



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 octobre 2019

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. LENVIMA – Audition

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M^{me} Simonin ne peut pas participer à l'audition. Je vais chercher M. Lengliné.

(Les représentants de Eisai SAS entrent en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Merci de nous avoir rejoints. Nous allons parler de LENVIMA. Un exposé préliminaire va être fait par le chef de projet, [REDACTED].

[REDACTED], pour la HAS.- Vous recevez en audition le laboratoire Eisai dans le cadre de l'extension d'indication de LENVIMA, en monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable qui n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur.

Le laboratoire sollicite le remboursement dans une sous-population de l'AMM que je viens de citer, à savoir chez les patients avec une fonction hépatique préservée et un score de performance ECOG de 0 à 1.

Lors de l'examen du dossier le 10 juillet, vous avez considéré que LENVIMA n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique. Vous lui avez octroyé un SMR insuffisant compte tenu des arguments suivants : la démonstration de la non-infériorité en termes de survie globale qui était le critère de jugement principal sans démonstration de la supériorité dans une étude de phase III randomisée contrôlée versus sorafénib menée en ouvert (étude REFLECT 304) compte tenu des limites méthodologiques relevées ne permettant pas de considérer les résultats de l'étude comme robuste notamment la population très sélectionnée, l'absence de preuve histologique du carcinome hépatocellulaire, le design en ouvert de l'étude, de la transposabilité des résultats aux patients traités en France non assurée considérant le profil des patients inclus dans l'étude non conforme à l'épidémiologie française, considérant le profil de toxicité défavorable du lenvatinib par rapport à sorafénib avec un nombre plus important d'effets indésirables graves, d'arrêts de traitement dus aux événements indésirables et de décès dans le groupe lenvatinib par rapport au groupe sorafénib, et enfin considérant l'impossibilité d'identifier les patients qui ne pourraient pas recevoir sorafénib mais seraient éligibles à lenvatinib considérant notamment que les deux médicaments appartiennent à la même classe pharmacothérapeutique. Dans ce sens, la Commission a considéré qu'une perte de chance pour le patient de recevoir LENVIMA ne pouvait être exclue et que l'utilisation du sorafénib devait être privilégiée.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Vous avez la parole.

M. ROUX (Eisai).- Bonjour Monsieur le Président, Madame la vice-présidente, Mesdames et Messieurs les membres de la Commission.

Je m'appelle Emmanuel Roux, directeur de l'accès au marché au sein du laboratoire Eisai. Je suis accompagné du Docteur Hakim Saal, responsable médical oncologie, et du Professeur Blanc du CHU de Bordeaux qui se présentera dans un instant.

Je vous remercie de nous recevoir dans le cadre de l'audition de LENVIMA, dans son extension d'indication pour le traitement de l'hépatocarcinome. Aujourd'hui, notre présence est que nous sollicitons un SMR important pour la population de l'étude, à savoir les patients en bon état général avec un ECOG 0-1 et dont la fonction hépatique est préservée, à savoir le stade Child-Pugh A.

Je passe la parole au Professeur Blanc.

M. le P^r BLANC, pour Eisai. - Mesdames et Messieurs, je travaille au CHU de Bordeaux. Je suis hépatologue de formation et je me suis dirigé vers l'oncologie digestive ce qui m'amène à diriger le service d'oncologie digestive du CHU de Bordeaux. Du fait de ma formation d'hépatologue, j'ai gardé une forte affinité pour le carcinome hépatocellulaire dans la pratique clinique et également en recherche aussi bien fondamentale que clinique en participant à de nombreuses études de phase III, dont l'étude REFLECT que je vais développer.

Un bref rappel me semble important sur le carcinome hépatocellulaire. C'est une tumeur fréquente dans le monde, dont le pronostic reste globalement mauvais. Vous avez ici l'incidence en bleu du cancer du foie dans le monde et en dessous, la mortalité en rouge, qui sont très proches et signent le mauvais pronostic de cette tumeur. Les résultats sont identiques en France avec des données de 2017 montrant une médiane de survie, tous stades confondus, autour de 12 mois. Cela en fait un des taux de mortalité les plus importants en Europe.

