



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 février 2023

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 - Examen — Pré-AMM — Première demande/IMJUDO — Examen — Pré-AMM — Première demande

Pierre Cochat, Président.- Nous allons passer à IMFINZI, que nous allons peut-être faire avec IMJUDO. Nous avons Hugues Blondon et Ariane Mallat comme experts. Il y aura une association, la Fédération SOS hépatites.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui l'association d'IMFINZI (durvalumab) et IMJUDO (tremelimumab), solution à diluer pour perfusion, dans le cadre de sa demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM.

Les indications évaluées sont les suivantes. IMFINZI est indiqué en association avec IMJUDO dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable. Inversement, IMJUDO est indiqué en association avec IMFINZI dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CHC avancé ou non résécable.

La spécialité IMFINZI a obtenu une extension de son AMM européenne le 30 janvier 2023. Pour la spécialité IMJUDO, l'AMM est toujours en attente, c'est pourquoi vous examinez aujourd'hui cette association et que l'avis sera adopté lors de la prochaine séance de la commission.

Les experts reviendront sur la prise en charge mais il est à noter la disponibilité de l'association TECENTRIQ avec bévacicumab dans l'indication de traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur.

Les demandes d'accès précoce d'IMFINZI et d'IMJUDO reposent essentiellement sur des données d'efficacité et de tolérance de l'étude HIMALAYA, qui est une étude de phase 3 de supériorité, randomisée en ouvert, comparative versus sorafénib chez 1 324 patients atteints d'un CHC et n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur.

Le critère de jugement était la survie globale. Sur ce critère, l'association IMFINZI-IMJUDO était statistiquement supérieure au sorafénib. La médiane de survie globale était de 16,43 mois dans le groupe de l'association versus 13,67 mois dans le groupe sorafénib, soit un gain de 2,66 mois.

Concernant les autres critères de jugement dont la qualité de vie, en l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, ils ont été considérés comme observatoires. Le profil de tolérance de cette association est caractérisé par un surcroît d'événements indésirables graves et des événements indésirables de type immunomédié.

Je laisse à présent la parole à nos experts, le Professeur Ariane Mallat et le Docteur Hugues Blondon.

Ariane Mallat, membre de la CT.- Concernant la première question, le carcinome hépatocellulaire est une maladie qui survient essentiellement sur cirrhose en occident, dans

plus de 90 % des cas, qui touche essentiellement l'homme, qui est une maladie grave avec une survie à 5 ans tous stades confondus estimée à 18 %. Au stade avancé, avec les traitements actuels, la survie médiane est de 18 mois.

C'est une maladie dont l'incidence est croissante, qui est passée de 5 000 cas par ans environ il y a une dizaine d'années à 10 000 cas par an selon les dernières estimations en 2018, avec une incidence chez l'homme qui est très nettement supérieure, de 12,8 cas pour 100 000.

C'est bien sûr une maladie invalidante, ce d'autant qu'elle survient sur cirrhose et que le carcinome hépatocellulaire avancé se caractérise par une progression qui est essentiellement locale, avec un envahissement du système porte et donc très fréquemment des complications invalidantes telles que l'ictère, l'ascite, la rupture de varices œsophagiennes ou encore l'encéphalopathie.

Pour répondre à la première question concernant l'accès précoce, le carcinome hépatocellulaire peut être considéré comme une maladie grave et invalidante.

La stratégie de prise en charge dépend du stade de la maladie, de son extension, de l'état général du patient et du score ECOG. Elle est détaillée ici. Sur la partie gauche de la planche, les stades précoces qui sont les stades BCLC 0 ou BCLC A, sont des tumeurs limitées en nombre, de moins de 3 nodules, de petite taille, qui sont généralement éligibles à un traitement curatif. Ce traitement est soit l'ablation par traitement par micro-ondes, soit la résection chirurgicale, soit la transplantation hépatique, qui est aujourd'hui considérée comme le traitement optimal mais à laquelle sont éligibles un très petit nombre de patients.

Lorsque la maladie progresse et que les patients ne sont plus éligibles, généralement au-delà de 3 nodules, les patients entrent en général dans le stade dit intermédiaire, BCLC B, où la maladie est multinodulaire. Les traitements recommandés reposent, pour un petit nombre d'entre eux, sur la transplantation s'ils répondent à des critères définis il y a environ cinq ans par un score qui est le score d'alpha-foetoprotéine, qui dépend du nombre de nodules et du taux d'alpha-foetoprotéine. Dans le cas contraire, les patients sont généralement traités par chimioembolisation intra-artérielle lorsque la maladie est suffisamment limitée.

À ce stade intermédiaire, peut également être proposée une radioembolisation ciblée par voie intra-artérielle, qui n'a pas fait la preuve de son efficacité en termes de survie globale dans les essais randomisés et qui aujourd'hui doit être proposée au cas par cas dans certaines indications qui restent très limitées. Il est probable que ce traitement va voir son indication s'élargir dans les années à venir grâce aux améliorations techniques qui permettent de personnaliser la dose délivrée.

Nous arrivons enfin, dans la partie droite, au traitement du carcinome hépatocellulaire avancé qui correspond à des maladies multinodulaires infiltrantes, envahissant le système porte, ou métastatiques.

