IV.

M. le Président. - On te remercie, Julien. L'autre expert était Serge.

M. le Dr KOUZAN. - Je n'ai pas grand-chose à rajouter. Je vais juste redire deux ou trois points. Le premier est que dans le cancer à petites cellules, on a une cinétique un peu comme des lymphomes agressifs qui fond comme neige au soleil, lorsqu'on applique la chimio, mais qui malheureusement revient aussi vite. Toutes les tentatives dont j'avais fait partie dans les années 90 pour faire un apport de type hématologique avec des greffes de moelle, etc. se sont révélées être des échecs. C'est le cancer pour lequel depuis quarante ans, il n'y avait aucun progrès, en dehors du sel de platine VP16. On a effectivement déjà vu un anti-PD1 dans cette association qui donnait un modeste gain de survie de deux mois. Il n'y a pas très longtemps, on avait donné un SMR important et ASMR IV.

Le dossier actuel donne à peu près le même type de modifications et d'impacts sur la maladie. Ça donne deux mois d'allongement de la survie. Malheureusement, en ce qui concerne la durée de la réponse, ce sont des réponses qui restent très brèves. Quand on voit par exemple la cour de PFS, ça chute verticalement et quasiment tout le monde a évolué à six mois. Il reste à peu près 30 % des gens qui n'ont pas évolué. C'est donc le même ordre de grandeur de l'efficacité thérapeutique.

Il y avait un troisième bras, dans lequel il y avait l'adjonction d'un anti-CTLA-4. Ce bras semble être passé par pertes et profits, parce qu'il y avait eu un autre essai qui s'appelait MYSTIC, dans lequel cette association avait été comparée de manière formelle. Elle faisait moins bien que la chimiothérapie traditionnelle. On oublie donc le troisième bras. D'ailleurs, en cours d'essai, il y a eu une réallocation des risques alpha, etc.

Qu'est-ce que je peux dire d'autre ? Il n'y a pas de facteur prédictif. Effectivement, dans ce cancer, il n'y a pas de marquage PD1 positif dans 80 % des cas en ce qui concerne les cellules tumorales et dans 60 % en ce qui concerne l'environnement. On n'a aucune corrélation entre les quelques cellules marquées et l'efficacité. Il n'y a pas non plus d'autre facteur prédictif.

En ce qui concerne la qualité de vie, je voudrais juste dire que dans la note d'intérêt thérapeutique – et j'espère que ce sera supprimé du document de la CT – l'industriel saucissonne les critères en faisant des petits P chaque fois, ce qui est complètement délirant sur le plan méthodologique. En gros, je retenais que sur les cinq symptômes majeurs, il n'y avait pas de différence. En tout cas, on peut dire que ça n'aggrave pas la qualité de vie. Je suis donc du même avis que Julien, c'est-à-dire d'aligner l'évaluation sur celle du dossier précédent avec l'atézolizumab, avec une ASMR IV et sans USP. C'est un petit progrès, mais dans un désert thérapeutique depuis quarante ans.

M. le Président.- Message bien reçu. C'était aussi l'approche du Bureau. Patrick a une question.

M. le Dr DUFOUR.- Je suis tout à fait d'accord avec ce qui a pu être dit. Je voudrais juste deux précisions. En cas d'évolution, quel traitement avaient les patients ? Ils avaient de l'immunothérapie ou c'était impossible ? Ensuite, dans la toxicité, je suis toujours un peu frappé. Il y a plus de décès dans les bras avec l'immunothérapie, que ce soit avec ce produit-là ou avec TECENTRIQ. Est-ce qu'il y a une explication rationnelle ? Dans le cas particulier, ce sont deux dans le bras contrôle et six dans le bras expérimental.

M. le Dr PERON.- Je ne suis pas sûr d'avoir complètement compris la première question, mais je vais essayer de répondre à la deuxième.

M. le Dr DUFOUR.- La première question était : en cas de progression, est-ce que dans le bras contrôle, ils avaient de l'immunothérapie ou pas ?

M. le Dr PERON.- *A priori* non. Je n'ai pas vu le chiffre, mais il n'y en a pas. Il y aura toujours des patients qui font des essais thérapeutiques, mais...

Un intervenant.- Je n'ai pas non plus la notion d'un *crossover*.

