



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 21 mars 2018

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. **BAVENCIO – Inscription**

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- Personne n'a à quitter la salle.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je me substitue à [REDACTED]. Bernard est rapporteur. C'est une inscription de l'avélumab en monothérapie dans le carcinome à cellule de Merkel métastatique de l'adulte sur la liste collectivités. Ce médicament est un médicament orphelin qui a une AMM conditionnelle validée dès la première ligne, chez les adultes naïfs de chimiothérapie pour le stade métastatique et chez les patients traités par chimiothérapie en deuxième ligne et plus. Cette AMM est conditionnée à la soumission des résultats en 2020 de la cohorte de patients naïfs de traitement de l'étude de phase II non comparative disponible.

À l'appui de la demande, le laboratoire a fourni les données d'une étude de phase II non comparative avec le pourcentage de réponse globale comme critère principal. L'étude avait deux parties : une partie A avec 88 patients en deuxième ligne et plus et une partie B avec 112 patients en première ligne (patients naïfs).

Le laboratoire a présenté des données issues de comparaison indirecte par modélisation pour la partie en deuxième ligne et plus. Cela a été analysé par M. Nony. Il a déposé des données issues de l'ATU de cohorte chez 46 adultes atteints d'un carcinome de Merkel métastatique en deuxième ligne et plus. Il n'y a aucune étude comparative prévue dans le développement. La seule étude prévue est une étude de cohorte non interventionnelle réalisée en Allemagne pour obtenir des données supplémentaires d'efficacité et de tolérance. Le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR III en première ligne et deuxième ligne.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- La vice-présidente me rappelle que d'une manière générale, si vous souhaitez émettre un SMR conditionnel, c'est possible. Vous l'avez fait pour d'autres produits, ce n'est pas fréquent, mais c'est possible. Le maintien de votre avis favorable à l'inscription sera conditionné à la remise d'un certain nombre de données à définir. C'est une possibilité que vous pouvez avoir en tête dans l'examen de ce produit.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je passe la parole à Bernard.

M. GUILLOT.- Merci. À propos du dossier de ce matin, mon voisin de gauche et néanmoins méthodologiste me proposait de revoir les critères d'appréciation de la commission : à partir du moment où les médecins responsables d'une pathologie pensaient que le produit était utile, il fallait le prendre. Je propose donc de voter tout de suite.

(Rires)

En dehors de cette boutade, nous sommes sur un dossier qui est tout à fait complexe. Vous avez vu que c'est une AMM conditionnelle. Vous avez vu que le dossier est d'une légèreté à la limite

de l'éthique concernant la réalisation des études cliniques, et je pèse mes mots. Néanmoins, vous avez compris qu'il y avait une attente importante sur la pathologie.

Je vais vous rappeler ce qu'est la tumeur à cellules de Merkel. C'est un cancer particulièrement rare. On considère en France que l'incidence est autour de 0,6 ou 0,7 pour 100 000 habitants par an. Cette tumeur survient chez les gens âgés. La médiane d'âge est autour de 75 ans. C'est un cancer qui survient volontiers chez les patients immunodéprimés. Le taux d'incidence est très supérieur chez les patients greffés ou atteints d'hémopathie, en particulier d'hémopathie lymphoïde. C'est un cancer qui est très clairement viro-induit. Il y a un papillomavirus spécifique que s'intègre dans le génome de la cellule de Merkel amenant à la transformation maligne. L'évolution naturelle de cette maladie est une dissémination métastatique qui aboutit à des métastases ganglionnaires et viscérales. Cela survient en général dans les deux ans suivant le diagnostic initial de la maladie.

Pour la stratégie thérapeutique, aujourd'hui, il y a des recommandations notamment françaises, mais aussi allemandes et nord-américaines concordantes. Le traitement curatif, c'est la chirurgie associée à une radiothérapie complémentaire. La chirurgie a des marges de sécurité de l'ordre de 2 cm au-delà des berges macroscopiques de la tumeur. On sait que quand les règles sont respectées, le risque de rechute est modéré.