Je voudrais insister sur un point à ce stade. Au moment du diagnostic du carcinome hépatocellulaire, à l'heure actuelle, et en dépit des progrès qui ont été faits dans les politiques de dépistage, le taux de CHC éligible à un traitement curatif reste faible, puisqu'il n'est que de

25 %. La très grande majorité des CHC sont donc des CHC dépistés au stade intermédiaire et/ou au stade avancé.

Au stade avancé, le traitement est un traitement systémique qui peut être proposé dans des populations restreintes, ECOG 1 ou 2, et surtout une cirrhose compensée Child-Pugh A. À ce stade, comme je vous le disais, la survie reste de courte durée puisqu'elle est de 18 mois. Depuis 2008, nous disposons d'une molécule qui est le sorafénib, qui a eu son AMM en 2008 dans un essai de phase 3 pivot qui avait montré une amélioration de la survie globale de 3 mois par rapport au placebo.

Pendant une dizaine d'années, tous les essais thérapeutiques qui ont été conduits avec diverses combinaisons d'inhibiteurs de tyrosine kinase et de multikinase sont restés négatifs versus le sorafénib, et finalement la révolution est venue en 2020 avec l'essai pivot IMbrave150 dont je vous dirai quelques mots sur la planche suivante, qui a montré la supériorité en survie globale de l'association TECENTRIQ-bévacizumab chez ces patients ayant un carcinome hépatocellulaire avancé.

Le traitement de référence est donc aujourd'hui le TECENTRIQ combiné au bévacizumab. Pour les patients qui ne sont pas éligibles à ce traitement, en particulier les patients ayant des comorbidités cardiovasculaires ou des hypertensions portales à haut risque hémorragique — et nous y reviendrons sans doute dans la discussion —, le traitement de référence est alors le sorafénib.

En deuxième ligne, nous disposons aujourd'hui en France de trois autres molécules, le régorafénib, le cabozantinib et ramucirumab. Tous les trois ont été évalués versus le sorafénib, et ce sera aussi un point important de notre discussion, aucun de ces traitements de deuxième ligne n'a été comparé à ce qui est aujourd'hui le traitement de référence.

Quelles sont les alternatives thérapeutiques ? Je viens d'en dire un mot. Il y a le sorafénib, avec un gain de survie médiane de 3 mois par rapport au placebo, qui est devenu aujourd'hui l'alternative au TECENTRIQ associé au bévacizumab pour lequel je vous ai remis les résultats de la phase 3 qui avaient permis l'obtention de l'AMM en 2020 et qui montrait un bénéfice de survie globale dans une large population de patients pour le TECENTRIQ-bévacizumab versus le sorafénib avec respectivement des survies de 19 mois versus 13 mois, c'est-à-dire un gain de survie de 6 mois. Il y avait également un bénéfice en termes de survie sans progression et un bénéfice en termes de tolérance.

En conclusion, concernant le deuxième critère pour les accès précoces, il existe des traitements appropriés pour le carcinome hépatocellulaire avancé.

Concernant le caractère présumé innovant de la spécialité, et pour répondre aux différents critères, concernant la représentativité de la population étudiée dans l'étude HIMALAYA, la réponse est oui parce qu'en effet, le profil de la population qui a été incluse dans cette étude correspond au profil des patients qui sont aujourd'hui pris en charge en France avec une prédominance d'hommes pour 80 %, avec des patients qui sont tous cirrhotiques, des étiologies de la cirrhose qui correspondent aux profils épidémiologiques des étiologies de la cirrhose en France avec une majorité de patients suivis pour une cirrhose alcoolique, les étiologies virales se répartissant pour moitié dans les autres causes.

Il n'est pas fait mention dans l'étude HIMALAYA de la prévalence de la NASH dans la population de patients qui ont été recrutés parce que ce n'est pas un critère qui a été pris en considération. Il faut toutefois insister sur le fait qu'on sait aujourd'hui que dans la très grande majorité des cas, les foies cirrhotiques surviennent lorsqu'il y a deux étiologies de cirrhose et que, bien évidemment, dans les patients recrutés, il y a certainement une forte proportion de patients ayant une stéatopathie dysmétabolique, si l'on considère l'épidémiologie de cette maladie à l'heure actuelle.

Le comparateur qui a été utilisé dans l'étude, le sorafénib, n'est évidemment pas le traitement de référence selon les recommandations actuelles, mais bien entendu, nous nous trouvons comme c'est assez souvent le cas dans une situation de développement concomitant de l'association TECENTRIQ + bévacizumab d'une part et IMFINZI + IMJUDO d'autre part. Il faudrait néanmoins insister sur ce point, et nous pourrions y revenir dans la discussion, le sorafénib est aujourd'hui le traitement de référence d'une assez importante population de patients ayant un CHC avancé.

Je ne peux pas vous donner de chiffres parce qu'en regardant dans les papiers, ce n'est évidemment pas comptabilisé, mais en pratique clinique, il est très clair qu'une frange importante de la population des patients ayant un carcinome hépatocellulaire avancé n'est pas éligible au traitement par bévacizumab, soit parce qu'ils ont des contre-indications d'ordre cardiovasculaire comme de l'hypertension artérielle mal équilibrée, une insuffisance cardiaque ou rénale, soit et surtout parce qu'ils ont une hypertension portale menaçante avec des varices œsophagiennes à haut risque hémorragique et que cela représente une contre-indication à l'instauration immédiate du traitement par bévacizumab. Cela nécessite la réalisation de séances de ligature de varices œsophagiennes qui retardent la mise en route du traitement de potentiellement deux à trois mois.