M. le Dr DUFOUR.- D'accord. Et sur les décès ?

M. le Dr PERON.- Sur les décès, il y a eu un temps d'administration plus long. Déjà, il y en a deux qui sont clairement des décès liés à un effet secondaire immunologique. Comme on reste sur des petits nombres, ça explique déjà en partie l'augmentation. Ensuite, pour les événements indésirables en général, le fait que le temps passé sous traitement soit plus long pour 25 % à 30 % des patients dans le bras expérimental par rapport au bras contrôle peut expliquer l'augmentation de la fréquence des événements indésirables non liés à l'immunothérapie.

M. le Dr KOUZAN.- Personnellement, ce petit excès de mortalité ne m'a pas « choqué ». Il y a un excès beaucoup plus net, quand on évalue par exemple les anti-angiogéniques. C'est maintenant une famille de iatrogéniques qu'on sait relativement bien gérer. Comme c'est un essai qui a débuté en 2017, il y aurait peut-être moins de décès maintenant du fait de l'effet d'apprentissage, du fait qu'on arrête l'immunothérapie plus tôt ou qu'on met de la corticothérapie plus tôt, quand il y a une immunoréactivité trop forte.

M. le Président.- Merci. Il y a une question de Bernard.

M. le Pr GUILLOT.- On est ennuyé dans ce dossier, parce que franchement, quand on regarde les courbes de survie sans progression, on a l'impression que pendant les six premiers mois, il n'y a aucune différence et que ce sont simplement les patients qui peuvent bénéficier d'un traitement d'entretien qui vont avoir une survie de base prolongée. On peut se poser la question de savoir si le traitement d'attaque associé à immuno et chimio a un intérêt et s'il ne faudrait pas faire que le traitement d'entretien. C'est une question qu'on s'est déjà posée pour le dossier précédent et on aura donc du mal à faire un bon différentiel. Les constructions d'essais qui veulent répondre à deux questions à la fois sont compliquées à évaluer, parce qu'il n'est pas exclu qu'on soumette ces patients à un traitement de durvalumab pendant les six premiers mois de manière totalement inutile.

M. le Président.- Julien, un commentaire ?

M. le Dr PERON.- Je suis d'accord, je ne peux pas apporter la réponse. On a maintenant, dans un autre type de tumeurs qui sont les cancers urothéliaux cette stratégie qui consiste justement à trier les patients qui répondent à la chimiothérapie et qui sont d'ailleurs majoritaires dans le cancer urothélial, comme dans le cancer bronchique à petites cellules. Du coup, c'est administrer la maintenance par l'immunothérapie que chez les patients répondeurs. Dans le cancer urothélial, c'est la seule stratégie qui a marché, sachant que les essais vont associer une immunothérapie dès le départ. Ce ne sont pas les mêmes immunothérapies, mais elles se ressemblent un peu. Tous ces essais ont été en échec. Le seul essai positif est celui qui ne fait une immunothérapie qu'en maintenance. Est-ce qu'il aurait été encore mieux de ne donner une immunothérapie qu'en maintenance uniquement à ceux qui répondent à la chimiothérapie ? Peut-être, mais du coup, l'essai n'y répond pas.

M. le Pr CLANET.- Je me pose la question de l'irradiation. Combien de patients ont été irradiés dans le groupe de chimiothérapie ? Est-ce que le fait de ne pas avoir fait d'irradiation cérébrale pour les patients qui prenaient le traitement actif n'est pas une perte de chance, si vous considérez que l'irradiation cérébrale peut contrebalancer par exemple le fait que des médicaments ne passent pas la barrière hématoencéphalique ?

M. le Dr KOUZAN.- Je peux répondre là-dessus. D'abord, lorsque les gens avaient des métastases cérébrales à l'inclusion, elles devaient avoir été déjà irradiées. En ce qui concerne l'attitude concernant l'irradiation cérébrale prophylactique quand les gens ont un cancer à petites cellules étendu, il n'y a actuellement pas d'unanimité sur : faut-il la réaliser ou pas ? En revanche, il y a unanimité quand on a un cancer localisé au thorax. Ici, il y avait 10 % des patients qui avaient une métastase cérébrale à l'inclusion. Par contre, je ne suis pas capable de répondre à la question de combien de patients ont été irradiés en cours de protocole.

Un intervenant.- C'étaient moins de 10 %.

Mme KONE, pour la HAS.- C'est 7,8 %. C'est dans le DP. 7,8 % des patients ont eu une irradiation cérébrale prophylactique.

M. le Président.- Etienne, tu voulais commenter ?

M. le Dr LENGLINE.- Non, c'était la même remarque que Bernard, sur le fait que le bénéfice n'était observé que quand le traitement s'arrêtait dans le groupe de contrôle, ce qui pose en effet la question du traitement pendant six mois.

