



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. TECENTRIQ – Extension d'indication

Mme GRANDE, pour la HAS.- On va annoncer les liens. Il n'y a pas de lien et pas de déport pour ce dossier.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Vous examinez la spécialité TECENTRIQ, l'atezolizumab, dans le cadre de sa demande d'inscription sur les listes des spécialités agréées aux collectivités dans son extension d'indication obtenue en octobre 2020, en association au bévacizumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur. Le laboratoire sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint, à savoir uniquement chez les patients ayant une fonction hépatique préservée de stade *Child A* et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements.

Cette spécialité est actuellement disponible en France dans le cadre d'une ATU de cohorte octroyée en juin 2020 limitée aux patients de stade *Child A* et présentant un score ECOG de 0 ou 1. Je laisserai au soin des experts la stratégie thérapeutique.

Les données fournies pour cette demande reposent essentiellement sur une étude de phase 3, l'étude IMbrave 150 de supériorité randomisée en ouvert qui a comparé l'association atezolizumab plus bévacizumab *versus* sorafénib chez les patients ayant un CHC avancé ou métastatique sans traitement systémique antérieur.

Les deux co-critères de jugement principaux étaient la survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant et la survie globale. Deux des critères de jugement secondaires ont été hiérarchisés. Il s'agissait du taux de réponse objective selon les critères RECIST et mRECIST. Les autres critères secondaires, dont la qualité de vie n'ont pas pris en compte l'inflation du risque alpha. Ils sont donc considérés comme exploratoires. La randomisation a été effectuée selon un ratio 1 à 2. L'étude a inclus 501 patients, 336 dans le groupe atezolizumab/bévacizumab et 165 dans le groupe sorafénib.

Les résultats présentés sont ceux de l'analyse principale pour la survie sans progression et de la première analyse intermédiaire pour la survie globale devenue ensuite l'analyse principale. Le laboratoire a également fourni une analyse exploratoire, avec douze mois de suivi supplémentaire.

Le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR III et un ISP. Les experts sollicités pour ce dossier sont Françoise DEGOS, Patrick DUFOUR et Hugues BLONDON. Je laisse la parole à Françoise.

Mm le Dr DEGOS.- Merci beaucoup. J'ai préparé quelques diapositives pour fixer l'attention et c'est Paul qui va les passer. Je vous rappelle que la surveillance d'une cirrhose se base sur deux choses : le score de Child et éventuellement la détection de la survenue d'un carcinome hépatocellulaire. Pour faire ces scores et cette surveillance, on évalue la présence d'une encéphalopathie hépatique, d'une ascite, le taux d'alumine et de bilirubine, le taux de prothrombine, la présence de varices œsophagiennes et éventuellement leur taille.

L'échographie qui est pratiquée tous les six mois à titre systématique et le dosage d'alpha-foetoprotéine permettent de détecter la survenue d'un carcinome hépatocellulaire qui est extrêmement fréquent dans l'évolution d'une cirrhose qui n'est pas compliquée par ailleurs. On a habituellement évalué la performance dans la vie quotidienne par une échelle ECOG qui était admise internationalement.

Quand on fait cette détection, on détecte assez fréquemment des petites tumeurs qui peuvent être traitées de façon assez efficace. En fonction de la taille de la tumeur et de l'état du foie, on peut proposer soit des traitements qu'on considère comme curatifs qui sont la transplantation hépatique et la résection, éventuellement l'ablation par radiofréquence. C'est éventuellement aussi la chimio-embolisation qui s'appelle le TACE. Ces traitements sont maintenant considérés comme des traitements plutôt curatifs. Lorsque la tumeur est de trop grosse taille ou qu'elle a une situation qui ne le permet pas, on va s'adresser à des traitements palliatifs. Depuis 2008, le seul traitement qui avait vraiment montré une efficacité à ce titre était le sorafénib dont on sait qu'il améliore la survie globale de 7,9 mois à 10 et quelques mois de façon assez ténue. Quand on ne peut rien faire, on fait un traitement *best support fit care*.

Dans ce dossier, on a la chance de disposer d'une étude SNIIRB qui s'appelle ATHENOR qui a permis de regarder, à l'aide à la fois du SNDS et du collage des patients, l'ensemble des patients qui a eu une délivrance de sorafénib entre 2009 et 2018. Par la CIMDIS, on a le diagnostic de carcinome hépatocellulaire et on avait l'âge, le sexe, les comorbidités, éventuellement les facteurs de risques, l'existence d'un diabète, la détermination d'une hépatite sous-jacente avec la consommation d'alcool, plus ou moins, la présence d'une infection virale traitée ou non traitée, la présence d'une NASH, c'est-à-dire *nonalcoholic steatohepatitis* qui est une maladie assez récemment décrite en hépatologie. On savait aussi si d'autres traitements du CHC avaient été donnés ou si les patients avaient été traités par soins palliatifs. On pouvait aussi déterminer la date du décès. Cette étude a été faite contre une population témoin appariée.