Par conséquent, aujourd'hui, lorsque les patients ne sont pas éligibles à la combinaison TECENTRIQ-bévacizumab en raison d'une contre-indication à bévacizumab, dans la pratique clinique, ces patients sont mis au TECENTRIQ en monothérapie, c'est-à-dire hors AMM, plutôt qu'au sorafénib dont la tolérance est tout à fait insatisfaisante.

Concernant la pertinence clinique du critère de jugement principal, bien évidemment la réponse est oui puisqu'il s'agit de la survie globale dans une étude randomisée contrôlée.

La quantité d'effet observée est-elle cliniquement pertinente ? Le gain de survie est de 2,5 mois. Ce n'est pas considérable, mais c'est un gain de survie significatif sur un critère robuste, encore une fois. On peut ajouter que parmi les critères de jugement secondaires exploratoires, nous avons un bénéfice en termes de taux de réponse objective, un bénéfice de survie à 36 mois qui est de 30 % dans le groupe B + T versus 20 % dans le groupe sorafénib, et il y a des éléments en faveur d'une amélioration de la qualité de vie dans le groupe traité par immunothérapie combinée versus le groupe traité par sorafénib.

Enfin, en termes de tolérance, les effets secondaires étaient fréquents dans les deux groupes, avec une prévalence beaucoup plus élevée du syndrome main-pied qui est très invalidant avec le sorafénib, une prévalence plus élevée des événements secondaires hémorragiques dans le groupe sorafénib, sans surprise, et une prévalence plus élevée des effets secondaires liés à l'immunothérapie dans le groupe TECENTRIQ-bévacizumab.

Pour répondre aux trois questions qui permettent d'étayer le caractère présumé innovant de la spécialité, il s'agit à mes yeux d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients, en particulier une fois de plus dans la population des patients non éligibles au traitement de référence actuel qui est le TECENTRIQ combiné au bévacizumab. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté puisqu'il s'agit d'une étude de phase 3 contrôlée randomisée, et les résultats étaient la présomption d'un bénéfice dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante, encore une fois dans la sous-population de patients qui ne sont pas éligibles à la combinaison de référence.

Enfin, la combinaison comble un besoin médical qui est insuffisamment couvert puisque nous l'avons vu, c'est une maladie rare et grave avec un pronostic qui reste très mauvais et qu'une frange de la population n'est pas éligible au traitement de référence. À mes yeux, le médicament est donc présumé innovant.

Pour terminer, la mise en œuvre du traitement ne peut être différée, puisque là encore il s'agit d'une maladie grave qui évolue rapidement, avec des médianes de survie sans progression de quelques mois. Je vous remercie et je laisse la parole à Hugues.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Bonjour à tous. Ariane a tout dit et je vais juste insister sur certains points qui me paraissent importants sur ce dossier et qui recouvrent tout à fait ce qui a été dit. Là, nous voyons une nouvelle association d'immunothérapie pure qui associe un anti-PD1 et un anti-CTLA-4 dans le carcinome hépatocellulaire évolué non accessible à un traitement curatif.

Je vais reprendre chacun des items en passant rapidement sur le premier, puisqu'il est évident que le carcinome hépatocellulaire évolué est une maladie grave, pour me poser des questions sur le deuxième critère, sur le fait de savoir s'il existe un traitement approprié ou pas. Je pense que c'est un point qui mérite attention dans la mesure où actuellement il y a, en première ligne de ce type de carcinome hépatocellulaire, un traitement de référence qui est l'association d'une immunothérapie par atézolizumab et d'un anti-VEGF par le bévacizumab, qui est une association médicamenteuse que nous avons vue en février 2021 et qui est donc le traitement de référence en première intention depuis quasiment deux ans.

Bien entendu, la nouvelle association d'immunothérapie que nous voyons aujourd'hui, qui a un développement tout à fait concomitant au TECENTRIQ-AVASTIN mais une arrivée plus tardive devant les instances, ne s'est pas comparée à ce traitement de référence. Cela pose problème parce qu'en pratique clinique réelle, dans la pratique de tous les jours depuis deux ans, il existe un traitement de référence qui couvre au moins partiellement le besoin et qui est cette fameuse association.

Si nous sommes dans une logique de droit commun, d'une logique industrielle, on peut considérer que du fait du développement concomitant, ce traitement approprié ne peut pas être pris en compte. Si nous sommes dans l'esprit qui à mon avis doit être celui de l'accès précoce, c'est-à-dire de combler un besoin insuffisamment couvert pour le patient, je ne suis pas certain que l'on puisse considérer qu'il n'y ait pas de traitement approprié dans ce cas de figure. C'est un point qui mérite clairement une discussion.

Le deuxième point qui mérite discussion à mon avis est de savoir si ce traitement est innovant. Je m'explique. Peut-on considérer que le bénéfice obtenu sur la survie est un bénéfice réellement substantiel ? Comme cela a été dit, ce traitement, par rapport à un traitement maintenant ancien qui est une ancienne référence, le sorafénib, apporte une amélioration de la survie globale médiane d'environ un peu plus de 2 mois, ce qui à mon avis est un bénéfice incrémental. Est-ce un bénéfice substantiel qui justifie un accès précoce ? Je n'en suis pas certain.

