



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 13 octobre 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 – Examen – Extension d’indication

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, nous n’avons pas de déport.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il s’agit de la demande d’inscription de TECENTRIQ, l’atezolizumab, en monothérapie, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d’un cancer bronchique non à petites cellules, métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 supérieure à 50 % sur les cellules tumorales, ou 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur, et qui sont atteints d’un cancer sans mutation EGFR ni réarrangement du gène ALK.

Le dossier repose sur une étude de phase 3 randomisée versus chimiothérapie en ouvert, qui a été réalisée chez 572 patients, et également des données de comparaison indirecte réalisée via une méta-analyse en réseau.

Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR V dans la stratégie en première ligne et un ISP. Nos experts pour ce dossier sont Clémence Basse et Sylvie Chevret. Je leur laisse la parole.

Clémence Basse, membre de la CT.- Nous parlons donc aujourd’hui du dossier TECENTRIQ, l’atezolizumab. Le laboratoire ROCHE demande une inscription pour une extension d’indication sur la liste des médicaments agréés à l’usage des collectivités.

Je rappelle la prise en charge actuelle du cancer bronchique non à petites cellules métastatique. Je rappelle que le cancer bronchopulmonaire est le deuxième le plus fréquent chez l’homme et le troisième le plus fréquent chez la femme. Le cancer bronchique non à petites cellules représente la majorité des histologies que l’on trouve dans cette pathologie, dans 85 % des cas. Les deux principaux sous-types histologiques sont le carcinome épidermoïde et le carcinome non épidermoïde, qui le plus fréquemment est l’adénocarcinome.

Il y a en moyenne 45 000 nouveaux cas par an en France et l’âge médian au diagnostic est de 66 ans. Je rappelle que c’est une pathologie au pronostic sombre, avec une survie à 5 ans, tous stades confondus, de 20 %. Les pathologies sont diagnostiquées dans les trois quarts des cas à un stade avancé.

Ce qui est intéressant et qui est utile pour le dossier qui est présenté ici est qu’un tiers des patients ont un PD-L1 supérieur ou égal à 50 % sur les cellules tumorales au diagnostic.

Concernant la prise en charge actuelle du cancer bronchique non à petites cellules, ma présentation est très similaire à celle que j’ai faite la semaine dernière sur le cémipimab. Ce sont deux dossiers qui se ressemblent beaucoup. Lorsqu’il n’y a pas d’altération ciblable, puisque sinon le traitement de première est une thérapie ciblée, la prise en charge en première ligne du cancer bronchique non à petites cellules métastatique repose sur le dosage du PD-L1 sur les cellules tumorales.

Si jamais le PD-L1 est à plus de 50 %, l'indication est le pembrolizumab. Le pembrolizumab est un anti-PD1 qui a eu l'AMM en janvier 2017. Lors de la commission de la transparence en mai 2017, le SMR était important, avec une ASMR III. C'est important de savoir que le pembrolizumab chez les plus de 50 % a eu un SMR important et une ASMR III.

Lorsque la valeur du PD-L1 n'importe pas, qu'il soit inférieur ou supérieur à 50 %, cela dépend ensuite du sous-type histologique. Lorsque la pathologie est non-épidermoïde, le traitement recommandé est l'association de chimiothérapie et d'immunothérapie, dont le pembrolizumab. Lorsque le sous-type histologique est un sous-type épidermoïde, le traitement proposé est une association chimiothérapie-immunothérapie avec ou sans pembrolizumab. En fait, c'est la chimiothérapie qui varie dans ces cas-là.

La molécule que nous étudions aujourd'hui est le TECENTRIQ, l'atezolizumab, qui est un anti-PDL1. L'AMM dans l'indication étudiée aujourd'hui a été obtenue en avril 2021. L'atezolizumab en monothérapie a eu l'AMM en première ligne chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont la tumeur présente un taux de PD-L1 de plus de 50 % sur les cellules tumorales, ou, et c'est un peu la variante par rapport aux autres immunothérapies, avec un PD-L1 à plus de 10 % sur les cellules immunitaires qui infiltrent la tumeur. C'est bien sûr si la pathologie n'a pas de mutation ciblable.