Ceci est dû à plusieurs faits. C'est un dépistage qui est imparfait, c'est un diagnostic souvent trop tardif, mais nous avons également une insuffisance des traitements systémiques.

En première ligne, nous ne disposons que d'un seul traitement, le sorafénib, depuis 2007. Le sorafénib, c'est un inhibiteur de tyrosine kinase qui a fait la preuve de son efficacité sur la survie globale. Ce sont des résultats extrêmement robustes et reproductibles. Dans toutes les études depuis 10 ans, nous retrouvons les mêmes résultats en essais cliniques mais aussi dans la vraie vie. C'est important à noter. Les populations traitées sont vraiment les mêmes dans les essais et dans la vraie vie.

Ce traitement bénéficie aux patients sur la survie globale. Il a ses limites. C'est un traitement antitumoral très peu incisif, sans réponse tumorale observée ou de façon exceptionnelle. De ce fait, on n'a aucune action sur les symptômes liés à la maladie, ceci couplé à une tolérance imparfaite des TKI. C'est un effet de classe rendant son maniement difficile et parfois impossible chez certains patients.

De nombreuses études ont été faites depuis 10 ans en première ligne, toutes négatives, jusqu'à cette étude, REFLECT, qui est l'objet de la présentation. C'est une étude de phase III de non-infériorité. On n'y est pas habitué en oncologie, mais il faudra s'y familiariser. C'est de plus en

plus fréquent. Cela répond à des règles statistiques précises et prédéfinies. Internationale, randomisée et ouverte, elle compare le traitement standard, le sorafénib, au lenvatinib, un autre inhibiteur de tyrosine kinase. Par rapport au sorafénib, il inhibe une autre voie de signalisation, celle du FGF, voie importante dans les carcinomes hépatocellulaires et probablement plus dans les carcinomes hépatocellulaires plus agressifs.

Les critères d'inclusion étaient les critères standards et habituels des essais cliniques dans le carcinome hépatocellulaire : les patients avec une bonne fonction hépatique et un bon état général. C'est aussi ce que l'on fait en pratique clinique.

Les tumeurs avancées, c'est défini par un stade, le BCLC-B ou BCLC-C.

La stratification était faite sur les facteurs potentiels pronostiques tels que la région de traitement, l'envahissement vasculaire, les métastases, l'état général et le poids, puisqu'il y avait deux doses en fonction du poids. Le critère principal était la non-infériorité sur la survie globale.

Voici les caractéristiques des patients à l'inclusion qui sont tout à fait classiques pour un essai clinique international. La médiane d'âge, c'est 63 ans. C'est la médiane d'âge de survenue du cancer du foie. Cela correspond à la pratique clinique. Les patients étaient en bon état général et avec une fonction hépatique préservée. C'étaient les critères d'inclusion. Comme c'est une étude mondiale, la répartition des patients est conforme à la répartition géographique des carcinomes hépatocellulaires : deux tiers en Asie et un tiers en Occident. C'est aussi habituel. Cela se retranscrit sur les étiologies, car les étiologies virales sont plus fréquentes en Asie qu'en Occident. La part de l'alcool est très faible, 8 %, et manifestement totalement sous-estimée dans l'essai clinique. C'est plus que cela dans tous les pays. Puis, il y a un autre élément complètement sous-estimé ou mésestimé, c'est la part de la NASH. Il n'y en a pas. C'est dans les autres ou les inconnus. Ce sont des défauts à l'inclusion de renseignement qui font que nous n'avons pas exactement les caractéristiques de la population.

Voici le résultat principal sur la survie globale avec deux courbes superposables. L'objectif principal de non-infériorité est atteint avec hazard ratio à 0,92 et une borne supérieure de non-infériorité à 1,06. La borne de non-infériorité préétablie était celle utilisée dans toutes les études d'oncologie digestive, soit 1,08. Nous sommes à 1,06. Cela permet d'être assez confiant sur la non-infériorité, d'autant que le hazard ratio est à 0,9.

Lorsque nous ajustons cette survie globale sur tous les facteurs pronostiques à l'inclusion, la non-infériorité se retrouve quels que soient les facteurs pris en compte. J'insiste parce que c'est à titre exploratoire, il serait intéressant de voir que chez les patients qui ont une alpha-fœtoprotéine élevée, le bénéfice de lenvatinib est plus important que pour le sorafénib et les tumeurs sont plus agressives. C'est assez cohérent avec la biologie dont j'ai parlé d'action sur la voie FGF. C'est une population à étudier qui sera probablement plus à même de bénéficier du lenvatinib.