Pour avoir un élément de comparaison, en sachant bien entendu qu'il n'y a pas eu de comparaison directe, le traitement par TECENTRIQ-AVASTIN (atézolizumab-bévacizumab) apportait un bénéfice médian en survie dans une population à peu près similaire de près de 6 mois, contre un peu plus de 2 mois. À mon sens, la quantité d'effet pose problème, et elle pose d'autant plus problème que la tolérance de ce traitement est moins bonne que celle du sorafénib. Il y a plus d'événements indésirables, notamment d'événements indésirables graves. De mémoire, c'est 40 % versus 30 %. Il y a plus de décès présumés liés au traitement dans le groupe bithérapie. Il y a 9 décès présumés liés au traitement dans le groupe de la bithérapie versus 3 dans le sorafénib, donc il y a clairement un problème de tolérance. C'est une problématique de tolérance essentiellement immunologique qui est attendue, notamment avec les anti-CTLA-4, mais qu'on n'observait pas sur le TECENTRIQ-AVASTIN. Je pense donc qu'il y a une interrogation sur la balance bénéfice/risque.

Enfin, il y a deux petits détails. Nous savons maintenant que les CHC ont différentes signatures moléculaires qui influent sur leur évolution et leur histoire naturelle, que ces sous-types de CHC sont très influencés par l'étiologie de la cirrhose à l'origine du CHC, et que peut-être les traitements n'ont pas la même efficacité selon ces sous-types, encore que tout cela ne soit pas très clair.

Il est donc très important que l'étiologie des pathologies hépatiques dans les études pivotales reflète bien l'épidémiologie de notre pays et, Ariane l'a dit, les NASH, qui sont maintenant une pathologie très importante, les stéatopathies métaboliques, ne sont pas clairement identifiées dans l'étude pivotale. C'était le cas aussi d'ailleurs pour le précédent, donc c'est une critique globale, et sans doute qu'il y a en fait des NASH chez les patients inclus qui ont en plus une étiologie virale ou alcoolique, et il n'empêche que nous ne le savons pas. Cela pose quand même un petit problème de transposabilité.

Enfin, j'ai remarqué en regardant les études de sous-groupe qu'il y a probablement une certaine hétérogénéité de réponse. Là encore, c'est suggéré et cela n'a pas de valeur probante, mais il y a une certaine hétérogénéité de réponse selon les étiologies qui fait que cela pose peut-être aussi un problème de transposabilité.

Pour conclure de tout cela, je suis un peu perplexe. Nous en avons débattu notamment avec Ariane et les chefs de projet, mon sentiment est que dans le cadre d'une maladie grave, d'une maladie où il existe un traitement de référence mais qui ne peut pas nécessairement être administré à tous les patients pour des raisons de contre-indication ou de délai, il est sans doute bon de disposer d'une arme supplémentaire, puisqu'il y a un effet de ce médicament, mais je crois qu'on ne peut pas le positionner sur la même ligne que l'autre association, et c'est en tout cas mon sentiment, malgré le développement industriel concomitant. J'aurais

tendance, comme cela a été proposé, à le réserver en deuxième intention en cas de contre-indication ou non-indication du traitement par TECENTRIQ-AVASTIN.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Il y avait la contribution d'une association.

Fatiha Barka, membre de la CT.- Bonjour à tous. C'est la contribution de la Fédération SOS hépatites et maladies du foie, qui est une fédération agréée au niveau national qui recense 579 adhérents, avec plusieurs délégations régionales réparties au niveau national.

En ce qui concerne l'impact de la maladie, ils évoquent un besoin d'être accompagné pour les actes essentiels de la vie quotidienne, pour les déplacements, ainsi qu'un besoin de soutien par rapport à un lourd impact psychologique lié à la maladie.

Pour les patients en activité, l'impact est dépendant de la durée de la pathologie, car plus la maladie est longue et plus l'impact financier est important.

Il est prioritaire pour eux de souligner l'importance de la proposition de la mise en place d'ateliers d'éducation thérapeutique afin d'encourager le parcours de soins du patient et de briser son isolement.

Concernant les traitements actuels utilisés, ils évoquent l'hépatectomie partielle, la chimioembolisation, la radiofréquence, la radiothérapie, la transplantation du foie ainsi que les thérapies ciblées. Le seul médicament de thérapie ciblée qui bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché est actuellement le sorafénib.

En ce qui concerne les inconvénients liés à ce traitement, les effets secondaires du sorafénib varient selon le dosage du traitement des patients. La prise en charge par rapport à ce traitement peut s'étendre sur plusieurs mois et les effets secondaires peuvent s'installer dans le temps. Plusieurs effets sont susceptibles d'alterner et de varier dans la durée et dans l'intensité. Certains effets secondaires sont limités ou évités grâce à des traitements préventifs ou des conseils de pratique. Cependant, s'ils deviennent trop importants, le traitement peut être diminué voire même interrompu.

Concernant le médicament étudié actuellement, ils ne font aucun commentaire. Simplement, par rapport aux conditions à réunir en ce qui concerne les informations collectées par les patients, ils indiquent qu'ils souhaiteraient avoir la possibilité d'avoir plusieurs combinaisons de modalités de recueil de données selon le souhait du patient, que ce soit des recueils à domicile avec l'aide d'un proche aidant ou bien en milieu hospitalier avec l'aide des soignants voire même avec l'accompagnement d'un patient expert.