Le laboratoire ROCHE ne revendique pas d'intérêt de santé publique. Il revendique un SMR important et une ASMR V. Nous pouvons passer à la slide suivante.

Les données qui ont été présentées sont les données de l'essai IMPOWER110, dont les résultats ont été publiés en octobre dernier.

L'essai IMPOWER110 est un essai de phase 3, multicentrique, en ouvert, randomisé, qui a inclus quasiment 600 patients. S'agissant des critères d'inclusion, il fallait avoir un cancer bronchique non à petites cellules de stade IV, connaître le statut du PD-L1. Les patients devaient être en relativement bon état général, ne pas avoir de mutation ciblable, et le PD-L1 sur les cellules tumorales devait être à plus de 1 %, ainsi que le PD-L1 sur les cellules immunitaires.

Il s'agissait d'une randomisation entre un bras immunothérapie par atezolizumab toutes les 3 semaines et le traitement standard, qui est la chimiothérapie à base d'un doublet à base de sels de platine. Dans les sous-types non épidermoïdes, puisque les sous-types épidermoïdes et non épidermoïdes étaient inclus, une maintenance par pemetrexed était proposée, ce qui est la pratique standard.

Important est le tableau qui est en dessous de ce schéma. Il y avait trois populations analysées. En fait, c'est la population en haut pour laquelle les résultats sont statistiquement significatifs. C'était le sous-groupe qui était prédéfini a priori dans l'analyse. Ce premier sous-groupe regroupe les patients avec un PD-L1 sur les cellules tumorales supérieur à 50 % ou un PD-L1 dans les cellules immunitaires supérieur ou égal à 10 %. En pratique, le fait d'ajouter les patients avec un PD-L1 supérieur à 10 % dans les cellules immunitaires n'ajoute pas grand-chose. Cela n'ajoute que 5 % à 6 % de la totalité des patients par rapport à ceux chez qui l'on ne considérait qu'un PD-L1 supérieur à 50 %.

Finalement, dans les deux autres sous-groupes, pour lesquels l'expression du PD-L1 sur les cellules tumorales immunitaires est moins important, il n'y avait pas de résultat significatif.

Nous pouvons passer à la slide suivante. Les données d'efficacité présentées sont dans le sous-groupe d'intérêt, donc le groupe qui s'appelle TC3 ou IC3. On voit en effet que dans le groupe atezolizumab en monothérapie versus le groupe chimiothérapie, il y a un bénéfice en survie globale, avec une survie globale de 20,2 mois dans le bras atezolizumab versus 13,1 mois dans le bras chimiothérapie, ce qui est un résultat significatif. Ce résultat significatif se retrouve aussi dans la survie sans progression.

Dans l'essai IMPOWER110, nous avons les résultats d'une analyse exploratoire groupée par une méthode de comparaison indirecte. Je laisserai bien sûr le Docteur Chevret prendre la parole là-dessus. Il s'agit d'une méthode NMA, qui avait été présentée la semaine dernière pour une autre molécule comparable.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous ne t'entendons plus, Clémence. Nous avons eu à peu près la présentation de Clémence. Nous passons la main à Sylvie, nous allons voir si Clémence revient après.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Sur l'essai lui-même, je vais revenir sur deux points. Le premier est qu'ils nous ont présenté les résultats de l'analyse intermédiaire en disant que c'était les résultats principaux, avec un recul assez faible. Quand ils ont réanalysé les effets à long terme sur la survie, on observe un amenuisement de l'effet, puisqu'on est passé d'un HR à 0,59 à un HR à 0,77. Je souligne le fait que, comme l'a dit Jean-Christophe tout à l'heure, on peut regretter que maintenant, pour porter un jugement de causalité un seul essai suffise. En plus, je mets en avant le fait que souvent les reculs sont très insatisfaisants et que sur des critères durs comme la survie, il est quand même important d'avoir un recul suffisant et de ne pas trop s'enthousiasmer de résultats trop précoces.