Le sorafénib a pratiquement comme seule indication le carcinome hépatocellulaire. C'était donc assez simple à faire. On a regardé les patients pour lesquels il n'y avait aucune délivrance de sorafénib pendant un an. On date la première délivrance, on regarde à quel moment le traitement a été arrêté et la date du décès. Depuis la première délivrance jusqu'à la date du décès, on peut déterminer la survie globale des patients.

Voilà l'anneau décisionnel pour vous montrer que cette étude a porté sur un nombre important de patients. Ils sont partis de 18 000 et sont arrivés à 17 000, avec des données qui, vous allez le voir, sont très informatives. Sur le profil de ces patients, c'étaient des hommes pour plus de 80 % d'entre eux. L'âge au début du traitement était de 67 ans et au décès, de 68 ans. Vous voyez qu'on ne vit pas très longtemps. 50 % des patients avaient été en soins palliatifs. Il faut bien s'attacher aux comorbidités qui ont pu être détectées. Dans 15 % à 20 % des cas, il y avait l'association de deux facteurs et ces facteurs associés pouvaient être l'hépatite B, ce qui était relativement rare, l'hépatite C (20 %), la maladie alcoolique du foie (55 %). Vous savez qu'il y a souvent une association de la maladie alcoolique du foie, soit avec l'hépatite C, soit avec la NASH ou la NAFLD et le diabète dans 42 % des cas, ce qui est loin d'être négligeable.

Voilà la courbe de la survenue de ces différents facteurs au cours du temps. Vous voyez qu'en France, l'alcool reste relativement stable. On est parti de 55 %, on est à 50 % 10 ans après. La fréquence des patients avec l'hépatite C a très faiblement diminué, ici en bleu clair. La NASH est en augmentation et le virus de l'hépatite B représente moins de 10 % des patients.

Cette étude a permis de regarder la survie globale des patients. Vous voyez que la courbe est assez décevante, avec aucune différence de survie en fonction des étiologies. Les différentes couleurs représentent les étiologies.

Sous sorafénib, on avait cette évolution, avec une survie d'à peu près 50 % à un an. Lorsque les deuxièmes traitements ont été donnés dans le cadre d'un protocole, même si ça concernait un petit nombre de patients, on pouvait avoir une amélioration de la survie. Pour le moment, ça reste encore à l'état non démontré ou en fin d'hypothèse.

C'est dans ce contexte que l'étude IMbrave qui associait le TECENTRIQ à l'AVASTIN a été initiée. Paul vous a expliqué les critères de cette étude : CHC démonté, non résécable, non traité préalablement, avec un score de Child A, ce qui veut dire une cirrhose non compliquée, une lésion mesurable, 65 ans, 82 % d'hommes et 41 % des patients recrutés en Asie, ce qui explique les étiologies qui ne sont pas celles que nous rencontrons chez nous. 48 % avec de l'hépatite B et 32 % seulement d'intoxications alcooliques. 40 % des patients avaient un envahissement vasculaire, ce qui contre-indique tout autre traitement à visée plus curative. Tous ces patients avaient un score de Child A et la moitié avait eu lieu un traitement local antérieur, mais avait échappé à ce traitement.

Deux co-critères : survie globale, survie sans progression. Voici le schéma de l'étude, la randomisation et le suivi. Ici, le schéma tel qu'il a été publié. Ils ont donc travaillé correctement. Voici les résultats des deux co-critères, avec un partage du risque alpha qui a été fait selon les règles. Vous voyez qu'à la fois en termes de survie globale ici, à gauche et de survie sans progression, à droite, il y a une différence entre le traitement par TECENTRIQ-AVASTIN et le traitement de référence qui était le sorafénib.

Bien que ce soit un critère exploratoire, ils ont exploré la qualité de vie avec des échelles, que j'ai trouvées assez démonstrative. Elles vous montrent ici la qualité de vie chez les patients traités par sorafénib et la qualité de vie chez ceux qui recevaient TECENTRIQ et AVASTIN. Vous voyez que là aussi, il y a une différence importante, avec un HR à 0,63 entre les 2 groupes de patients.

Les effets secondaires existent. Ceux qui sont les plus fréquents avec acetolizumab et bétaximab, ce sont les effets digestifs, la diarrhée et l'hypertension, puisqu'il y a de l'AVASTIN dans le traitement. Il faut aussi noter la présence d'hémorragies digestives. Par contre, le sorafénib est un traitement que nous connaissons bien et qui donne des effets secondaires qui sont relativement importants, avec beaucoup plus de diarrhées et de troubles digestifs qu'avec le traitement d'intérêt.

Le carcinome hépatocellulaire est une maladie très grave. On a vu, d'après l'étude faite grâce au SNDS, que la survie moyenne en France était de 8,4 mois, que le traitement avait démontré une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression. Il faut savoir que c'était une étude ouverte, puisque sorafénib se donne par la bouche et que l'autre est en perfusion.

Les études étaient exploratoires. Dans cette étude, il y a beaucoup plus de maladies virales et moins d'alcool qu'en France. Néanmoins, il y avait une bonne tolérance de ce traitement.

Une attention doit être portée à la sélection des patients. Il faut attirer l'attention sur le risque hémorragique chez ces patients qui vont recevoir un anti-angiogénique. Il s'agit néanmoins de la première étude qui, par rapport au traitement de référence, démontre une amélioration en survie globale et en survie sans progression. Je crois que ça mérite donc un SMR important et une ASMR III. Par contre, il n'y a pas d'ISP.