Enfin, ils indiquent qu'ils ont pu prendre connaissance de l'étude importante de ce produit, importante en raison du nombre de pays, de centres et de malades inclus dans les essais. Ils indiquent en outre un bénéfice très notable de ce produit par rapport au sorafénib en termes de survie, mais aussi en ce qui concerne les effets secondaires amoindris. Par ailleurs, ils soulignent que ce produit est actuellement autorisé aux États-Unis.

Voilà pour cette contribution.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Nous avons plusieurs questions. Sylvie Chevret ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce n'est pas une question mais un commentaire. Je voulais vous alerter sur l'utilisation que vous faites des différences de médianes. Ce n'est pas valide de faire des différences de médiane parce qu'on a des données censurées et que les distributions de censures ne sont pas les mêmes. Je vous alerte juste sur le fait que vous risquez de vous tromper dans la quantification d'une différence absolue.

À ce moment-là, ce serait mieux de faire une différence de moyenne restreinte à un certain suivi. C'est l'objectif des RMST parce que la moyenne des différences est une différence de moyennes alors que la différence des médianes, ce n'est pas la médiane des différences. Bref, cela n'a pas de sens. C'est tout.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Etienne ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Merci pour vos présentations. Ma question était de savoir s'il y avait moyen d'identifier éventuellement la population d'intérêt, c'est-à-dire celle qui a des contre-indications au TECENTRIQ-bévacizumab, qui aurait éventuellement été incluse dans l'essai. J'ai compris que vous aviez plutôt envie de restreindre l'autorisation d'accès précoce à cette population. Avons-nous quelques données sur cette population dont nous ferions la restriction, qui aurait été incluse dans l'essai et qui pourrait supporter le fait d'octroyer l'autorisation dans cette population, ou est-ce une sous-indication théorique juste pour dire qu'il n'y a pas de comparateur ?

Ariane Mallat, membre de la CT.- Si je peux répondre, il n'y a aucun élément aujourd'hui dans le dossier présenté, de la même façon que dans les papiers aujourd'hui je n'ai pas réussi à trouver des estimations. Ce que je vous ai relaté, c'est l'expérience clinique sur le terrain de mes collègues et moi. Voilà pour la réponse.

La proposition que nous faisons, comme nous l'avons dit, c'est vraiment parce que nous avons un traitement de référence qui a démontré une efficacité très significativement supérieure au sorafénib et que nous n'avons pas la comparaison aujourd'hui. On ne peut pas inférer qu'IMFINZI-IMJUDO apporte un bénéfice par rapport au TECENTRIQ.

En revanche, si on retient à la population non éligible en laissant le choix au clinicien de définir ce qu'est le non-éligible, on permet de s'affranchir de cette difficulté et d'apporter un bénéfice à une population qui, lorsqu'elle n'est pas éligible au traitement de référence, est aujourd'hui traitée hors AMM en monothérapie par le TECENTRIQ, une molécule qui n'a pas fait la preuve de son efficacité en monothérapie par rapport au sorafénib.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Effectivement, la restriction d'indication que nous proposons est pragmatique et par défaut, mais elle n'est pas étayée par les données de l'étude.

Il me semble aussi que nous avons tous les deux oublié de dire un point important que nous avons discuté, à savoir que cette étude porte uniquement sur l'étude pivotale sur des patients ECOG 0 ou 1 et que vu la toxicité de ces traitements et l'expérience clinique avec l'autre immunothérapie, nous recommandions également tous les deux de réserver également, comme nous l'avons fait pour TECENTRIQ-AVASTIN, l'indication aux patients ECOG 0 ou 1.

L'expérience montre que chez les patients plus avancés, les immunothérapies peuvent être tout à fait délétères.

Ariane Mallat, membre de la CT.- Les patients ECOG 0 ou 1 et Child-Pugh A.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Bien entendu, Child-Pugh A.

Pierre Cochat, Président.- Je voulais poser une question là-dessus, du coup je baisse la main. J'ai la réponse. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'avais d'abord un commentaire, mais je suis un peu gêné du fait de l'intervention de Sylvie concernant les médianes. Si on prend le bras de référence du sorafénib dans les deux grands essais, c'est aux alentours de 13,3 à 13,4 mois, et nous avons une médiane qui augmente de 6 mois d'un côté versus 3 mois de l'autre, donc je partage complètement le fait de restreindre l'indication aux gens qui ne pourraient pas être éligibles à atézolizumab-AVASTIN.

J'avais des questions centrées sur l'avantage différentiel apporté par A + B versus A dans les données des molécules que nous discutons aujourd'hui. Le durvalumab tout seul fait 15,5 mois de médiane. L'apport du tremelimumab fait passer de 15,5 à 16,1, donc une différence absolument minime, au prix d'une augmentation de iatrogénie très importante. Je voulais donc savoir quelle était l'opinion des experts sur ce différentiel de médianes de survie, même si la médiane devrait être remplacée par le RMSN, si je me rappelle bien, Sylvie. J'avais la même question pour l'association atézolizumab-AVASTIN. Savons-nous quel est le différentiel de médianes de survie d'atézolizumab seul versus atézolizumab + l'antiangiogénique ?