La deuxième chose que j'ai remarquée, c'est que les courbes montrent un bénéfice qui est retardé. Vous le voyez sur les courbes. Même si l'effet n'est pas strictement délétère, c'est très proche et les courbes se séparent, comme c'est habituel sur ce type de médicament, au bout de quelques mois. Cela pose la question de la proportionnalité des risques et donc de la validité des HReux-mêmes qui sont utilisés comme mesure du bénéfice thérapeutique.

Le laboratoire a calculé d'autres mesures de quantification de l'effet qui correspondent en fait à des différences d'aires sous la courbe à des temps différents, mais là bien sûr on peut imaginer que l'on choisit les temps a posteriori en fonction de l'allure des courbes, pour se placer là où l'on va trouver une différence la plus grande, c'est-à-dire là où les courbes sont les plus écartées. Là, pour le coup, c'est vraiment post hoc.

Si je parle de cette violation d'hypothèse de proportionnalité des risques, c'est qu'ils ne l'ont pas testée sur l'essai, et en tout cas je ne l'ai pas retrouvée, mais dans les comparaisons indirectes, qui sont des méta-analyses en réseau, ils ont utilisé un modèle hyper compliqué en le justifiant par le fait que l'effet du traitement n'était pas constant au cours du temps. J'ai trouvé cela un peu rigolo de voir que sur l'essai ils n'en parlent pas, ils ne se posent pas vraiment la question, et que sur la méta-analyse en réseau ils ne parlent que de cela. Du coup,

ils font un modèle extrêmement compliqué qui tient compte justement du fait que l'effet n'est pas le même au cours du temps. Bon, pourquoi pas ?

La deuxième chose que je voulais dire, c'est qu'ils utilisent plein de résultats, mais en définitive la seule chose qui les intéresse est basée sur la comparaison avec l'atezolizumab. En fait, ce n'est basé que sur deux essais puisque tous les autres ne contribuent qu'à l'estimation de l'effet dans le groupe contrôle, mais absolument pas à la comparaison qui est portée entre le pembrolizumab et l'atezolizumab.

J'ai trouvé que c'était relativement bien fait, sinon, et bien sûr la seule chose c'est que ce ne sont pas des niveaux de preuve très élevés. En plus, ils ne trouvent pas de différence. Le HR entre les deux est proche de 1, à 1,10. D'ailleurs, j'ai trouvé le calcul très facilement en regardant les résultats des deux essais. Ils ont donc fait, là encore, quelque chose de très compliqué. J'imagine que le laboratoire a payé très cher pour avoir un truc que l'on pouvait faire assez rapidement. Ils concluent sur le fait que c'est équivalent, et je pense que vous savez tous que l'absence de significativité d'un test ne veut pas dire équivalence entre les deux traitements, d'autant que les signaux que l'on observe sont plutôt en faveur du pembrolizumab plutôt que de l'atezolizumab.

Voilà, j'ai essayé de faire au plus vite.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- As-tu entendu Sylvie, Clémence ?

Clémence Basse, membre de la CT.- J'ai entendu Sylvie. Dans ma présentation, de toute façon, j'en étais à la méthode NMA.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- La méta-analyse en réseau, en français.

Clémence Basse, membre de la CT.- Exactement. Nous pouvons passer à la slide suivante. C'est un graphique que je vous ai présenté la semaine dernière. C'est juste visuel. Encore une fois, ce n'est pas pour faire une comparaison, mais c'est quelque chose que j'avais fait pour moi, pour essayer de voir quand même les valeurs qui sont présentées dans les différents essais. L'essai IMPOWER110, qui propose l'atezolizumab en monothérapie, a une médiane de survie globale de 20,2 mois dans le bras expérimental, versus 13,1 mois dans la chimiothérapie. On ne peut pas les comparer un à un, mais on voit que l'on a des valeurs de médiane de survie globale qui sont souvent globalement les mêmes, dans les différentes études d'immunothérapie en monothérapie.

Nous pouvons passer à la slide suivante. Cet essai IMPOWER110 proposait des données de qualité de vie, ce qui est toujours appréciable. D'après ces données de qualité de vie, il y avait une amélioration des symptômes de fatigue, de nausées et de vomissements observée dans le bras expérimental par atezolizumab. Il y avait aussi une amélioration immédiate de la toux lorsqu'elle était présente. On voit donc quand même une amélioration de certains symptômes dans le bras expérimental.