Je voudrais rajouter qu'on a maintenant les résultats de l'ATU. Depuis le mois d'octobre dernier, elle permet d'inclure 300 patients. Les industriels et les investigateurs ont recensé un certain nombre de données importantes qui pourraient rentrer dans une étude de suivi. Si nous prenons ce médicament, il serait utile de demander un suivi correct de l'ATU et d'utiliser les données qui ont été faites sur 300 patients pour essayer de déterminer des critères prédictifs de réponse à ce traitement.

Voilà, je vous remercie.

M. le Président.- Très bien. Merci, Françoise. Hugues.

M. le Dr BLONDON.- Françoise a déjà dit beaucoup de choses, je ne vais donc pas tout reprendre, mais insister sur certains points. La première chose est que dans le carcinome hépatocellulaire non résécable, finalement, la stratégie thérapeutique, en première ligne en tout cas, n'avait pas beaucoup évolué, n'a pas évolué depuis 2008, l'arrivée du sorafénib qui a montré une efficacité en survie modeste au prix d'effets secondaires que les cliniciens connaissent bien et qui sont importants. Bien sûr, les immunothérapies avaient suscité beaucoup d'espoir, mais les premiers essais ont été plutôt décevants. Finalement, le traitement d'immunothérapie qui se présente ici aujourd'hui est un traitement d'immunothérapie en association avec un anti-VEGF, pas une immunothérapie seule, avec un rationnel important, puisque le CHS est une tumeur très vasculaire et que les inhibiteurs de tyrosine kinase utilisés dans ce traitement ont également un effet anti-VEGF.

L'étude IMbrave qui a été publiée dans le *New England* est une étude de phase 3 internationale qui montre clairement un bénéfice en survie globale, avec une différence entre les deux bras en médiane qui est de six mois, ce qui est tout à fait pertinent cliniquement, comme l'a souligné Françoise et qui est un progrès important par rapport à ce dont on disposait avant dans cette maladie.

Ça se fait au prix d'effets secondaires qui finalement sont curieusement, en fréquence, à peu près du même ordre dans les deux bras. J'ai oublié de vous dire que bien entendu, cette étude avait été faite contre le traitement de référence, pas contre un placebo, ce qui valorise encore plus le résultat. On attendait peut-être donc que les effets secondaires soient moins importants. Ils sont numériquement équivalents, ne sont pas balancés de la même façon entre les deux bras. Surtout, on peut dire que le temps d'observation a été plus long dans le bras expérimental, ce qui explique peut-être ces données. Par ailleurs, on ne note pas un surcroît très évident non plus d'effets immunologiques, comme on pourrait l'attendre avec un traitement anti-PDL1.

Manifestement, c'est une étude qui mérite un SMR important. Il y a tout de même des points à souligner sur l'étude, notamment des problèmes de transposabilité à la population française, que Françoise a déjà abordés pour une part. En premier lieu, on peut noter que c'est une étude en ouvert. Je n'ai pas bien compris pourquoi, mais elle a été randomisée en 2 sur 1 et pas en 1 sur 1. Elle a été essentiellement faite sur une population asiatique, puisqu'il n'y a que 30 % de patients dits « caucasiens » et surtout, avec un profil d'étiologie de l'hépatopathie sous-jacente qui est très différent, comme vous l'a montré Françoise, de celui de la population française, avec une très large surreprésentation des hépatites B et C qui représentent à peu près de 75 % des patients inclus, 30 % d'alcool et pas du tout de patient ayant une stéatopathie dysmétabolique qui est probablement la pathologie porteuse de CHC émergente dans nos populations.

Ce n'est pas trivial, parce que de plus en plus de travaux montrent que les voies de signalisation du CHC ne sont pas les mêmes selon l'étiologie et que ça a une influence à la fois sur le phénotype, sur l'histoire naturelle de la maladie, possiblement sur l'effet du traitement. Notamment avec le sorafénib, quelques études rétrospectives semblent montrer que ça a eu une efficacité essentiellement dans l'étiologie du CSC et de l'hépatite C, beaucoup moins dans les autres étiologies. Ça peut également avoir une influence sur l'immunogénicité des tumeurs. Ce profil différent entre les patients de l'étude et les patients que nous rencontrons en France peut interroger sur la transposabilité des résultats obtenus dans notre population.

Un autre point à noter dans cette étude est que le diagnostic histologique n'était pas requis, mais je n'ai pas retrouvé le nombre de patients qui avaient eu une biopsie. Ça peut être un problème dans l'interprétation, dans la mesure où les critères radiologiques sont recevables dans la pratique clinique pour la prise en charge des patients, mais pour une étude à visée démonstrative, c'est interrogeable. Vous connaissez tous les débats qu'il y a pour l'interprétation : des petites images hépatiques sont-elles des CHC ? Le diagnostic radiologique n'est pas quelque chose de si évident que ça. Dans une étude multicentrique, le problème de l'homogénéité des diagnostics se pose clairement.