Malheureusement, tous les patients ne sont pas traités de manière correcte, parce que le diagnostic n'est souvent pas fait en préopératoire. La tumeur n'étant pas connue, il n'y a pas de demande de renseignements particulière. Cela fait entrer cette tumeur dans le réseau des cancers rares cutanés de l'INCa, Caraderm, qui recense l'ensemble de ces tumeurs rares dans les tumeurs de Merkel. Cela lui donne une capacité observatoire et de gestion de données de cohorte et d'ATU intéressante dans le modèle d'organisation sanitaire sur ces pathologies rares.

L'étude est non comparative, ce qui est assez choquant, puisqu'aujourd'hui, dans les phases métastatiques, le traitement repose sur la chimiothérapie. Deux types de chimiothérapie sont proposées : une association anthracycline-ENDOXAN-vinblastine, mais vous voyez que pour l'anthracycline qui est l'élément majeur, un certain nombre de patients ne sont pas éligibles en raison des comorbidités cardiaques. Le deuxième type de chimiothérapies proposées est à base de sels de platine et d'étoposide. À près de 75 ans, il y a des patients atteints de Merkel qui ont des problèmes d'insuffisance rénale et qui sont non éligibles à l'utilisation des sels de platine. Nous avons manifestement dans la communauté oncodermatologique qui s'occupe du Merkel, nous avons un besoin partiellement couvert avec ces chimiothérapies qui donnent des résultats modestes en première ligne et surtout qui ne sont pas durables. La survie globale médiane des patients sous chimiothérapie est inférieure à un an. Si nous amalgamons l'ensemble des petites séries, puisqu'il n'y en a pas de grandes, c'est inférieur à 12 mois (de l'ordre de 9 mois ou 9,5 mois) avec des taux de réponse relativement importants en première ligne qui diminuent au fil des lignes.

Il y a eu une très bonne revue systématique faite par Paul Nghiem aux États-Unis, qui est la référence en termes d'expertise sur cette maladie, parue dans *Future Oncology*. Elle reprend ces chiffres.

L'arrivée d'une immunothérapie était séduisante pour notre communauté. Pourquoi ? C'est une tumeur plus fréquente chez les immunodéprimés. On peut penser qu'en restaurant un signal immunitaire anticancéreux, on est une activité antitumorale. Le rationnel est bon. C'est une tumeur liée à une prolifération virale. On peut penser que l'immunothérapie peut être adaptée à ce type de tumeur.

L'arrivée des anti-PD1 (il n'y a pas de demande d'AMM), mais surtout d'anti-PDL1 (donc l'avélumab) a suscité énormément d'espoir.

L'étude présentée, JAVELIN MERKEL 200, est une étude de phase II non comparative avec deux cohortes, une cohorte de deuxième ligne chez les patients ayant eu au moins une ligne de chimiothérapie. Des patients avaient jusqu'à quatre lignes de chimiothérapie.

Les résultats un peu marquants, ce sera le taux de réponse globale, qui était le critère principal de l'étude, 31,8 %, avec 9,1 % de réponse complète et 22,7 % de réponse partielle. C'est un taux prévu initialement au programme. Le taux minimum prévu était de 20 %. Cela permet de rejeter l'hypothèse de l'absence d'efficacité du médicament en termes de taux de réponse.

En termes de survie, c'est plus compliqué puisque soit les données sont très préliminaires et sur la survie globale, elles ne sont pas matures, ce qui nous gêne assez fortement pour interpréter l'intérêt de ce traitement. Cependant, 74 % des patients répondeurs avaient une réponse d'au moins 12 mois, supérieure à ce que nous connaissons avec la chimiothérapie. D'autre part, les réponses thérapeutiques sont assez rapides avec cette immunothérapie, dans les six semaines qui suivent le début du traitement.

Sur l'analyse en survie globale, c'est l'extrapolation des courbes. 70 % des malades étaient en vie à six mois, 52 % à 10 ans et 44 % à 15 mois. Nous sommes sur des résultats très très préliminaires.

Nous allons discuter sur la partie B, les patients en première ligne. Je vais passer très vite. Nous avons 18 % de réponse complète, 33 % de réponse partielle et 13 % de maladie stable, donc des chiffres intéressants. Nous n'avons que cela. Je m'arrête là. Je ne parlerai plus de la première ligne, sauf dans ma conclusion.