Survie globale identique. Quand on est clinicien, on cherche à savoir pourquoi choisir l'un plus que l'autre. On va donc s'intéresser aux objectifs secondaires. Il y a des choses importantes. On fait les objectifs secondaires et la tolérance.

Dans les objectifs secondaires, il y avait la survie sans progression. Elle est clairement et significativement plus importante dans le bras lenvatinib que sorafénib. Elle est doublée et passe de 3,6 à 7,3, que ce soit en revue investigateur ou indépendante faite en double aveugle.

C'est important pour le clinicien. Retarder la progression, c'est retarder l'apparition de symptômes. C'est donc augmenté le temps jusqu'à progression symptomatique. Nous sommes en situation palliative. Retarder l'apparition de symptômes est extrêmement pertinent en pratique clinique.

Le second point important, ce sont les réponses objectives (c'est la diminution tumorale). On va encore jouer sur les symptômes non pas en retardant l'apparition des symptômes, mais en diminuant les symptômes, si nous arrivons à diminuer la masse tumorale et l'importance des tumeurs. Ce taux de réponse est nettement plus important pour le lenvatinib. Vous le voyez sur les courbes en chute d'eau. C'est au départ. Si la tumeur grossit, c'est au-dessus, si elle diminue, c'est en dessous (patient par patient). Il y a beaucoup plus de réponses dans le bras lenvatinib que sorafénib et beaucoup plus de réponses dites significatives (de plus de 25 %). En revue centralisée indépendante en aveugle, c'est trois fois plus : 18 % versus 6 %. 18 %, c'est l'activité antitumorale dans le CHC, la plus importante que l'on connaisse. Aucun autre inhibiteur de tyrosine kinase n'est capable de faire ça. La pertinence clinique, nous l'avons en pratique, c'est-à-dire qu'un patient qui a des symptômes liés à la tumeur, qui tousse parce qu'il a des métastases pulmonaires, qui est des douleurs parce qu'il a des métastases osseuses, le seul moyen de l'améliorer, c'est faire diminuer les tumeurs. Avec le sorafénib, nous n'y arrivons pas. Avec le lenvatinib, nous nous donnons les chances d'avoir un effet symptomatique.

Reste le profil de tolérance qui est important. Il est médiocre pour les deux drogues. Ce sont des inhibiteurs de tyrosine kinase avec beaucoup d'effets indésirables qui sont des effets de classe mais qui peuvent être différents d'un inhibiteur à l'autre.

En chiffre brut d'effets indésirables de grade 3 liés au traitement, il y en a plus dans le bras lenvatinib que dans le bras sorafénib. C'est 18 versus 10 %. Néanmoins, cela n'a pas de conséquence en termes d'arrêt du traitement. Il n'y a pas plus d'arrêts de traitement dus à ces effets indésirables sous lenvatinib que sous sorafénib. C'est dû au fait que les effets indésirables ne sont pas identiques. C'est important à souligner. L'effet indésirable principal du lenvatinib, c'est l'hypertension artérielle. Grade 3-4 dans 24 % des cas, c'est beaucoup. C'est plus que le sorafénib. À l'inverse, le sorafénib a un profil de tolérance cutanée bien plus médiocre : 11 % de grade 3-4, 52 % de toxicité cutanée. Dès qu'il y a une toxicité cutanée, cela impacte la qualité de vie (entre 3 et 27 %).

Nous avons un profil de tolérance que je considère comme très différent. L'hypertension artérielle, c'est assez peu impactant pour le patient. Nous pouvons la traiter. Cela entraîne rarement des interruptions de traitement.

Par contre le syndrome pied-main est très difficile à traiter et va impacter la qualité de vie et nécessiter des interruptions de doses.