Ariane Mallat, membre de la CT.- Pour répondre à ta deuxième question, je n'ai plus le chiffre en tête mais en tout cas il n'y avait pas de différence significative dans les études.

Pour répondre à la première question, il est tout à fait vrai que lorsqu'on rajoute le durvalumab en monothérapie dans la discussion, on n'est pas très impressionné par les différences de survie. Néanmoins, l'essai n'a pas été désigné pour comparer durvalumab à durvalumab + tremelimumab, donc je ne suis pas sûre que nous puissions aller beaucoup plus loin. C'était une étude de non-infériorité versus le sorafénib.

Serge Kouzan, membre de la CT.- En fait, c'est une stratégie tout à fait standard des industriels quand ils proposent A + B. Ils proposent A + B en disant « oui, mais nous n'allons pas les comparer, quand même ». Souvent, quand on juxtapose les marqueurs d'efficacité, c'est « peanuts » versus la monothérapie.

Ariane Mallat, membre de la CT.- Je suis d'accord, mais par rapport au design de l'étude, je ne vois pas bien comment on peut aller plus loin. Encore une fois, mais je crois que je me répète beaucoup, c'est vraiment la raison pour laquelle Hugues et moi sommes tombés d'accord sur le fait que si on considérait une réponse favorable, il était vraiment important de la restreindre à une population particulière.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Et quoi qu'il en soit, nous sommes coincés par l'AMM.

Pierre Cochat, Président.- Ok. Par rapport à TECENTRIQ-AVASTIN, ce qui compte quand même le plus, c'est le dossier concomitant, par rapport aux questions soulevées par Hugues.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Sommes-nous en droit de résonner comme cela pour un accès précoce ? Est-ce l'esprit de l'accès précoce, dans la mesure où le développement est concomitant mais où l'usage clinique n'est pas concomitant ? La référence existe depuis deux ans et pas depuis trois mois.

Pierre Cochat, Président.- Nous avons discuté de cela et nous considérons que la concomitance portait sur les dates d'inclusion dans l'essai. C'est ce qui paraissait le plus recevable, et dans ce cas c'est concomitant. C'est cela ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je ne partage pas forcément cette jurisprudence, mais d'accord.

Pierre Cochat, Président.- Il faut en trouver une, si tu veux. Nous avons pas mal discuté de cela, pas pour ce produit, mais en général. Ce n'est pas spécifique au cancer du foie. C'est en général.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Encore une fois, ne faut-il pas distinguer droit commun et accès précoce ?

XX

Pierre Cochat, Président.- Oui.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Il y a vraiment une différence d'efficience.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Tu ne peux pas le dire réellement, il n'y a pas de comparaison directe.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Si c'était 3 versus 4 mois d'accord, mais là c'est 6 mois versus 2,6 mois.

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'en suis convaincu, mais ce n'est pas une comparaison directe.

Ariane Mallat, membre de la CT.- Ce n'est pas une comparaison directe et les médianes de survie dans les deux essais pour le sorafénib ne sont pas les mêmes. Dans un cas c'était 12 mois, et ensuite c'est 16 mois.

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'ai relu, et en fait le sorafénib, c'est 13,3 versus 13,4. C'est vraiment proche.

Alexandre Beauvils, pour la HAS.- Dans le cadre de la discussion que nous avons, pour les produits en hématologie, plus que le développement concomitant de manière générale, c'était vraiment la question d'un produit évalué qui avait un accès précoce et d'un deuxième produit qui arrivait après et qui avait un accès précoce, donc à quelques mois d'intervalle. Il s'agissait de se dire qu'il n'était pas très logique de donner un accès précoce à un produit et

de ne pas le donner à celui qu'on voyait juste après parce que cela revenait juste à se positionner sur qui dépose en premier.

Ici, le cas est quand même différent. C'est-à-dire que c'est une association qui est effectivement en développement concomitant clinique, mais qui a le droit commun. Finalement, dans le cadre d'un accès précoce qui arriverait derrière, ce n'est pas la même situation que les produits que nous avons vus dernièrement en hématologie et que nous pourrions voir dans d'autres situations, dans d'autres cadres d'accès précoce.

Je dirais donc que ce n'est pas la même situation et que dans ce cas, si nous devons prendre ce produit en accès précoce, il faudrait plutôt essayer de le réserver dans une situation clinique pour laquelle le traitement qui serait approprié ne serait pas utilisable. Je pense que ce sont deux situations différentes et il ne faut pas les mélanger.

Pierre Cochat, Président.- Ilhem ?

Ilhem Chekroun, pour la DSS.- Je me demande s'il était vraiment impossible de caractériser cette population qui serait non éligible à cette association de référence, d'autant que de ce que j'ai compris, il y a plus d'effets indésirables. Est-ce que ces patients qui seraient contre-indiqués ou non éligibles à ce traitement ont été inclus dans les données qui ont été fournies pour celui-ci ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- C'est la question que j'avais posée.

Ilhem Chekroun, pour la DSS.- Oui, cela rejoint aussi cette question, mais avons-nous des données sur ces patients-là ?

Ariane Mallat, membre de la CT.- Je parle sous le contrôle de Hugues, mais nous n'avons pas ces données-là dans l'étude, dans ce qui nous a été donné par le laboratoire.