Le médicament a fait l'objet d'une ATU nominative puis de cohorte. 85 malades ont reçu l'avélumab dans le cadre de cette ATU. Le suivi est disponible pour 32 malades à trois mois de suivi avec quatre réponses complètes, 10 réponses partielles, donc 63 % de réponses objectives, mais vous voyez bien que l'on est sûr de tous petits effectifs et très peu de recul.

Sur la tolérance, le laboratoire a remis l'étude de tolérance de la partie A et la partie B de JAVELIN, mais également une série de patients traités par avélumab dans d'autres indications.

Les effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3 sont observés chez 68 % des malades. Ce sont des effets classiques avec anti-PDL1, notamment une toxicité hépatique et une toxicité de type immunitaire, notamment des hypothyroïdies ou d'autres infections auto-immunes. C'est un profil de tolérance conforme à ce que nous connaissons avec ce type de molécule.

Dans l'expérience, quand nous discutons au sein de Caraderm des patients, ces patients âgés ne supportent pas moins bien que les autres l'immunothérapie. Dans d'autres exemples pathologiques, c'est confirmé que l'immunothérapie n'est pas moins bien supportée dans le grand âge.

Aujourd'hui, notre difficulté, c'est que ce dossier ne permet pas de revendiquer quoi que ce soit ou d'accorder quoi que ce soit en première ligne. Les données sont beaucoup trop immatures. On a la chimiothérapie. Si le patient est insuffisant cardiaque, on lui fera du sel de platine. S'il est insuffisant rénal, on lui fera une anthracycline. Il est rare de ne pas arriver à faire l'un ou l'autre des traitements. Mais nous avons beaucoup de mal à faire les deux successivement à cause des comorbidités extrêmement fréquentes chez ces patients.

Sur la deuxième ligne, nous avons un besoin non couvert. Je l'ai défini comme cela, même si ça peut être contesté et contestable. Nous attendons clairement ces immunothérapies.

C'est compliqué d'avoir cette AMM conditionnelle, donc qui peut être remise en cause. C'est compliqué d'avoir un médicament disponible pour certains patients grâce à l'ATU et de dire : « Maintenant, c'est fini. On ne prend pas en charge ce médicament. »

Je m'oriente assez fortement pour demander l'aide de la Commission pour mettre à disposition ce produit pour les patients en deuxième ligne dans le cadre d'un remboursement conditionnel, sachant que les données qui sont indispensables pour enlever le conditionnel de ce remboursement sont des données de survie globale.

Si nous sommes encore plus stringents dans nos demandes au laboratoire, c'est demander une étude comparative *versus* chimiothérapie, qui mettra plus de temps que les données de survie globale. Le laboratoire a dit qu'il ne pouvait pas faire cette étude *versus* chimiothérapie sans donner de raison évidente. Je ne vois pas ce qui s'oppose à cela. Le bénéfice attendu sur les études de phase I et II montre que nous devrions avoir facilement, sans avoir 5 000 malades, une différence en faveur de l'immunothérapie.

Je crois qu'il faut mettre insuffisant pour la première ligne et donner les conditions nécessaires pour que les patients puissent bénéficier en seconde ligne de cette thérapeutique. Je reste à votre disposition pour des questions.

M. PONSONNAILLE.- Patrice.

M. NONY.- Je comprends tout à fait ce qui a été dit. Je suis sensible à certains arguments : problèmes cardiaques, problème rénaux, impossibilité en deuxième ligne de recourir à une autre chimiothérapie. Ceci étant, on m'a demandé de m'intéresser aux comparaisons indirectes.

Comme le laboratoire n'a pas fait d'étude comparative, les études réalisées sont monobras. Ils ont recouru à une approche par comparaison indirecte.

En fait, de mon point de vue (il me semble que récemment, la position de la HAS soit allée dans ce sens), ces études de comparaison indirecte après réalisation d'essais monobras ne sont pas vraiment recevables.

Premier point, le laboratoire n'a pas fourni, à ma connaissance, d'argumentaire qui explique les raisons d'impossibilité de réaliser un essai contrôlé randomisé. C'est ennuyeux.