Le dernier point que je voulais souligner est que l'analyse d'études qui ont été faites dans le CHC avec d'autres immunothérapies, notamment avec le nivolumab, montre qu'il y a à peu près 10 % d'hyperprogresseurs qui sont des patients qui ont une explosion tumorale de très mauvais pronostic à l'initiation du traitement d'immunothérapie. Je crois que ça s'observe également dans certaines tumeurs pulmonaires. L'étude IMbrave ne parle pas de ces patients, n'étudie pas ce cas de figure, mais je crois que ça doit rester un warning pour l'avenir sur ce type de traitement.

Pour me résumer, un SMR à mon avis important est incontournable. Pour l'ASMR, je serai peut-être plus nuancé et je balance entre III et IV, pour les raisons que je viens de vous exposer. Pour l'ISP, dans la mesure où y a eu un bénéfice en survie, mais plutôt un alourdissement du parcours de soins dans la mesure où l'administration du traitement se fait en hôpital de jour et n'est pas un traitement oral, à mon sens, il n'y a pas place pour un ISP.

M. le Président.- Merci, Hugues.

M. le Dr DUFOUR.- Je ne vais pas tout reprendre, parce que ça a déjà été très bien exposé, en particulier sur les généralités de la cirrhose et de sa prise en charge, si ce n'est que les décisions

sont prises comme dans d'autres cancers, mais là, plus particulièrement dans des RCP dans lesquels il y a des hépatologues, des radiologues spécialisés dans le domaine et des chirurgiens ayant également une grosse expérience dans la chirurgie du foie. La décision est tout de même très argumentée sur le fait qu'il y a un traitement local ou pas de traitement local.

Le deuxième élément porte sur l'association TECENTRIQ/bevacizumab. Hugues en a parlé sur les bases rationnelles expérimentales. Il y a quand même une étude qui a été faite de phase 1 B comparant TECENTRIQ plus bevacizumab *versus* TECENTRIQ seul. Il y avait plusieurs cohortes. Une cohorte correspond à peu près aux critères de l'AMM et pour laquelle il y a effectivement un bénéfice en termes de survie sans progression, mais je n'ai pas trouvé dans l'étude de donnée sur la survie globale. C'est sur ces bases, que le laboratoire a démarré cette étude de phase 3.

Sur les critères d'inclusion, il est à noter que les patients qui avaient une hépatite B recevaient un traitement. Pour l'hépatite C, il n'y avait pas de traitement. Dans la randomisation, une stratification a été faite sur l'origine géographique, sur l'envahissement macrovasculaire sur le taux d'alpha-fœtoprotéine et sur le statut, mais il n'y avait pas de stratification en fonction du type de cirrhose.

Je confirme que les résultats qui ont été donnés sur la survie sans progression et la survie globale, c'est une amélioration importante par rapport à la situation actuelle avec le sorafénib. Sur le plan de la tolérance, il faut noter qu'il y a une durée d'exposition plus importante avec l'association TECENTRIQ plus bevacizumab *versus* sorafénib. Ce sont 7,4 mois *versus* 2,8 mois, ce qui peut expliquer également des différences. La toxicité sur les grades 3 et 4 est à peu près la même, mais globalement, on a l'impression qu'il y a une meilleure tolérance de cette association par rapport au sorafénib. Comme habituellement, il y a des problèmes auto-immuns, mais qui ne sont pas majeurs.

Sur les problèmes de décès, je suis toujours attentif. Un décès est lié au traitement dans le bras sorafénib et six dans le bras TECENTRIQ et bevacizumab. Pour l'essentiel, ces décès ont pour origine des problèmes infectieux, de décompensation hépatique, d'hémorragie ou de perforation gastrique. En ce titre, Françoise a souligné la problématique des hémorragies.

Les données d'ATC qui ont été collectées donnent surtout une analyse descriptive des choses et on n'a pas trop d'éléments sur le suivi. Ça confirme qu'en France, on le savait déjà, la cirrhose d'origine d'éthylène est largement prédominante. La population qui a été étudiée dans cet essai ne correspond pas franchement à ce qui se passe en France. Il n'y a donc pas d'éléments de suivi, puisque sur les 283 patients qui ont été traités, il n'y en a que 18 qui ont eu 3 cycles et que 2 qui ont eu 4 cycles. On ne peut donc vraiment rien en tirer en termes de résultats et de survie globale.

Pour conclure, c'est une étude qui pour moi est bien conduite. La méthodologie est correcte, les critères d'inclusion et d'exclusion sont tout à fait clairs. Le bras comparateur, c'est le bras comparateur. Simplement, je note que la survie globale du bras comparateur est supérieure à celle qui avait été donnée initialement, puisqu'on a 13,5 mois et dans la publication initiale, c'étaient 10,5, mais c'était il y a 15 ans. Des progrès dans la prise en charge ont certainement été faits entre-temps qui permettent d'expliquer cette différence.