Ensuite, concernant les données de tolérance, l'atezolizumab a été associé à une meilleure tolérance par rapport à la chimiothérapie, malgré le fait qu'il y avait des événements indésirables liés au traitement. Quand on regarde tous les événements indésirables, il y avait

quasiment 90 % d'événements indésirables dans le bras atezolizumab versus quasiment 95 % dans le bras chimiothérapie. Les événements indésirables ayant mené à un grade III/IV étaient de 30 % dans l'atezolizumab et de 52 % dans le bras chimiothérapie.

Nous pouvons passer au slide suivant. Voici ici les événements indésirables tous grades. On voit qu'il n'y avait pas d'événement de grade V. Concernant les toxicités de l'immunothérapie, les événements indésirables d'intérêt particulier étaient quand même de 40 % dans le bras atezolizumab versus 16 % dans le bras chimiothérapie, mais malgré tout ces résultats sont attendus. Ce n'est rien de nouveau par rapport aux autres immunothérapies. Cela ne semble pas faire mieux ni moins bien, et c'était attendu.

Encore une fois, le laboratoire ROCHE lui-même précise qu'il avait un développement considéré comme concomitant avec le pembrolizumab à l'époque. Je rappelle que le pembrolizumab, dont le KEYTRUDA, a eu un développement grâce à l'essai KEYNOTE 024, avec un recrutement entre septembre 2014 et octobre 2015. La publication était en novembre 2016. L'essai IMPOWER110, qui analyse l'atezolizumab aujourd'hui, avait un recrutement en juin 2015 et jusqu'à février 2018, et une publication en octobre 2020. En effet, cela a été réalisé concomitamment.

Pour conclure, l'essai IMPOWER110 est un essai de phase 3 bien mené. Il y a une supériorité en survie globale et en survie sans progression, seulement, encore une fois, le traitement standard aujourd'hui n'est plus la chimiothérapie seule chez ces patients avec un PD-L1 à plus de 50 %. C'est soit la chimioimmunothérapie, soit l'immunothérapie avec le pembrolizumab. Le comparateur n'est donc plus d'actualité. Le laboratoire propose une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique. C'est ce que nous devons discuter entre nous. En tout cas, j'étais plutôt favorable à ces propositions. J'ai terminé et j'écoute vos questions.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Patrick Dufour ?

Patrick Dufour, membre de la CT.- Je suis tout à fait d'accord avec les conclusions de Clémence. On voit de nouveau ce recoupement des courbes dans la phase initiale jusqu'à 6 mois. Finalement, dans la stratégie, si on a besoin d'une réponse rapide parce qu'il y a des complications potentielles, ne faut-il pas imaginer qu'il vaut mieux préférer une association immunothérapie chimiothérapie, plutôt qu'une immunothérapie seule ?

Clémence Basse, membre de la CT.- C'est la discussion que nous avons eue la dernière fois. Encore une fois, je trouve cela difficile de restreindre et de trop contrôler cette indication, mais c'est vrai que les patients qui sont à haut risque de faire des complications, par exemple les gros volumes tumoraux, et ceux chez qui la pseudoprogression ou la progression initiale pourraient être gênantes pour la prise en charge, sont des patients chez qui on n'aurait pas envie de proposer l'immunothérapie seule dès le début.

Patrick Dufour, membre de la CT.- De quel grade sont les toxicités hépatiques ? Je n'ai pas trouvé cela dans le document. Sont-elles de grade II ou III ?

Clémence Basse, membre de la CT.- C'est la troisième slide avant la fin. Je la reprends. En tout cas, il n'y a pas de toxicité de grade V. On voit que l'on n'a que 6 % de grades III/IV confondus, donc ce sont surtout des grades I/II.

Patrick Dufour, membre de la CT.- D'accord, merci.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Mon commentaire principal est le suivant. Je suis perturbé par les différences de courbes de survie, sur celles que Sylvie Chevret a mises dans son rapport, entre celles de 2018 et celles de 2020. On voit un tassement très important du différentiel.