Deuxièmement, l'étude JAVELIN du dossier est comparée avec deux autres études, à peu près de 40 patients pour l'une et à peu près 30 patients pour l'autre. Pourquoi ces deux autres études ? Nous ne savons pas du tout. Il n'y a pas de démarche de revue exhaustive de la littérature. Nous ne savons pas pourquoi ces deux études ont été retenues comme contrôle plutôt que d'autres. Une technique statistique a été utilisée pour ces comparaisons indirectes, nécessitant la connaissance de facteurs pronostiques. Il n'y a aucune revue bibliographique à partir des études préexistantes sur la nature des facteurs pronostiques dans cette pathologie. C'est peut-être connu, mais il faut le justifier.

Nous partons sur cette base de comparaison indirecte. Nous pouvons entrer dans le détail. Les facteurs d'ajustement ont été choisis de façon pragmatique : on a pris ce que l'on a pu, ce qui a été recueilli dans les études dont on dispose. Cela continue de mal partir. Il y a des facteurs pronostiques : déficit en vitamine D, infection à certains virus, histologie de la tumeur, présence d'une réponse immunitaire. Je ne suis pas compétent, mais cela n'a pas été pris en compte. La comparaison n'a pas concerné la tolérance.

Finalement, je ne pense pas que l'on puisse aller plus loin dans l'interprétation de ce type d'approche. Effectivement, nous comprenons la nécessité d'une approche comparative, mais pas de façon indirecte, mais la nécessité, comme cela a été dit, d'un essai clinique randomisé, qui doit faire partie d'emblée du processus de développement.

Ensuite, quant à l'approche compassionnelle, nous n'en avons pas discuté dans la doctrine. À partir de quand commence la compassion ?

M^{me} DEGOS : Bernard, tu as dit qu'il y avait une réponse rapide en six semaines. C'est inhabituel avec les anti-PD1. Y a-t-il une explication ? Généralement, les courbes avec les anti-PD1 montrent une différence à partir de trois mois.

ATU, c'est 85 patients. Est-ce qu'il y a un suivi organisé de l'ATU, et pourrions-nous considérer que c'est une sorte d'étude en vie réelle ou pourrait-elle correspondre à une étude en vie réelle bien faite dans un avenir proche, par exemple ?

Tu as dit qu'il fallait étudier *versus* chimiothérapie. Est-ce que tu la conseillerais en première ou en deuxième ligne ?

M. GUILLOT.- Sur la réponse rapide, c'est assez étonnant. On dit que l'immunothérapie ne marche pas vite, et l'on s'aperçoit que plus nous avançons, plus cette notion est remise en question. Dans les carcinomes épidermoïdes cutanés, la réponse est spectaculaire au bout d'une perfusion d'anti-PD1. Nous avons eu la semaine dernière un patient avec une tumeur de plus de 3 cm de diamètre qui a fondu en une semaine. Cette notion issue du mélanome est remise en cause. Nous sommes sur anti-PDL1. Nous avons un peu moins d'expérience globalement. Est-ce qu'il y a différence de fonctionnement ? Je ne sais pas.

Ce dogme de la réponse lente, il faut peut-être le remettre un peu de côté.

Oui, je pense que l'ATU sera exploitée de manière correcte. C'est une ATU de cohorte. Les données sont centralisées dans le cadre de Caraderm. Il y a un partenariat mis en place entre Caraderm et le laboratoire pour recueillir l'ensemble des données et mettre en place des ARCs qui recueillent l'ensemble des données des patients sous d'ATU. Il n'y en a pas tant que cela (85). Ce n'est pas un travail surhumain. Ce sont les données de vraie vie, mais cela ne va pas donner plus d'informations que ce qu'il y a dans le dossier. Si on fait une étude comparative, c'est en première ligne.

M. VIENS.- J'ai une question d'ordre général. Nous constatons qu'il n'y a pas d'étude comparative alors qu'il devait ou pourrait y en avoir. Que fait la Commission pour pénaliser les laboratoires qui ne font pas cet effort-là ? Est-ce que, par exemple, nous pourrions retarder l'étude en attendant ? Depuis que je suis dans la Commission, j'entends cela souvent. Je ne vois pas autre chose qu'une lamentation.

M. PONSONNAILLE.- La réponse est simple : nous pouvons donner des SMR insuffisants. D'après ce que dit Bernard (et dans ce type de pathologie, nous sommes amenés à lui faire confiance), il y a un besoin considérable. Apparemment, il y a quand même un certain résultat avec en particulier cette rapidité d'action.