Nous aurons des profils de patients différents. Le patient cardiovasculaire hypertendu, on ne pourra pas lui faire de lenvatinib. Pour le patient à risque de complication cutanée avec des lésions préexistantes comme le psoriasis (j'ai vu des exacerbations terribles de psoriasis sous sorafénib, et il y en a beaucoup chez les patients alcooliques), nous aurons plutôt tendance à lui donner un traitement de type lenvatinib ou, pour les patients diabétiques (nous en avons beaucoup), si nous provoquons des plaies au niveau des pieds, cela donne des complications de type pied diabétique très difficile à gérer.

Puis il y a eu des patients intolérants au sorafénib, 1 % des cas dès la première semaine. Chez ces patients, nous n'avons aucune alternative, et le lenvatinib pourrait être une possibilité.

Tous ces arguments font que le lenvatinib est placé par les experts dans toutes les recommandations, que ce soit en Asie, en Europe, aux États-Unis (dans les recommandations nationales) en première ligne. J'ai fait un résumé applicable à la situation française, mais toutes les recommandations sont identiques : sur les tumeurs avancées, en première ligne, lenvatinib ou sorafénib ; en seconde ligne, régorafénib ou cabozantinib ; et pour les tumeurs restant limitées au foie, possibilité de radioembolisation. Ce sont les recommandations.

Si on se place sur un plan scientifique d'évidence based medicine statistique, toutes les molécules ont un fort niveau d'évidence based medicine puisqu'elles reposent sur des phases III randomisées. Il n'y a pas de niveau d'évidence fort pour la radioembolisation qui reste sur quatre études successives de phase III négatives mais qui a quand même le remboursement en France pour cette indication. C'est pour les statistiques.

Maintenant, si nous regardons le bénéfice clinique qui n'est pas toujours le bénéfice statistique, c'est plus dur à évaluer. Nous nous fions à des échelles. La plus utilisée, c'est celle de l'ESMO (société d'oncologie européenne) qui classe sur divers critères le bénéfice clinique de 1 à 5. Le lenvatinib se positionne sur le site de l'ESMO de façon tout à fait favorable avec un bénéfice clinique à 4 sur 5. Ce sont les bénéfices cliniques importants. Donc il est équivalent au régorafénib et supérieur au cabozantinib qui a un bénéfice clinique à 3, donc considéré comme plus marginal.

Pour résumer, nous avons montré que notre besoin thérapeutique en première ligne est persistant et que sorafénib ne règle pas tous les problèmes. Le lenvatinib est non inférieur sur la survie globale et a des avantages sur les critères secondaires avec un impact clinique.

Le profil de tolérance est différent, ce qui nous permet d'avoir des profils patients permettant de choisir ou de privilégier un traitement par rapport à l'autre. Il est placé dans les stratégies thérapeutiques de toutes les recommandations internationales de carcinome hépatocellulaire avancé. C'est une avance importante et tangible pour tous les cliniciens.

M. ROUX (Eisai). - Je vous remercie.

Maintenant, j'aimerais revenir rapidement sur des points de doctrine publiés par la Commission, notamment les facteurs conduisant à un SMR insuffisant, avec notamment une perte de chance liée à l'efficacité et/ou à la toxicité ainsi qu'une absence de place dans la stratégie thérapeutique. Au vu de la présentation faite par le Professeur Blanc, nous avons vu que LENVIMA a une démonstration de non-infériorité sur la survie globale, a un profil de tolérance différence de celui du sorafénib, et enfin, a une place reconnue dans la stratégie thérapeutique dans différentes recommandations internationales et françaises.

Dans ce cadre, nous sollicitons un SMR important pour le lenvatinib dans son indication de carcinome hépatocellulaire dans la sous-population de l'étude, c'est-à-dire les patients en bon état général (avec un statut ECOG 0-1) et dont la fonction hépatique est préservée (stade Child-Pugh A). Je vous remercie. Nous sommes à votre disposition pour toute question.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup pour vos exposés et vos précisions. Nous pouvons maintenant discuter de ce dossier.

M. le P^r DUFOUR.- Merci pour la présentation. Mes interrogations étaient sur la tolérance.

Dans la diapositive 11, quand nous regardons les événements indésirables graves, nous avons 18 % pour le produit versus 10 %. La différence n'est pas à la marge. Vous n'avez pas non plus rapporté le nombre de décès dans les deux bras, liés au traitement d'après l'investigateur, de 11 versus 4, ce qui quand même est assez différent.