Dans le document PIC en cours de préparation, je pense que c'est la courbe de gauche de septembre 2018 qui est mise. Je ne sais pas pourquoi on ne mettrait pas la courbe de 2020, qui montre que le différentiel s'est amenuisé. Je ne suis pas sûr que l'atezolizumab ait la même quantité d'effet que le pembrolizumab, mais personne ne pourra donner des arguments robustes dans un sens ou dans l'autre.

Le commentaire que je voulais faire est que très souvent, on nous demande des accès précoces sur la courbe de gauche, et on va dire « oui, c'est le cancer, c'est un truc qui marche vachement bien », et la courbe de droite atténue l'enthousiasme. Je pense qu'il faut que l'on garde à l'esprit, dans toutes les évaluations que nous allons faire dans les années à venir, le fait que les fondamentaux de la statistique restent valables. S'il y a des phases 3 après les phases 2, ce n'est pas pour rien. C'est vraiment pour corroborer des hypothèses.

Le dernier commentaire que je voulais faire est le suivant, et je voulais reposer la question à Sylvie en termes de proportionnalité des risques. Dans l'immunothérapie, de toute façon, soit il ne se passe rien, soit il y a une petite aggravation dans les six premiers mois. Est-ce que cela veut dire que systématiquement il n'y a pas de proportionnalité des risques dans ces essais ? Je voulais poser la question à Sylvie.

Sinon, mon sentiment in fine, c'est que l'atezolizumab n'a pas la même efficacité que le pembrolizumab, mais bon, l'ASMR V va s'imposer.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- De toute façon, cela peut se tester statistiquement. La seule chose que j'aurais envie de recommander au laboratoire et de mettre dans l'avis, c'est ce que vous avez déjà mis une fois. Quand bien même on voit qu'il y a un bénéfice, il n'est que retardé. Il faut donc quand même mettre en avant que même le laboratoire pourrait calculer un HR sur les six premiers mois et un HR à partir du sixième mois. Je trouve que c'est plus pertinent par rapport à ces données, plutôt que de calculer des RMST. Les RMST, c'est forcément dépendant du temps d'évaluation, donc pour moi cela ne veut pas dire grand-chose.

La deuxième chose que je trouve importante, c'est que même s'ils ont dit que l'analyse princeps était celle de 2018, c'est complètement contradictoire avec l'idée que l'on se fait des données de survie où, comme vous l'avez bien dit sur le dossier précédent, ce qui nous importe n'est pas tant qu'il y ait une différence à un instant T, mais qu'elle perdure dans le

temps. Effectivement, je trouve que la mise à jour des données de survie, c'est toujours plus informatif que de ne pas les regarder. D'ailleurs, c'est pour cela qu'ils le font.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Là, les courbes se croisent à six mois. C'est quand même généralement plus précoce dans les études d'immunothérapie.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui. Elles se croisent, mais pour moi au début ce n'est pas un vrai croisement. Elles sont superposées. C'est moins net. Parfois, la surmortalité initiale est plus grande. Là, si tu mets des bornes de confiance autour, cela se tasse.

Par ailleurs, ils n'ont pas mis les censures, ce qui est inhabituel aussi parce qu'on s' imagine qu'il devait y avoir beaucoup de censures. Je pense qu'ils devraient apprendre à représenter les données de la façon la plus informative possible pour s'assurer qu'il n'y a pas encore des sujets qui ont été perdus de vue ou qui ne sont pas à jour.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je vous apporte simplement un point de précision sur ce surrisque initial. Effectivement, nous n'avons pas eu les HR en fonction de la période de temps. Par contre, dans le RCP figure bien un avertissement qui dit que « les médecins doivent prendre en compte le délai d'efficacité de l'atezolizumab avant d'initier un traitement de première ligne. Un nombre de décès plus élevé a été observé dans les 2,5 mois après randomisation, suivi par un bénéfice de survie à long terme comparé à la chimiothérapie ». Il est bien indiqué dans le RCP, et donc dans l'analyse que l'EMA a faite, qu'il y a un nombre plus élevé de décès dans les deux ou trois premiers mois.