Pierre Cochat, Président.- C'est sûr.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Le point, c'est que les molécules ne sont pas exactement les mêmes, et celle qui pose problème dans la première association, celle qui est une référence, est le bévacicumab qui est un anti-EGFR, qui a des complications vasculaires avec des contre-indications très spécifiques d'ordre vasculaire, notamment les varices œsophagiennes à risque, notamment dans la population.

La nouvelle association que nous voyons aujourd'hui, qui est une association de pure immunothérapie avec comme cible les anti-PDL1 et les anti-CTLA-4, n'a pas d'effet secondaire vasculaire connu de type EGFR donc a priori, sur le plan théorique, n'a pas de raison d'entraîner des événements indésirables spécifiquement liés à son mécanisme d'action dans la population qui n'est pas éligible à la première association. Est-ce que ce que je dis est clair ou est-ce un peu trop alambiqué ?

Pierre Cochat, Président.- Non, cela me paraît clair, mais nous n'avons pas tellement de démonstration pour cela.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Certes, nous n'en avons pas la démonstration. Encore une fois, ce que nous proposons, c'est une indication par défaut.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je parle sous le contrôle de Hugues et Ariane, mais pour compléter ce que vient de dire Hugues sur cette population qui serait inéligible au bévacizumab, c'est une population qui existe en vie réelle, on le sait. Nous avons eu des accès compassionnels. Les sept accès compassionnels qui ont été donnés pour IMFINZI-IMJUDO, c'était justement des patients qui ne pouvaient pas recevoir l'association TECENTRIQ-AVASTIN du fait d'une contre-indication à l'AVASTIN. C'est vrai que là, nous avons une restriction qui n'est pas basée sur une étude, mais qui existe cliniquement. Encore une fois, je parle sous le contrôle de Hugues et Ariane.

Pierre Cochat, Président.- Oui, elle est opérationnelle, c'est sûr.

Ariane Mallat, membre de la CT.- Pour prolonger ce que vient de dire le chef de projet, je pense que le nombre d'accès compassionnels ne reflète pas du tout ce qu'il se passe dans la réalité parce qu'encore une fois, il y a une frange significative de patients qui ont des contre-indications à l'AVASTIN et qui reçoivent, dans la très grande majorité des cas, le TECENTRIQ en monothérapie.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais du coup nous n'avons pas d'élément de comparaison non plus dans ce cas. Nous n'avons pas de comparaison de TECENTRIQ en monothérapie versus IMFINZI.

Ariane Mallat, membre de la CT.- Non, nous sommes d'accord.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je crois que ma langue a fourché, j'ai dû dire anti-EGFR mais le bévacizumab est un anti-VEGF, bien sûr. Peu importe. Parfois, il faut savoir aussi que les contre-indications au bévacizumab peuvent être transitoires, temporaires, ce qui peut justifier l'utilisation de TECENTRIQ pendant quelque temps notamment jusqu'à la fin d'un programme de ligature de varices œsophagiennes ou des choses comme cela.

Pierre Cochat, Président.- Du coup je n'ai peut-être pas bien compris, mais au vu de ce que viennent de dire le chef de projet et Hugues, et je parle sous le contrôle d'Ariane, reste-t-il une population spécifiquement destinée à IMFINZI-IMJUDO, qui soit des contre-indications à l'utilisation des deux autres ? Je dis bien « des deux autres », donc TECENTRIQ seul ou associé.

Ariane Mallat, membre de la CT.- Par rapport à TECENTRIQ seul, probablement non. Par rapport à TECENTRIQ associé, oui. C'est assez simple.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Mais TECENTRIQ seul n'a pas l'AMM.

Ariane Mallat, membre de la CT.- Voilà. Il n'a pas fait la preuve de son efficacité.

Pierre Cochat, Président.- Il n'a pas été comparé non plus, donc cela peut être quand même le créneau d'IMFINZI-IMJUDO. Albert ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Il est fait référence aux varices œsophagiennes, et Dieu sait si les patients cirrhotiques ont des varices œsophagiennes. Est-ce que dans l'essai initial

de TECENTRIQ avec l'AVASTIN cette population avait été non incluse ? Est-ce qu'on regardait cela ? Si on ne l'a pas regardé, y a-t-il un certain nombre de patients qui avaient eu un événement indésirable sévère sur des saignements de VO incontrôlables ?

Ariane Mallat, membre de la CT.- Cela avait été regardé et cela faisait partie des prérequis que ce ne soit pas des patients à haut risque d'hémorragie. Pour répondre à ta question, il y avait plus d'hémorragies digestives par rupture de VO dans le groupe TECENTRIQ-bévacizumab.

Ensuite, il y a des données en vraie vie qui sont sorties récemment et effectivement, quand on suit les recommandations de traiter les varices œsophagiennes à haut risque hémorragique par ligature avant la mise en route de la bithérapie et qu'on respecte les contre-indications, à ce moment-là on n'a pas de problème de saignements liés à l'hypertension portale, mais cela veut dire qu'on restreint ou qu'on retarde le traitement.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Combien représente cette population des contre-indications à l'AVASTIN ? Tu le répètes, donc cela veut dire que cela représente un pourcentage quand même relativement important. Peux-tu le quantifier ?