L'origine de ces décès, c'était quoi ? Je ne l'ai pas retrouvée. Là, nous discutons d'une alternative au traitement. Effectivement, en termes d'efficacité, elle est assez voisine. Le test de non-infériorité est clair. En termes de toxicité, ce n'est pas la même chose.

M. le P^r BLANC, pour Eisai.- Pour la toxicité, elle est plus importante. Elle est différente avec beaucoup d'hypertensions artérielles. Il y a aussi davantage, dans le premier mois, d'asthénie et de perte de poids. Dans mon expérience, c'est souvent au début. Ensuite, quand le traitement commence à apporter un bénéfice, tout cela arrive à se caler.

Les effets indésirables, dans l'expérience, sont plus forts au début. Puis avec le temps, cela a tendance à s'équilibrer avec le bénéfice antitumoral.

Pour les décès, il y en a plus. Ils sont attribués à l'investigateur à la molécule. C'est extrêmement difficile dans les études cliniques, surtout dans le CHC, d'attribuer. La plupart des patients sont morts de décompensation de cirrhose. La décompensation de cirrhose fait partie des évolutions du carcinome hépatocellulaire.

A mon sens, il y a le fait d'être en ouvert, qui est un biais pour plein de choses. Mais on est toujours plus prudent avec la molécule à l'étude. On a plus tendance à rapporter les effets à cette molécule que l'on ne connaît pas tandis qu'avec le sorafénib, nous n'allons pas forcément les rapporter à l'étude. Je pense que l'ouvert est un biais.

M^{me} le D^r DEGOS.- Jean-Frédéric, je suis d'accord pour dire que souvent les malades meurent de la cirrhose, mais dans l'étude, 99 % des gens sont avec un Child-Pugh A. Avec une durée de vie moyenne assez courte, c'est difficile à expliquer.

Dans les inclusions, vous avez inclus des patients qui viennent d'Asie. Vous n'avez pas mis la proportion de cirrhose. Sur quels éléments avez-vous porté le diagnostic de cirrhose ?

Je suis aussi intéressée sur ta remarque sur les patients avec alpha-fœto-protéine élevée et les carcinomes hépatocellulaires agressifs. Je pense que c'est probablement la façon de sauver cette molécule. Avez-vous un programme de travail là-dessus ?

M. le P^r BLANC, pour Eisai.- Oui, pour la première question, tous les patients sont stade Child-Pugh A à l'inclusion, mais quels que soient les bras et dans toutes les études, ils décompensent en général leur cirrhose au bout de six à neuf mois. C'est un Child-Pugh A un peu précaire. Quand nous regardons en score Albi, plus précis que le Child, cela change beaucoup les résultats.

Pour la population asiatique, le diagnostic est fait selon les recommandations. Ce sont les recommandations internationales reconnues par tous. En l'absence de cirrhose, il y a une biopsie. Avec une cirrhose, il n'y a pas de nécessité de faire une biopsie. Les critères sont d'une très grande fiabilité. Je n'ai pas de doute sur l'inclusion des patients. Je regrette qu'il n'y ait pas de biopsie, parce qu'on ne peut pas faire d'analyse biologique, mais cela ne met pas en cause les résultats de l'étude.

Quant à la différence entre Asiatiques et Européens, il y a moins de cirrhose, donc des fonctions hépatiques un peu meilleures. L'effet antitumoral n'est pas influencé par l'existence ou non d'une cirrhose, mais la survie globale peut l'être.

M^{me} le D^r DEGOS.- La toxicité n'est.

M. le P^r BLANC, pour Eisai. Je dirais : peut-être. Quand nous regardons le sorafénib, il n'y a pas de différence de toxicité entre les Child A ou les Child B, quand on a fait les études. Il n'est pas certain qu'il y ait une différence de toxicité en fonction du niveau de fonction hépatique.

M^{me} le D^r DEGOS.- Quelle que soit la façon dont on a fait le diagnostic de cirrhose, quel est le pourcentage de cirrhose dans l'étude ?