M^{me} DEGOS.- Puis il faut rappeler que dans la mesure où le médicament est disponible en ATU, les malades n'accepteront plus de signer un consentement informé pour un tirage au sort.

M. ROSENHEIM.- Je vais enfoncer une porte ouverte. C'est une pathologie rare. Mais 0,6 pour 100 000, c'est 390 cas en France. C'est un petit laboratoire Merck, mais il peut faire des études multicentriques. Ce n'est pas bien de présenter des études de phase II non comparatives.

Ensuite sur le critère de jugement choisi, le taux de réponse, les cancérologues du groupe dans lequel j'étais hier ont convenu que c'était un très mauvais critère de jugement en cancérologie. On a une étude de phase II, non comparative, avec un mauvais critère de jugement principal.

Puis tu dis que le fait que le taux de réponse soit supérieur permet de rejeter l'hypothèse nulle d'absence de taux de réponse. Non, cela ne permet rien du tout. Cela permet de dire que l'hypothèse initiale n'a pas été confirmée par les faits. La seule façon de rejeter l'hypothèse nulle, c'est la comparaison. Tu ne peux pas rejeter l'hypothèse nulle sur une étude monobras sous prétexte que ce qui est observé est supérieur à ce qui était prévu.

Je voterai, [REDACTED], insuffisant. Je ne pense pas que le besoin, l'absence d'alternative, la pression des experts soient un niveau de preuve suffisant. Une fois de plus, j'ai cru comprendre que nous étions ici pour juger sur des niveaux de preuve et non sur du subjectif.

M^{me} BRAGUER.- Les autres anti-PD1 sont aussi à l'étude dans cette tumeur.

M. GUILLOT.- Un anti-PD1 a été testé et publié dans le *New England* sur une première ligne, concernant 26 patients en monothérapie, sans comparaison avec des taux de réponse de 56 %. Nous sommes à peu près pareils. Le pembrolizumab a été utilisé. Nous ne pouvons rien dire de plus.

C'est pourquoi je pesais mes mots, pour rebondir sur ce que dit Michel, sur l'attitude limite sur le plan éthique du laboratoire sur ce type d'étude qui met tout le monde en très grande difficulté, notamment les patients. C'est une grosse difficulté.

La complexité, c'est l'AMM qui certes est conditionnelle, mais qui est quand même accordée avec des données catastrophiques.

M. ROSENHEIM.- Ce n'est pas la seule AMM obscène !

M. GUILLOT.- Non, mais elle est particulièrement difficile. L'ATU a été obtenu, donc il y a une disponibilité du produit. On va dire maintenant aux gens qu'ils n'y ont plus droit.

M. ROSENHEIM.- C'est le problème des cancérologues : la pression permanente. On en veut, on en veut...

M^{me} GARNIER.- Nous n'avons aucune donnée sur les patients immunodéprimés, puisqu'on nous aurait été exclus des études et de l'ATU. Pour quelle raison ?

M. GUILLOT.- Cela fait partie des critères classiques d'exclusion en cancérologie. Si tu es immunodéprimé, tu n'es pas éligible à l'étude. L'immunodépression, cela peut être VIH, greffe, etc., mais le fait que la tumeur de Merkel soit surtout chez des gens âgés laisse penser à un épuisement de la fonction immunitaire, donc une plus grande fragilité immunitaire par rapport à la population générale.

Sur le facteur prédictif des réponses, avec les chimiothérapies, nous n'en avons pas du tout. Il semble que les patients papillomavirus positifs (80 % de la population) répondent mieux que les négatifs. Mais c'est très exploratoire.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Une étude est prévue, de cohorte non interventionnelle en Allemagne, pour obtenir des données supplémentaires d'efficacité et de tolérance chez les patients immunodéprimés qui étaient exclus de l'étude de phase II. Les données d'ATU étaient en deuxième ligne.

M^{me} DEGOS.- Bernard, tu as dit que si nous pouvons faire une étude comparative, ce n'est qu'en première ligne.

M. GUILLOT.- Elle est logique. Dans la stratégie thérapeutique, on a envie de taper tout de suite en « immuno ». Si c'est une réussite, tant mieux. Sinon, on passe à la chimiothérapie. C'est plus logique le contraire.