Sur les réserves, ce sont celles qu'a données Hugues tout à l'heure, c'est-à-dire que le profil des étiologies du CHC et de la cirrhose ne correspond pas aux caractéristiques de la population française où on a une prédominance de cirrhoses non virales. Ça pose le problème de la transposabilité. Ensuite, les patients qui avaient une cirrhose d'origine virale de type B avaient un traitement associé antiviral. Il faudra peut-être le noter. Un autre point m'a un peu perturbé. Il est sûr que ce sont des études exploratoires et que ça a des limites, mais quand on regarde les forest plots sur les survies sans progression et les survies globales, on a tout de même des différences entre ce qui est viral et non viral. Pour ce qui non viral, le gain est moins évident que dans les autres. Ce sont des problèmes d'effectifs, c'est exploratoire, il y a tout un tas de réserves à faire, mais il faut tout de même l'avoir un peu en tête.

Ensuite, il y avait une stratification en fonction du taux alpha-fœtoprotéine. Les résultats ne sont significatifs que pour les patients qui ont une alpha-fœtoprotéine à l'inclusion inférieure à 400 nanogrammes par millilitre. On n'a pas de donnée robuste sur le taux d'expression de PDL1, parce que chez beaucoup de patients, ça n'a pas été fait. On n'a pas de donnée là-dessus, pas de facteur prédictif ou pronostic. Il y a ce problème qui est un peu plus de décès liés au traitement, mais ça reste très limité compte tenu des effectifs.

Pour moi, globalement, c'est clairement une nouvelle approche thérapeutique dans un domaine où il n'y a donc pas grand-chose, avec des résultats qui étaient très décevants jusqu'à aujourd'hui, avec le sorafénib en première ligne et qu'on rajoute le régorafénib ou kabantsenib après, ce qui n'est pas brillant. Cette association permet vraiment de façon nette une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression, avec un gain cliniquement pertinent, une toxicité qui n'est pas majorée par rapport au sorafénib. En termes de qualité de vie, on n'a pas de dégradation de la qualité de vie avec ce traitement.

Il y a quelques aspects à clarifier. Je reste toujours attentif sur les hépatites non virales, mais je rejoins l'avis de Françoise sur un SMR évidemment important et moi, je mettrais une ASMR III. Je crois qu'on avait mis ASMR IV pour sorafénib, mais ça fait nettement mieux que sorafénib et pas d'ISP.

M. le Président.- Merci à tous les trois. On a des questions. Bernard.

M. le Pr GUILLON.- C'est vrai qu'on a un essai conclusif, un bras comparateur qui paraît vraiment être le bon standard. Je suis un peu gêné par le fait qu'on va donner un SMR, une ASMR à une association et pas à un produit. C'est un peu un problème, alors que dans d'autres circonstances, on a vu qu'on voyait les deux en même temps. L'association bévazumab/TECENTRIQ, il est vrai qu'il n'y a une étude de phase 1 B qui est positive, mais c'est une étude de phase 1 B. En plus, c'est le même laboratoire qui fabrique les deux médicaments et a donc tout intérêt à ce qu'on prescrive les deux en même temps. Je ne sais pas quelle est la robustesse de la supériorité de TECENTRIQ plus bévazumab sur TECENTRIQ tout seul. Il y a des choses qu'il faudrait regarder. Quand on regarde les signaux de toxicité, notamment les toxicités sévères, on s'aperçoit que ce sont surtout celles liées à l'AVASTIN qui ressortent, plus que celles de l'immunothérapie, même si globalement, la toxicité est moindre que le sorafénib.

Ensuite, j'ai des questions concernant l'adaptation des résultats à la population française. Effectivement, on a une majorité de cirrhoses en France *versus* une majorité d'hépatites

virales en Asie. Est-ce que ça ne peut pas conditionner la réponse à l'immunothérapie ? Vraisemblablement, dans un carcinome viro-induit, on a sans doute une charge mutationnelle relativement importante et *a priori* l'attente d'une réponse thérapeutique et d'immunothérapie élevée. Je ne suis pas certain que dans la cirrhose alcoolique, on ait une charge mutationnelle très importante. Est-ce qu'on est en droit d'attendre la même réponse à l'immunothérapie que dans une tumeur viro-induite ? C'est un peu ma question.

Concernant les hyper-progresseurs, par rapport au commentaire d'Hugues, quand on voit la courbe de survie, je sais s'il y a vraiment des hyper-progresseurs. Quand il y a ça, en général, on voit vraiment la courbe qui chute très fort au début et qui se rattrape par la suite, pour avoir une survie globale qui reste quand même positive. Je n'ai pas l'impression que ce soit un trop gros problème dans ce modèle-là, mais je peux me tromper sur ce point.

J'aimerais avoir une réponse sur : pourquoi la bi et pas la mono de manière un peu plus costaud ? Ensuite, est-ce que le fait d'aller voir des cirrhoses alcooliques versus des cirrhoses virales change quelque chose sur l'immunosensibilité ?

Mm le Dr DEGOS.- (*Inaudible, 00.34.17*) qui permet de répondre très partiellement à la question. Il y a du rationnel à mettre de l'AVASTIN dans une tumeur hypervasculaire, mais les essais d'AVASTIN seul ne donnaient aucun résultat.