M. le D^r SAAL (Eisai).- Le diagnostic de cirrhose a été fait radiologiquement dans 75 % des cas. Nous avons la confirmation d'une cirrhose radiologique dans 75 % des cas. En population caucasienne, on a environ 80 % de biopsies réalisées sur les patients. C'est un peu moins important sur la population asiatique. Nous sommes à peu près à 60 % de biopsies réalisées, 40 % non réalisées sur l'ensemble de la population.

M. le P^r NIAUDET.- Concernant l'hypertension artérielle, j'imagine que dans cette tranche d'âge, avant le début du traitement, un certain nombre de patients étaient déjà hypertendus. Avez-

vous la proportion des patients normo-tendus sans traitement avant le début et ceux qui étaient déjà sous traitement antihypertenseur dont l'hypertension s'est aggravée ? Quelle est la proportion de patients pour lesquels l'hypertension artérielle a été une cause d'arrêt de traitement ?

En plus, dans les deux groupes, si nous regardons, l'hypertension est également présente dans le groupe sorafénib à 30 %.

M. le P^r BLANC, pour Eisai.- Pas de grade III-IV. Ce sont des hypertensions artérielles sévères qui sont plus importantes.

Je n'ai pas les chiffres en tête. Je peux donner mon expérience. Pour le patient qui a déjà une hypertension artérielle en début de traitement, dans la grande majorité des cas, il faudra intensifier le traitement antihypertenseur. L'effet est manifeste sur la tension artérielle.

Par contre, je n'ai pas vu de patients strictement normo-tendus, devenus hypertension. C'est plutôt le patient qui a une tendance hyperartérielle de base...

M. le P^r NIAUDET.- C'est une aggravation des hypertensions artérielles. Est-ce cette aggravation est plus importante en termes de chiffre tensionnel dans le groupe lenvatinib ?

M. le P^r BLANC, pour Eisai.- Oui, nous avons des hypertensions artérielles plus sévères. Nous devons ajouter des antihypertenseurs.

M. le D^r BLONDON.- Pour moi, la difficulté est de voir la place du LENVIMA dans la prise en charge des patients. Je voulais savoir selon vous, à quel patient s'adresserait ce médicament préférentiellement au NEXAVAR ?

M. le P^r BLANC, pour Eisai.- Nous restons hypothétiques. Je n'ai pas de réponse formelle. Nous pouvons faire des analyses de sous-groupe qui restent des analyses de sous-groupe. En evidence based medicine, je n'affirmerai pas des choses. Mon impression est : premièrement, il y a un profil patients différent en prévision des effets indésirables, comme je l'ai dit. Il y a des patients chez qui il y a des atteintes cutanées préalables et des diabètes avec des peaux fragiles chez qui nous allons essayer de limiter le syndrome pieds mains. Par contre, les patients avec une atteinte cardiovasculaire importante, une hypertension artérielle déjà traitées par des médicaments, il ne faudra pas mettre lenvatinib. En fonction du profil patient, on peut choisir.

Le deuxième point est l'activité antitumorale plus marquée. À mon sens, chez les patients ayant une forte masse tumorale, une alpha-fœto-protéine élevée, qui vont avoir une maladie rapidement progressive, nous avons intérêt à avoir le médicament ayant l'activité antitumorale la plus importante pour avoir un effet contrôle de la maladie et un effet symptomatique.

Je le verrais plus sur des maladies agressives et le sorafénib pourrait être privilégié sur des maladies plus indolentes où on a besoin d'un contrôle mais pas forcément d'une réduction de masse tumorale.

Puis il y a la situation très particulière des intolérants complets au sorafénib. Cela existe. Il faut arrêter à 48 heures le traitement, car il y a des réactions majeures. Les autres TKI, dont le rigorafénib, ne peuvent pas être utilisées, car elles ont des réactions croisées. Le lenvatinib pourrait être une option. Nous avons besoin de biologie et de marqueurs pour choisir les traitements.

Nous nous attelons. J'espère que nous avons des réponses que nous pourrions dire que le patient relève plus de l'un que de l'autre. Nous n'avons pas les données pour l'instant.

M. Le P^r MERCIER.- Vous avez encadré le syndrome pied-main-bouche lié à entérovirus, qui est extrêmement fréquent en Asie. Ce qui est frappant, c'est de voir qu'a priori le pourcentage est différent entre les groupes lenvatinib et sorafénib. Est-ce qu'en sous-jacent, il y a un problème d'immunosuppression qui pourrait expliquer une incidence beaucoup plus élevée d'une maladie virale qui est finalement bien banale sur cette population ? Chez l'enfant, c'est le cas.