Ariane Mallat, membre de la CT.- Oui, mais ce n'est pas chiffré dans les papiers, donc je peux te donner une impression du terrain. Je dirais qu'en gros, nous avons peut-être 15 % à 20 % des patients qui sont dans cette situation-là sur l'ensemble des malades qui sont éligibles à un traitement pour CHC avancé, mais je n'ai pas de données chiffrées, donc j'ose à peine te dire cela ainsi. C'est une situation que nous rencontrons fréquemment.

Pierre Cochat, Président.- J'ai envie de dire que peu importe le pourcentage. Il y a des patients et voilà. Après, il nous faudra les définir correctement.

Un chef de projet, pour la HAS.- Juste pour apporter une précision par rapport à TECENTRIQ en association avec bévacizumab, TECENTRIQ n'a jamais été évalué seul. Dans l'étude clinique, il n'y avait pas de bras TECENTRIQ seul donc il a vraiment obtenu son AMM uniquement en association avec AVASTIN.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est ce que rappelait Hugues tout à l'heure.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Pour ce qui est de bévacizumab, il y a d'autres contre-indications que les varices œsophagiennes qui, là encore, peuvent être transitoires, par exemple tout geste opératoire, une diverticulite colique, une hémorragie digestive d'autre origine que les varices, des thromboses. Vous le savez, il y a d'autres contre-indications qui ne sont pas spécifiquement liées à la maladie hépatique.

Pierre Cochat, Président.- Cela vous irait-il que nous votions en modifiant le cadre et en le restreignant aux patients qui sont non éligibles pour l'association TECENTRIQ-AVASTIN, sans parler du TECENTRIQ en monothérapie puisqu'il n'a pas l'AMM ?

Ariane Mallat, membre de la CT.- Tout à fait, c'est notre proposition.

Pierre Cochat, Président.- Cela me paraît tout à fait cohérent.

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'était la proposition d'Ariane et elle me paraît très logique.

Pierre Cochat, Président.- Moi aussi.

François Lacoïn, membre de la CT.- Je suis gêné quand même par le fait que dans cette population, on restreint à une population pour laquelle on n'a pas de données spécifiques.

Pierre Cochat, Président.- Oui, je suis d'accord.

François Lacoïn, membre de la CT.- Je trouve que c'est assez gênant. Finalement, nous n'avons pas d'argument scientifique de preuve d'efficacité dans cette population spécifique. Je trouve que c'est assez gênant de le restreindre à une population pour laquelle nous n'avons pas de données spécifiques. Je ne suis pas très à l'aise par rapport à cela.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord, mais nous sommes dans la situation d'une pathologie extrêmement grave et mortelle à court terme pour laquelle finalement il n'y a rien d'autre comme possibilité, donc nous rejoignons cette notion de pari, d'accord, mais là cela me paraît quand même justifié.

Hugues Blondon, membre de la CT.- En plus, il n'y a pas de raison au moins théorique qu'il y ait une différence d'efficacité de l'immunothérapie chez les gens qui ont des varices ou pas de varices œsophagiennes. En tout cas théoriquement, selon le mécanisme d'action de l'immunothérapie, on ne voit pas pourquoi il y aurait une différence d'efficacité.

Après, sur le plan des événements de type vasculaire, contrairement au bévacizumab pour lequel il y a vraiment un modèle physiopathologique explicatif de cela, même si là encore ce n'est pas démontré il n'y a pas de raison spécifique physiopathologique pour que les anti-CTLA-4 augmentent, dans cette sous-population, le risque d'événement vasculaire au sens très large.

Pierre Cochat, Président.- Je propose que nous passions au vote dans le cadre restreint de la non-éligibilité à TECENTRIQ-AVASTIN. Je propose un vote global sur lequel nous reviendrions s'il était négatif.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Pierre, c'est ECOG 0 et 1 et Child-Pugh A.

Pierre Cochat, Président.- Oui, puisque vous l'avez précisé. J'allais vous questionner parce que je comprenais mal l'ECOG 0 et 1. Je me repose finalement la question différemment. Si nous restreignons à ceux qui sont non éligibles à TECENTRIQ-AVASTIN, est-ce que l'ECOG 0 et 1 reste pertinent ? Est-ce que dans cette population non éligible il n'y a pas des ECOG supérieurs qui pourraient bénéficier du traitement ? C'est le critère que je ne comprenais pas très bien au départ, partant du principe que dans ces malades il y avait pas mal de personnes au-delà de l'ECOG 1. J'ai entendu vos réserves pour ces patients, c'est là que nous avons des risques et nous n'avons pas non plus de données.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Il faut le préciser, parce que comme nous l'avons précisé pour TECENTRIQ-AVASTIN, par définition, les ECOG 2 seraient inéligibles au TECENTRIQ-AVASTIN donc potentiellement éligibles à ce traitement, ce qui à mon avis serait paradoxal.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord. Je m'étais rangé à vos explications tout à l'heure.

Ariane Mallat, membre de la CT.- Le Child-Pugh est très important parce que toutes les études qui ont essayé de regarder au-delà du Child-Pugh A ont toujours montré une très mauvaise tolérance avec les produits disponibles.

Pierre Cochat, Président.- Oui, d'accord. Nous pouvons passer au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Pour ce vote, vous étiez 20 votants. Nous avons 17 voix pour l'accès précoce et 3 abstentions.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je précise que cet avis sera adopté à la prochaine séance.