Pourquoi l'alcool et pas les autres ? C'est l'histoire naturelle de la cirrhose alcoolique et il ne faut pas oublier que dans la cirrhose alcoolique, il y a une maladie alcoolique globale qui ne porte pas que sur le foie. Souvent, les patients sont plus maigres, plus avec des amyotrophies ou des atteintes extra-hépatiques beaucoup plus importantes que lorsqu'ils ont une cirrhose d'étiologie virale sans alcool surajouté. C'est quelque chose qu'il faut savoir. Je vous rappelle que la survie en France dans l'étude ATENOR est de 8,4 mois sous sorafénib. Elle est assez différente du groupe contrôle de l'étude.

Pour répondre à Hugues, je suis d'accord que l'histologie est très importante pour caractériser un carcinome hépatocellulaire. Je fais partie des gens qui ont beaucoup prôné la biopsie, même quand ce n'était pas très à la mode là-dessus, mais on a une étude randomisée. C'est donc balancé dans les deux groupes. Les critères de carcinome hépatocellulaire ont été définis par des radiologues. Comme l'a dit Patrick, la plupart du temps, c'est en RCP, donc avec des gens relativement exigeants. Malheureusement, c'est comme ça. Même si hépatologiquement, il n'est pas très satisfaisant de ne pas avoir de preuve histologique, le fait que ça soit balancé dans les deux groupes nous met à l'abri de ce biais-là.

M. le Dr BLONDON.- Je vais dire deux mots pour Bernard. L'une des raisons peut-être de la bithérapie aussi, c'est que les essais qui ont été faits avec les autres immunothérapies étaient décevants et que la monothérapie ne paraissait pas une solution qui marchait bien. Ça a peut-être aussi poussé l'industriel à essayer directement la bithérapie.

L'autre point, c'est que les hyper-progresseurs, on n'en a effectivement pas de signe très évident dans cette étude, mais ça a bien été montré dans les études sur le nivolumab. Ce sont environ 10 % de patients qui ont été inclus dans les études avec le nivolumab.

Mm le Dr DEGOS.- C'est vrai qu'il manque un bras, mais étant donné l'antériorité de toutes les études qui n'ont pas été publiées, parce que tout le monde savait que ça ne marchait pas ou que c'étaient de petites études sur les anti-angiogéniques seuls, je crois qu'un comité d'éthique n'aurait pas accepté une étude avec un bras AVASTIN seul.

M. le Dr BLONDON.- La question, c'était le bras avec TECENTRIQ seul.

Mm le Dr DEGOS.- TECENTRIQ seul, ça a été fait dans l'étude phase 1 B.

M. le Dr DUFOUR.- Je reviens sur ce qu'a dit Bernard sur ce côté des cirrhoses non virales et des cirrhoses virales qui ont peut-être un profil qui n'est pas le même sur un plan immunogénicité qui n'est pas le même. Je reviens sur ces *forest plot* et c'est une étude exploratoire, certes, mais il y a quand même des différences dans les résultats. En plus, les hépatites B ont un traitement associé, ce qui est une bonne chose et je ne discute pas de ça, mais il faudra peut-être noter que ces hépatites B actives doivent avoir un traitement. Je ne sais pas ce que ça donnerait pour les hépatites, parce qu'il semble qu'elles n'ont pas eu de traitement dans cette étude.

Mm le Dr DEGOS.- Elles ont déjà toutes été traitées avant.

M. le Dr DUFOUR.- Je ne sais pas, ce n'est pas marqué. C'est peut-être également quelque chose à quoi il faudra faire attention par la suite, c'est à dire voir si ces résultats sur la cirrhose sont bien retrouvés avec ce qu'on observe dans les cirrhoses non virales. Ça reste une question pour moi, ce qui n'empêche pas que les résultats soient nettement supérieurs à ce qu'on avait habituellement. Je crois qu'il n'y a pas de discussion là-dessus.

M. le Dr BLONDON.- C'est un point essentiel, effectivement. On n'est pas certain que l'efficacité du traitement soit la même en fonction de l'étiologie et que le problème de l'immunogénicité des diverses étiologies se pose. Ce que tu as montré dans les analyses rétrospectives post-doc, dans l'analyse post-doc étiologie virale *versus* étiologie non virale est interpellant, en montrant qu'effectivement, le bénéfice dans cette étude semble limité aux étiologies virales. Il est vrai que c'est quelque chose qu'il faudra regarder de façon très attentive.

M. le Président.- Oui, c'est très important. Etienne.

M. le Dr LENGLINE.- J'ai eu la réponse à ma question. C'était aussi sur l'influence de l'étiologie et de la cirrhose sur le devenir des CHC.

M. le Président.- C'est sûrement un élément important. Patrick Niaudet.

M. le Pr NIAUDET.- Je voulais revenir sur la surmortalité dans le bras TECENTRIQ. J'avais l'impression d'entendre que certains de ces décès pouvaient être attribués à l'évolution de la maladie elle-même, que ce n'était pas forcément le traitement. En parallèle, je voulais savoir si dans les autres indications de TECENTRIQ, il y avait eu ce type de surmortalité avec les mêmes causes.