M. JIAN.- Je lis qu'une étude de phase III n'est pas prévue. L'impression que donne ce dossier (tu l'as dit), c'est qu'il n'y a pas eu d'effort. Même dans une stratégie un peu limitée, nous ne sentons pas une réelle volonté. Il ne l'a feront plus jamais la phase III, si c'est validé. Ils pourront essayer d'obtenir en première ligne. Cet engagement de ne pas faire une phase III est déconcertant.

M. PONSONNAILLE.- C'est se tirer une balle dans le pied.

M. JIAN.- Il n'y a pas eu beaucoup d'effort, même dans une situation difficile, pour arriver à respecter les évaluateurs.

M. THIERRY.- Je vais me répéter. Il n'y aura pas d'étude de phase III, puisqu'elle n'est pas demandé en AMM. Les AMM seront données en phase II et peut-être même un jour en phase I. On va basculer sur des SMR conditionnels et des études en vie réelle. C'est un cas de figure. Il y en aura plein. Prenons l'habitude ! Nous ne savons pas quand nous bloquons une bonne innovation. Ce n'est pas facile. Il faut expliquer aux patients qu'ils vont prendre des risques. Ils ne sont pas garantis qu'au moment de l'AMM la vraie balance bénéfice/risque du produit soit connue. Nous partons sur les bénéfices. Mais les échantillons sont tellement faibles que l'on ne connaît pas les risques.

Dans les méthodologies des études en vie réelle, il faut faire attention à ne pas les bloquer dans des protocoles extrêmement rigoureux. Ce sera très évolutif : association chimiothérapie, association avec un autre « immuno ». Il faut un modèle conceptuel souple, reposant sur la création de registres et bases de données exhaustives. C'est à peu près tout. Le monde entier s'organise pour avoir ces bases de données. Nous pourrions peut-être faire autrement en France, mais je ne vois pas comment. Mais nous aurons peut-être des SMR insuffisants, pas d'étude en vie réelle et de base de données.

M. ROSENHEIM.- Les études en vie réelle que l'on va avoir ne donneront pas d'information.

M. THIERRY.- Elles sont liées à des contrats de performance avec le CEPS.

M. ROSENHEIM.- Nous aurons la même chose : une étude de phase II, monobras avec un peu plus de patients. Je ne vois pas ce que nous pouvons en retirer à part de la toxicité. Je ne vois pas ce que nous pouvons en retirer en termes d'efficacité. Si vous êtes prêt à plier les gaules !

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Je me permets de vous de rappeler que les données que vous demandez ne sont pas obligatoirement des données en vie réelle. Vous pouvez demander ce

que vous souhaitez pour répondre aux questions que vous vous posez. Si vous souhaitez un essai thérapeutique, comparatif, randomisé, contrôlé double aveugle, vous pouvez le demander en vérifiant la faisabilité. Si vous souhaitez une étude plus pragmatique avec une randomisation et suivi en ouvert, etc., vous pouvez. Si vous voulez les données en vie réelle, vous pouvez aussi.

Vous n'êtes pas limités par le type de demande. Le contexte va potentiellement vous limiter. La faisabilité d'une étude randomisée contrôlée double aveugle quand un produit à l'AMM ne peut être compromise.

M. NONY.- Il est encore temps dans les mois ou années qui viennent d'exiger des études contrôlées randomisées et également, vu que de toute façon nous sommes à un certain tournant évolutif et que nous n'aurons plus que dans un avenir à moyen terme des études monobras, il faut exiger une méthodologie. Il y a des suggestions dans mon rapport, mais il faut exiger une méthodologie la moins mauvaise possible pour ces études. La méthodologie pour les études indirectes à partir de l'étude monobras, c'est nul. Les firmes peuvent mieux faire, et c'est à nous de rédiger une doctrine pour cette approche. Pour l'instant nous pouvons encore exiger des essais comparatifs.

M. THIERRY.- Quand je dis en vie réelle, cela ne veut pas dire observationnel, mais c'est post-inscription AMM en vie réelle, y compris dans un essai contrôlé. Quand je dis vie réelle, c'est avant et après AMM. Après AMM, la vie réelle, c'est post-inscription. La partie est dans le cadre de contrat de performance. C'est l'ATU qui se généralise post-AMM.