M. le P^r BLANC, pour Eisai.- Le mécanisme n'est pas viral. Il est peut-être viral pour un facteur de confusion, mais c'est une toxicité directe cutanée. Nous avons du mal à la comprendre. Nous ne connaissons pas bien le mécanisme, mais il n'y a pas d'argument fort pour dire que c'est une origine virale intercurrente.

M. Le P^r MERCIER.- Ce n'est pas viral, mais c'est une toxicité.

M. le P^r BLANC, pour Eisai.- C'est une toxicité cutanée propre aux TKI.

M. Le P^r MERCIER.- C'est plutôt le syndrome pied main bouche et pas le syndrome pied main.

M. le D^r SAAL (Eisai).- Il y a très peu d'atteintes de la bouche. L'autre terme utilisé, c'est érythrodysesthésie palmo-plantaire.

M^{me} le D^r DEGOS.- Pour rester dans le syndrome main-pied, as-tu eu l'occasion de passer au lenvatinib chez les patients avec un psoriasis ? Alcool et psoriasis, c'est fréquent. Est-ce dans ton expérience de clinicien ?

M. le P^r BLANC, pour Eisai.- Elle est faible, puisque je n'ai pas beaucoup d'expérience avec le lenvatinib pour l'instant. J'ai deux patients qui avaient eu des réactions terribles de psoriasis exacerbé, j'ai arrêté. Je suis passé au lenvatinib et rien ne s'est passé sur le plan cutané. Je pense qu'il y a une toxicité différente sur la peau.

M. le D^r VANIER.- J'avais une question sur le switch potentiel du sorafénib vers le lenvatinib puisque c'était potentiellement prévu dans ce sens-là dans l'étude et pas dans l'autre. Je ne trouve pas l'information du nombre de switches qu'il est dans l'étude. Vu que nous sommes en non-infériorité et en d'intention de traiter, la présence de switches pourrait favoriser la non-infériorité.

M. le P^r BLANC, pour Eisai.- C'est un problème global des études de première ligne en cancérologie. Les lignes post-premier traitement influent sur la survie globale. Il est très difficile de faire la part des choses. Le switch n'était pas prévu, mais le sorafénib est disponible. Après échec du lenvatinib, les patients recevaient hors essai du sorafénib. Ceux sous sorafénib ne pouvaient pas recevoir du lenvatinib, car il n'était pas commercialisé. Donc il y avait un déséquilibre. Ceci dit, les deux bras ont reçu des traitements de seconde ligne. Dans le bras sorafénib, il y a des traitements qui sont maintenant approuvés en seconde ligne, tels que le régorafénib ou le cabozantinib. D'un côté, il y a eu plus de traitements sorafénib, de l'autre côté, il y a eu de traitement connu efficace en seconde ligne. Sur la résultante, c'est difficile de savoir, mais cela peut impacter sur la survie globale.

M. le D^r SAAL (Eisai).- Il y a eu en particulier plus d'accès à des traitements, à des essais de seconde ligne, imposant aux patients de recevoir du sorafénib, ce qui n'était pas le cas des patients du bras lenvatinib.

M. LE PRÉSIDENT.- Sans autre question, merci pour vos explications.

(Les représentants de Eisai quittent la séance.)

La discussion est ouverte.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je trouve que l'on a été un peu sévères la première fois. En fait, le protocole n'est pas parfait. Il cerne mal les malades en France. C'est sûr. Ils ont beaucoup trop de patients avec une hépatite B. Il y a beaucoup trop de malades sans cirrhose. Néanmoins, ils montrent bien qu'il y a probablement un petit sous-groupe de patients pour lequel... Il est en non-infériorité, il est à peu près équivalent. Il y a un petit sous-groupe de patients pourraient en bénéficier, avec des problèmes de toxicité.

Ce qui m'a encore plus alertée, c'est les patients avec une maladie grave, alpha-fœto-protéine augmentée. Quand l'alpha-fœto-protéine est d'augmenter, on sait que ce sont des tumeurs qui évoluent vite, de grosse tumeur. Je pense que nous avons été trop sévères et je vais voter SMR faible.