M. le Dr BLONDON.- Il n'y a pas de surmortalité, il y a une sous-surmortalité. Il y a un bénéfice en termes de survie.

M. le Pr NIAUDET.- Pardon, de mortalité en rapport avec le traitement. Excusez-moi, ce n'est pas la surmortalité, c'est la mortalité en rapport avec le traitement. C'est ce que Patrick Dufour signalait à l'instant.

M. le Dr DUFOUR.- C'est juste un descriptif sur les décès liés au traitement, du moins rapportés par les investigateurs. Il y a effectivement plus de décès, mais il faut faire attention, c'est une randomisation 2 pour 1. Dans le bras TECENTRIQ plus bévacicumab, la plupart sont liés à des problèmes hémorragiques, mais il faut raisonner globalement. Il y a un gain global. C'est sûr, on l'a habituellement. On en avait déjà discuté dans une autre indication, je ne me souviens plus laquelle, où il y avait du bévacicumab et on avait également des problèmes hémorragiques. Il est bien dommage qu'il n'y ait pas eu un bras TECENTRIQ seul dans cette étude-là, de la même façon qu'il est dommage qu'il n'y ait pas eu de stratification en fonction de l'étiologie des cirrhoses, mais il en est ainsi et il faut qu'on juge par rapport au dossier qu'on a. Pour moi, il y a un élément sur les décès liés au traitement un peu plus importants dans le bras TECENTRIQ et qui me semblent plus en rapport avec bévacicumab qu'avec le TECENTRIQ, mais c'est une putatif. Par contre, globalement, il y a un gain indiscutable. On n'avait pas vu ça jusqu'à maintenant. Ça a été dit largement, les résultats du sorafénib ne sont pas extraordinaires. Là, on a un plus pour la première fois depuis quinze ans.

Mm le Dr DEGOS.- Si on sélectionne les patients et en particulier on traite les varices œsophagiennes, parce que maintenant, on les sclérise et on les traite correctement, on maîtrise tant que faire se peut le risque hémorragique.

M. le Pr CLANET.- Hugues a donné une réponse partielle à ma question, parce que je me souviens que lorsqu'on avait vu sorafénib, j'avais également souligné le fait qu'il y avait finalement une étude, mais un problème de transposabilité, puisqu'il y avait une étude faite dans les pays d'Asie. Je crois que la réponse a été donnée par Hugues.

M. le Dr BLONDON.- Sorafénib, on l'a vu en 2008. En revanche, on a vu récemment lenvatinib et c'est là où se posait exactement la même problématique, celle de la transposabilité qui avait été l'un des motifs pour lesquels on n'avait pas retenu ce médicament.

M. le Président.- Il n'y a pas d'autre commentaire ? Hugues était plus réservé, mais on a un consensus de Françoise et de Patrick qui vont vers un SMR important et une ASMR III, pas d'ISP. C'est ce qu'on avait proposé au niveau du Bureau, avec une limitation aux patients en bon état général défini par un ECOG 0 à 1 et un Child A. Est-ce que ça va aux experts ?

Mm le Dr DEGOS.- Oui et de toute façon, c'est ce que font les cliniciens.

M. le Président.- C'est un vote en miroir pour les autres.

M. le Dr DUFOUR.- Est-ce qu'on parle du traitement antiviral associé pour les hépatites ou pas ?

Mm le Dr DEGOS.- Moi, je mettrais bien « traitement antiviral associé des hépatites » et la prévention des hémorragies digestives. Ne lâchez pas le morceau de l'ATU, parce que pour une fois, on peut en tirer quelque chose.

M. le Président.- Oui, c'est un point très positif.

M. le Dr DUFOUR.- Il est quand même un peu décevant que sur plus de 300 patients, il n'y en ait que 18 qui ont eu 3 cycles.

Mm le Dr DEGOS.- Oui, mais Patrick, ça a été commencé au mois d'octobre. À moins de leur donner double dose, je ne crois pas qu'ils pouvaient faire mieux.

M. le Dr DUFOUR.- Je suis toujours un peu échaudé sur les résultats de l'ATU.

Mm le Dr DEGOS.- Il n'y a pas beaucoup de spécialistes qui ont fait des études le SNDS, donc ils vont le faire.

M. le Dr DUFOUR.- Je sais bien.

M. le Président.- Je propose qu'on vote ISP malgré tout, SMR, ASMR et le miroir.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultats du vote :

Absence d'ISP : 21 voix

SMR important : 21 voix

ASMR de niveau III : 21 voix

SMR insuffisant en miroir : 21 voix

Mme GRANDE, pour la HAS.- On l'adopte sur table ?

M. le Président.- Oui, adoption sur table.

Mme GRANDE, pour la HAS.- On rajoutera ce que vous avez évoqué dans la strate sur le traitement antiviral et la prévention des hémorragies digestives. On saluera l'étude qui a été faite par le SNDS.

Mme KONE, pour la HAS.- On demande les données de l'ATU uniquement, on est d'accord ? Il n'y a pas de demande d'étude post-inscription en plus, ce sont juste les résultats de l'ATU.

Une intervenante.- Le suivi de l'ATU sur un temps prolongé.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Si vous demandez ces données-là, ça veut dire qu'il faut qu'on mette un terme. C'est en vue d'une réévaluation, du coup, Françoise ?