Sarah Koné, pour la HAS.- Je voulais quand même vous rappeler un point par rapport à la doctrine. Contrairement au dossier que nous avons vu la semaine dernière, ici nous avons clairement un développement concomitant. D'après votre doctrine vous avez la possibilité, quand les médicaments ont fait l'objet d'un développement concomitant, d'attribuer la même ASMR. Le pembrolizumab, dans la même situation, avait une ASMR III versus la chimiothérapie.

Là, dans les résultats de la comparaison indirecte, on ne peut pas conclure. Du coup, nous sommes un peu gênés de mettre une ASMR V dans la stratégie thérapeutique parce qu'elle reviendra à mettre la même ASMR que le pembrolizumab, donc une ASMR III versus chimiothérapie. J'ai donc bien entendu quand Serge a dit qu'il avait l'impression que ce n'était pas le même niveau de démonstration, et nous avons regardé à nouveau les courbes du pembrolizumab, il n'y avait vraiment aucun croisement du tout, même si nous sommes d'accord que c'est de la comparaison sauvage. Il nous représente ici l'essai KEYNOTE. Du coup, vous avez la possibilité par exemple d'envisager une ASMR IV versus chimiothérapie.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ce qui introduirait la petite nuance dont nous avons parlé.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Pouvez-vous nous redonner le HR qu'il y avait sur l'essai KEYNOTE ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'était 0,60.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'était aussi avec un faible recul, parce que la courbe s'arrête à 18 mois. Il n'y a personne qui a un suivi plus long.

Sarah Koné, pour la HAS.- C'était en 2017. Nous avons regardé, le laboratoire ne nous a jamais redéposé de dossier, donc nous n'avons pas d'analyse plus actualisée que ce que nous avions à l'époque, malheureusement.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il n'y a pas de croisement des courbes initialement.

Clémence Basse, membre de la CT.- C'est sûr qu'on ne saura jamais exactement ce que vaut l'atezolizumab versus le pembrolizumab et ces immunothérapies en monothérapie, parce qu'elles ne sont pas comparées les uns contre les autres. C'est sûr qu'on ne le saura pas. Nous n'avons pas l'information aujourd'hui, en tout cas.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Avons-nous l'information pour grader l'une par rapport à l'autre ? Je suis à peu près plus à l'aise avec l'ASMR V. Cela laisse un doute, plutôt que de vraiment grader versus chimiothérapie.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Cela arrive à une ASMR III, Aymeric.

Sarah Koné, pour la HAS.- Tu as un comparateur dans l'essai. Au moment où ils faisaient l'étude, le comparateur était cliniquement pertinent. C'est aujourd'hui, à la date d'évaluation, que le standard de traitement est le pembrolizumab. Au moment où ils faisaient l'étude, le comparateur était pertinent, donc quand on regarde la doctrine, vous pouvez apprécier par rapport au pembrolizumab.

Si on se rappelle le dossier de la semaine dernière, le problème est que nous avons bien écrit « dans la stratégie incluant le pembrolizumab ». C'est le souci. Si nous mettons « incluant le pembrolizumab », cela veut dire que nous considérons que c'est pareil.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Oui, mais si tu mets une ASMR IV versus chimiothérapie, cela veut dire que tu considères que l'autre est mieux et que dans tous les cas dans la stratégie il faut utiliser l'autre.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Pourquoi ne pas mettre V dans la stratégie incluant pembrolizumab ?

Aymeric Binard, membre de la CT.- Je suis d'accord avec Bernard.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- La stratégie incluant le pembrolizumab, c'est une ASMR III.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Nous n'avons pas de comparaison directe. De toute façon nous ne pouvons pas les comparer.