M. le Dr KOUZAN.- C'est vrai qu'on ne peut pas avoir de réponse aujourd'hui. Il faudrait segmenter, faire un essai immunothérapie tout le temps *versus* immunothérapie à partir d'un petit mois. Honnêtement, je ne suis pas sûr que quelqu'un le fasse.

M. le Président.- L'autre problème qui est un peu général à beaucoup de traitements anticancéreux apportant une très faible amélioration de la survie, c'est que nous n'ayons pas les éléments de qualité de vie. C'est encore plus important dans ce contexte-là. Quand il y a une très faible amélioration du temps, on aimerait une amélioration conséquente, en tout cas évaluée de la qualité de vie, c'est sûr.

M. le Dr PERON.- Il y a une évaluation, elle est juste...

M. le Président.- Oui, mais je trouve qu'elle n'est pas très satisfaisante. Je ne sais pas ce que tu en penses.

M. le Dr PERON.- Sur le taux de complétion, le questionnaire est bon. Dans la stratégie d'analyse, c'est un peu comme les événements indésirables, c'est considéré comme un peu à part, ce qui n'est peut-être pas bien, mais il y a quand même une vraie étude de qualité de vie qui a été faite avec des taux de réponse aux questionnaires par les patients qui sont bons. Il ne faut pas oublier qu'il y a dix ans, aucun dossier n'avait ce niveau de qualité.

M. le Président.- Valérie demande s'il y avait eu une irradiation thoracique.

Mme le Dr GARNIER.- C'est peut-être une question naïve, mais il m'a semblé qu'il n'y avait pas de possibilité de faire une irradiation thoracique en entretien dans le groupe contrôle. Est-ce que ça peut induire une optimisation du traitement de contrôle qui serait diminué ?

D'autre part, j'avais une question par rapport au TECENTRIQ. Là, on peut utiliser du cisplatine. Est-ce que ça présente un intérêt de pouvoir utiliser du cisplatine avec celui-ci ?

M. le Dr KOUZAN.- En ce qui concerne la différence entre le cisplatine et le carboplatine, toutes les études concernant le cancer du poumon ont montré que grosso modo, le différentiel était dans une épaisseur de trait. Il n'y a pas vraiment d'argument majeur entre une molécule et l'autre. On les utilise en fonction du contexte. Par exemple, comme il faut hyper-hydrater avec du cisplatine pour éviter la toxicité rénale, on évite de le faire quand il y a une métastase cérébrale pour éviter l'œdème, etc. Sinon, il n'y a pas vraiment de différentiel d'efficacité entre ces deux molécules.

M. le Président.- François.

M. le Pr GUEYFFIER.- Je voulais juste mentionner que là, c'est une étude en ouvert et que sauf erreur, l'étude atezolizumab était une étude en double insu et qu'il y a d'autres contextes où on avait donné une prime aux études de meilleure méthodologie avec une ASMR supérieure.

M. le Dr PERON.- Je suis d'accord, mais comme le critère de jugement qui nous intéresse vraiment est la survie globale, je suis moins convaincu par le biais possible introduit par le côté *(inaudible, 01.49.14)*.

M. le Pr GUEYFFIER.- Pour répondre, le caractère ouvert pose des problèmes de biais de suivi possible. Il n'y a pas que le biais d'évaluation. Il est sûr que la survie, on l'évalue toujours de la même façon *a priori*, sauf perte de vue. Par contre, ça ouvre la possibilité de traiter les gens de façon un peu différente, mais c'est marginal.

M. le Président.- Il est bien de le rappeler. Je propose qu'on passe au vote. Globalement, le Bureau rejoignait les conclusions des experts et proposait un SMR important et une ASMR IV, comme TECENTRIQ et pas d'ISP. Je propose qu'on vote les trois.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Juste avant de voter, on est d'accord que c'est un IV comme TECENTRIQ ?

M. le Président.- Oui, c'est ce qu'on disait.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord, parfait.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultats du vote :

Absence d'ISP : 22 voix.

SMR important : 22 voix.

ASMR de niveau IV : 20 voix.

ASMR de niveau V : 2 voix.

(La commission s'exprime en faveur d'absence ISP, d'un SMR important et d'une ASMR de niveau IV.)

M. le Président.- Merci. On passe à EVENITY.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Est-ce qu'on est d'accord pour une adoption sur table ?

M. le Président.- Oui, c'est une adoption sur table.

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

INDEX

Nous vous signalons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe ou l'exactitude des éléments suivants :

immunirédiés	6	petits P	7
MYSTIC.....	7		