M. le Président.- Oui, sinon ça n'a pas d'intérêt. Il faut peut-être être un délai, dans ce cas-là, peut-être trois ans.

Mme GRANDE, pour la HAS.- C'est donc une vraie demande de données sur la base d'un suivi de tout ce qui s'est passé dans l'ATU.

Mm le Dr DEGOS.- Oui, parce qu'il y a d'autres médicaments qui arrivent et qu'il est donc important qu'on ait ça.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Du coup, je ne comprends pas trop pourquoi ne restreindre qu'aux ATU. Si c'est sur trois ans, pourquoi est-ce qu'on n'inclut pas les nouveaux ? L'ATU va s'arrêter, après.

M. le Président.- Il faudrait plutôt inclure les nouveaux, tu as raison, parce que l'ATU, on risque de ne rien en tirer, finalement, ou pas assez.

Mm le Dr DEGOS.- On a calculé la population cible, avec Paul De Boissieu, parce qu'avec l'étude SNDS, ils ont mis 18 malades en 10 ans, pour faire simple.

M. le Président.- Oui et Paul vient de nous mettre un élément important, qu'il n'y a pas les étiologies, alors que c'est sûrement un élément discriminant important, comme vous l'avez tous fait remarquer.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Ce qui me serait utile, c'est de comprendre ce que vous attendez de ces données en vie réelle, pour qu'on puisse savoir sur quoi on les demande.

Mm le Dr DEGOS.- Qu'ils poursuivent l'étude SNDS.

M. le Président.- Avec notamment cette nuance possible venant des étiologies.

Mm le Dr DEGOS.- Dans la SNDS, ça y était.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Ce que vous souhaitez, indépendamment du support de l'étude, c'est avoir les caractéristiques étiologiques des patients qui seront pris en charge par ce médicament. C'est ça ?

Mm le Dr DEGOS.- Le suivi.

Mme KONE, pour la HAS.- L'étude SNDS était sur le sorafénib et là, on veut une étude sur TECENTRIQ.

Mm le Dr DEGOS.- Bien sûr, mais avec le même *template*.

Mme KONE, pour la HAS.- D'accord, en recueillant les mêmes données.

Mm le Dr DEGOS.- Voilà, et en déterminant les critères prédictifs de réponse.

Mme KONE, pour la HAS.- Il y a donc une vraie demande d'étude.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Finalement, c'est plus large que les seules ATU. Vous souhaitez avoir un suivi des caractéristiques étiologiques et des réponses cliniques en vue d'établir des critères prédictifs de réponse à cette association. On mettra que le recours à toute base de données existante (comprendre SNDS) est évidemment vivement encouragé.

M. le Président.- Oui, mais si les items SNDS vous conviennent, c'est bon.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Oui, c'est pour ça qu'on peut l'écrire. C'est le laboratoire qui devra soumettre un protocole pour répondre à demande, mais on l'incitera à utiliser le SNDS.

M. le Pr DE BOISSIEU.- L'étude serait sur combien de temps ?

M. le Président.- Trois ans.

M. le Pr DE BOISSIEU.- Il me semble que les données du SNDS sont un peu décalées dans le temps.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Oui, un an. Quatre ans, comme ça, on aura trois ans de recul ?

Mm le Dr DEGOS.- Voilà.

M. le Dr DUFOUR.- Je ne sais pas si on va en tirer grand-chose. J'insiste là-dessus, parce que finalement, la question qu'on s'est posée, c'était l'intérêt en fonction des étiologies. Là, on va ressortir des trucs qui ne sont pas des études comparatives et on aura donc des chiffres bruts qui ne seront pas inintéressants, j'en conviens. À la question qu'on se pose si le gain observé dans les non virales s'observe également dans les virales, on n'aura pas la réponse. On verra simplement les critères d'inclusion, la survie, mais elle ne sera comparée à rien, si ce n'est au sorafénib de façon historique. Ce n'est pas randomisé, dans l'ATU.

M. le Président.- Même au sein de la même étude, sans forcément comparer avec sorafénib, le fait de voir s'il y a des différences de réponse selon l'étiologie à ce seul traitement est déjà un élément très important.

Mm le Dr DEGOS.- Dans l'étude ATHEMOR, je vous ai montré qu'ils n'ont pas montré de différence de survie en fonction des étiologies.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Il faut avoir en tête que dans votre demande, ça permettra d'avoir un peu des repères entre les étiologies, mais ce ne sera pas comparatif.

M. le Président.- Ce sera l'étude de la réponse au traitement en fonction de l'étiologie.

Mm le Dr DEGOS.- Pour une fois que quelqu'un a fait quelque chose avec le SNDS, il faut le reconnaître et dire que c'est très bien.

Mme GRANDE, pour la HAS.- On le fera dans l'avis. Paul, c'est bon pour toi sur la demande de la CT ?

M. le Président.- Oui.

Mme GRANDE, pour la HAS.- On peut donc l'adopter sur table, sous réserve des clarifications que vous venez d'apporter.

INDEX

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

<i>best support fit care</i>	4	<i>kabansentinib</i>	9
<i>forest plots</i>	9	<i>NAFLD</i>	4