Aymeric Binard, membre de la CT.- C'est cela. C'est difficile. Dire « ASMR IV versus chimiothérapie », c'est quand même dire que nous avons des données pour dire que le pembrolizumab est au-dessus et que c'est lui qu'il faut utiliser en première intention.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je vais vous proposer une autre interprétation. Le fait de dire que les deux médicaments étaient concomitants, cela veut dire que l'on n'attendait pas de comparaison directe entre les deux, et on pourrait imaginer la situation où l'on aurait évalué le pembrolizumab et l'atezolizumab en même temps, dans deux dossiers l'un à la suite de l'autre, comparés au même traitement comparateur cliniquement pertinent qu'est la chimiothérapie. L'un des arguments aurait été de dire, sans les comparer l'un à l'autre, que l'on aurait donné une ASMR III au pembrolizumab étant donné les résultats, et une ASMR IV à l'atezolizumab versus le comparateur qui est la chimiothérapie parce qu'il y a un petit surrisque, un nombre plus important de décès au début, qui n'a pas été constaté avec l'autre dossier, sans comparer l'un à l'autre. C'est vraiment le niveau de preuve et les données par rapport à la chimiothérapie.

Aymeric Binard, membre de la CT.- On parle de niveau de preuve et de niveau d'incertitude des données.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- L'argument de notre chef de projet est recevable.

Sarah Koné, pour la HAS.- Après, c'est vous qui votez.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous allons voter. De toute façon, c'est un traitement qui est recevable, avec un SMR qui est important. Le laboratoire demande un ISP, un SMR important et une ASMR V dans la stratégie.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Excusez-moi, avant de voter, parce que cela nous est déjà arrivé, il y a la moitié des gens qui vont dire « ASMR versus chimiothérapie » et l'autre moitié « ASMR versus stratégie ».

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous allons dire a priori que si nous disons IV, c'est versus chimiothérapie, et si nous disons V, c'est dans la stratégie, puisque la discussion porte sur ces deux points-là. Vous êtes d'accord ?

Aymeric Binard, membre de la CT.- Ne penses-tu pas, Françoise, que nous devrions d'abord faire voter quant à savoir si nous votons dans la stratégie ou versus chimiothérapie ? Comme cela, ça règle le problème du vote IV et V. Cela permet d'avoir une homogénéité plus grande des résultats.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Cela revient au même, parce que si tu fais cela, de toute façon tu te bloques pour la suite.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Non, cela ne revient pas au même, parce que comme le dit Serge, nous allons avoir 11 voix pour l'ASMR IV et 10 voix pour l'ASMR V, sauf que si nous avons décidé dans un premier vote que nous votions tous dans la stratégie, il y aura 21 voix pour l'ASMR V. En revanche, si nous avons tous décidé que nous votions versus chimiothérapie, il y aura éventuellement III ou IV.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Alors vous allez préciser, parce que je trouve un peu dommage de se bloquer à l'avance. Tu précises dans quel cadre tu veux donner l'ASMR. Cela fait des cases en plus pour Elisabeth, mais voilà.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, mais Françoise, cela nous est déjà arrivé, et nous avons passé une heure après à essayer de débrouiller les choses.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Là nous ne débrouillerons pas les choses, puisque nous les avons débrouillées à l'avance. Nous savons de quoi nous parlons.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Quel est le traitement de référence des cancers du poumon actuellement, au jour de l'évaluation ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est le pembrolizumab.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Alors mon opinion est que c'est par rapport à lui qu'il faut se comparer.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Nous n'avons pas les données.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous ne pouvons pas, c'est une comparaison indirecte. Nous n'avons pas de données.

Sarah Koné, pour la HAS.- Tu ne peux pas conclure sur la comparaison indirecte. Tu ne peux rien dire par rapport au pembrolizumab.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Alors c'est V dans la stratégie.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Cela revient à lui donner une ASMR III.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Ce n'est plus la chimiothérapie le traitement de référence. Au jour de l'évaluation, ce n'est plus la chimiothérapie.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je trouve que d'après tout ce que nous avons dit, le IV versus chimiothérapie correspond mieux aux évaluations qui ont été faites que de lui donner une ASMR V par rapport à pembrolizumab, qui lui a déjà une ASMR III.

Serge Kouzan, membre de la CT.- À ce moment-là, ne serait-il pas mieux de dire que l'on vote versus chimiothérapie et que l'on met IV ou III ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, cela peut se faire.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Dans ce cas, peut-être qu'il peut être dit dès le début « ASMR III versus chimiothérapie ».