M. ROSENHEIM.- Je redis que de l'avis des cancérologues, c'est une étude monobras, mais le critère de jugement principal utilisé (le taux de réponse) n'est pas bon. C'est une mauvaise étude avec un mauvais critère de jugement.

M. MERCIER.- Il y a actuellement des publications qui sont en train de rapporter des effets immunes qui sont délétères de ces immunothérapies. Dans le *Lancet* de la semaine dernière, il y a 100 cas de myocardites fatales pour expliquer.

M. PONSONNAILLE.- C'est un signal.

M. MERCIER.- Exactement. Il y a l'efficacité et la tolérance. Il sera difficile de distinguer entre les deux sans avoir deux bras de comparaison.

M. PONSONNAILLE.- Il ne faut pas jeter les anti-PD1 à la rivière. Un certain nombre dans certaines pathologies ont démontré un intérêt significatif.

Je réexplique ta position finale avant de passer au vote. Tu penses qu'il faut prendre le produit en deuxième intention et en demandant une étude en première intention. Pour l'instant, il n'y a pas lieu de le prendre en première intention.

M. GUILLOT.- En première ligne, c'est hors de question. On n'a aucune donnée.

M. PONSONNAILLE.- Tu préconises de le valoriser à quel niveau en deuxième ligne ?

M. GUILLOT.- De toute façon, il ne sera pas valorisé de manière à lui permettre d'être en liste en sus. On aura le même problème que d'habitude. L'important, c'est que le message soit que l'on puisse en disposer. Ensuite, le financement, c'est un autre problème. Ce n'est pas le nôtre, mais celui des établissements.

M. PONSONNAILLE.- Nous passons au vote, si vous en êtes d'accord. Nous votons deuxième ligne en premier.

M^{me} DEGOS.- Pouvons-nous voter un SMR conditionnel ?

M. PONSONNAILLE.- Ils ne vont pas faire d'étude en deuxième ligne. SMR conditionnel, c'est conditionné à faire une étude, et ce serait *versus* quoi ? Ils sont en échec de chimiothérapie.

M. GUILLOT.- Il n'y a rien. Ce serait best supportive care.

M. PONSONNAILLE.- S'ils veulent venir en première ligne, il faut une étude *versus* chimiothérapie.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il y a un réseau qui a été évoqué par Bernard, Caraderm, très bien organisé, permettant un suivi des patients pour les données de survie globale. Pour l'instant, vous ne les avez pas en deuxième ligne. Essayer d'obtenir ces données.

M. GUILLOT.- Sur la deuxième ligne, les seules données que l'on peut avoir, c'est la survie globale, sur les cohortes de patients actuellement en cours (ATU, étude allemande, etc.). Sur la mise à disposition de ce produit dans une stratégie de prise en charge du Merkel, c'est une étude en première ligne *versus* chimiothérapie.

M. PONSONNAILLE.- En deuxième ligne, le laboratoire demande un SMR important. Qui est favorable ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 0 voix

SMR modéré : 1 voix

SMR faible : 10 voix

SMR insuffisant : 7 voix

Abstention : 1

L'ASMR demandée est III. Qui est favorable ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR III : 0 voix

ASMR IV : 2 voix

ASMR V : 14 voix

Abstention : 3

Nous votons pour la première ligne. Le SMR demandé est important. Qui est favorable ?

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : unanimité moins une abstention.

Un suivi des patients pour la deuxième ligne. Et sur la première ligne signaler ce laboratoire qu'en dehors d'une étude comparative, il n'est pas possible de le prendre dans la situation actuelle.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Souhaitez-vous qu'on libelle de la façon suivante : « insuffisant dans l'attente... » ?

M^{me} DEGOS.- Si nous mettons « dans l'attente de », c'est du conditionnel.

M. PONSONNAILLE.- Est-ce que le produit est testé dans le mélanome ?

M. GUILLOT.- C'est un produit concurrent qui est testé en association aux thérapies ciblées. C'est celui de Roche, l'atezolizumab. C'est un anti-PDL1. Dans le mélanome, celui-ci n'est pas impliqué. C'est un autre anti-PDL1.

M. PONSONNAILLE.- Nous le revoyons dans trois ans.