M. Le P^r MERCIER.- N'est-ce pas exploratoire ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Si, mais nous avons une non-infériorité. Nous ne pouvons pas... Tous ces critères sont exploratoires, je suis d'accord, mais la non-infériorité n'est pas exploratoire.

M. le D^r KOUZAN.- Après avoir entendu l'audition, j'ai l'impression que nous sommes dans un domaine de cancérologie où les traitements sont hyper médiocres, plus encore que dans le poumon. Là, ce qui me marque, c'est la différence dans le syndrome main-pied que l'on rencontre dans les TKI d'autres familles et ce différentiel d'effets indésirables et l'impression que l'on avait qui était que c'était moins bien toléré. J'ai l'impression qu'à médiocrité équivalente, qu'il y ait une alternative en première ligne ne me semble pas déraisonnable.

M. le P^r DUFOUR.- Ce qu'ils ont mis en évidence, c'est le gain sur la survie sans progression avec un taux de réponse un peu plus important. Globalement, nous avons un test de non-infériorité. En termes de toxicité et de tolérance, ce n'est pas pareil. En termes d'événements indésirables de grade supérieur à III, il y en a plus. Il y a également plus de décès : 11 versus 4, ce n'est pas rien.

La question, c'est : tant que nous n'avons pas démontré les effets dans le sous-groupe, est-ce qu'un patient qui reçoit lenvatinib, on ne lui fait pas perdre des chances du fait de la toxicité ?

M. le D^r ROSENHEIM.- D'un point de vue méthodologique, je ne comprends pas pourquoi l'étude est en ouvert et pas en double insu. C'est deux prises versus une, mais on peut faire un double placebo surtout quand c'est par voie orale. Il n'y a pas de problème.

On parle de critère de jugement secondaire, mais je n'ai pas vu d'ajustement ou d'analyse hiérarchisée dans le protocole. C'est difficile de prendre en compte le résultat (comme c'est écrit dans le DP) sur l'analyse du critère de jugement secondaire.

Une fois de plus, si on valorise un produit sur des éléments exploratoires, on ouvre à beaucoup de soucis. Quant aux effets indésirables, eux ne sont pas exploratoires mais réels.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce n'est pas de la valorisation de mettre un SMR faible.

M. le D^r ROSENHEIM.- C'est 100 % de remboursement ! Un SMR faible pour un médicament du cancer, c'est un SMR important.

M. le D^r BIRGE.- Je rappelle qu'il y a 11 décès dans le groupe du médicament et 4 dans le groupe témoin. Cela fait donc trois fois plus. Ce n'est quand même pas rien.

M. le D^r ROSENHEIM.- Il n'y a pas d'histoire de liste en sus, puisque ce sont des médicaments par voie orale. La liste en sus ne concerne que les produits qui ne sont pas par voie orale.

M. Le P^r THIERRY.- Je passe sur le fait qu'il y a un impact sur la PFS qui n'a pas d'impact sur la survie globale. Je ne vois pas l'intérêt, sauf éventuellement économique, d'introduire ces médicaments sur des maladies graves juste sur une non-infériorité sans qu'il y ait de démonstration qu'il y a moins d'effets secondaires. J'ai vraiment du mal à suivre. Je pense qu'il n'y a pas de données de qualité de vie ou c'est équivalent entre les deux bras. Je ne vois vraiment pas ce que cela apporte.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a les arguments soulevés par Françoise, notamment sur l'alphaféto-protéine.

M^{me} le D^r DEGOS.- Les arguments sont exploratoires. Il y a pas mal de situations où nous ne sommes pas mécontents d'avoir un deuxième médicament.

M. le D^r ROSENHEIM.- Les soins de support, ce n'est pas mal comme alternative.

M^{me} le D^r DEGOS.- Dans le carcinome hépatocellulaire, tu ne peux pas dire cela. Il y a un petit avantage en survie globale avec le sorafénib. C'est comme cela.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous passons au vote. Le laboratoire demande un SMR important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR faible : 4 voix

SMR insuffisant : 15 voix

Merci beaucoup. SMR insuffisant maintenu.

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