Emence Basse, membre de la CT.- Je suis désolée, j'ai un peu loupé une partie. À la base, le laboratoire proposait une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR V. J'ai bien entendu que cela pouvait aussi être une ASMR IV versus chimiothérapie. À la fin vous proposiez autre chose ? Je n'ai pas entendu la fin.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- On a l'air de dire que cela bloque un peu de partir comme cela.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Le laboratoire demande l'ASMR V.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- On proposerait de dire si c'est III ou IV versus chimiothérapie. Si c'est une ASMR III versus chimiothérapie qui ressort, cela revient à une ASMR V versus pembrolizumab.

Aymeric Binard, membre de la CT.- J'ai l'impression que quand nous avons eu des développements concomitants, nous avons donné des ASMR contre le comparateur de l'étude.

Clémence Basse, membre de la CT.- Ou parfois dans la stratégie thérapeutique. C'est déjà arrivé.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Le comparateur de l'étude est la chimiothérapie et là, la discussion a bien montré qu'il y avait un certain nombre de réticences pour lui donner dans la stratégie thérapeutique, ce qui équivaut à lui donner la même ASMR que pembrolizumab.

Clémence Basse, membre de la CT.- Le pembrolizumab a eu une ASMR III.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui. Ici, l'idée, si on le compare à la chimiothérapie, serait de donner plutôt une ASMR IV étant donné le risque de mortalité initiale qui a été largement souligné.

Clémence Basse, membre de la CT.- Pour moi, c'est plutôt IV versus chimiothérapie ou V dans la stratégie.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ce sont les deux possibilités, donc nous allons y aller comme cela.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 18 voix pour une absence d'ISP, 18 voix pour un SMR important, 9 voix pour une ASMR V dans la stratégie et 9 voix pour une ASMR IV versus chimiothérapie.

Aymeric Binard, membre de la CT.- C'est un problème, en plus le Président n'est pas là.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- La Vice-Présidente n'a pas le pouvoir d'avoir deux voix. Que faisons-nous dans ce cas ? Nous remettons au vote ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous ne pouvons pas remettre au vote. Il n'y avait que deux mentions.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Tu vois, Françoise, si tu avais fait voter d'abord le fait de savoir si nous votons dans la stratégie ou versus comparateur, nous n'aurions pas ce problème.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je crois que de toute façon, chacun est assez déterminé sur le sujet.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Cela souligne un problème de doctrine là-dessus. À chaque fois, nous retombons sur le même point.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Tu as raison.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Je vais regarder le règlement intérieur.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il faut toujours prendre un nombre impair de votants.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Êtes-vous sûrs que la voix de la Vice-Présidente ne compte pas double quand le Président n'est pas là ?

Aymeric Binard, membre de la CT.- Nous nous étions posé la question, mais la double voix de la Vice-Présidente ne marche pas même quand le Président n'est pas là.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je ne sais pas si c'est un argument, mais je peux vous dire que le Bureau voulait voter IV versus chimiothérapie. Le Président voulait donc voter une ASMR IV versus chimiothérapie.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est le président de séance qui a voix prépondérante. Est-ce qu'en l'absence de Pierre le président de séance n'est pas François ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Si c'est moi, c'est donc une ASMR IV versus chimiothérapie.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Qu'en dis-tu, Elisabeth ? Le règlement intérieur parle de « président de séance ».

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Je suis en train de regarder le règlement intérieur.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Nous avons dû changer parce que nous avons eu le cas. C'est une bonne idée d'avoir changé.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous allons peut-être ne pas l'adopter et faire voter la semaine prochaine quand Pierre sera là pour avoir un nombre impair de votants.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Cela doit être dans le règlement intérieur.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- « Le Président de séance a voix prépondérante en cas de partage égal des voix ». C'est moi.

Aymeric Binard, membre de la CT.- C'est réglé.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Voulez-vous adopter sur table ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est une ASMR IV versus chimiothérapie qui l'emporte.

Clémence Basse, membre de la CT.- La chimiothérapie n'étant plus la référence.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Est-ce bon pour toi pour une adoption sur table ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour moi, c'est bon.

Clémence Basse, membre de la CT.- Merci.

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