



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 janvier 2020

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. **BAVENCIO – Réévaluation SMR et ASMR**

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent assister aux débats et au vote.

[REDACTED] pour la HAS.- Il s'agit de la réévaluation à la demande de la Commission de la spécialité BAVENCIO à base d'avélumab, relatives à son inscription aux collectivités dans la prise en charge des patients atteints de carcinome à cellules de Merkel métastatique précédemment traités par chimiothérapie, donc en deuxième ligne et plus.

Pour rappeler le contexte de cette réévaluation, BAVENCIO a obtenu en septembre 2017 une AMM conditionnelle « en monothérapie dans le traitement de patients atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique de l'adulte », soit à partir de la première ligne de traitement, sur la base des résultats de l'étude de phase II non comparative JAVELIN Merkel 200.

Lors de son avis d'inscription du 19 septembre 2018, vous avez émis un avis favorable à l'inscription uniquement chez les patients adultes précédemment traités par chimiothérapie, donc à partir de la deuxième ligne de traitement. Dans cette population, vous avez considéré que le SMR était important, que BAVENCIO pourrait avoir un ISP et que l'ASMR était mineure dans la stratégie de prise en charge.

Vous avez conditionné le maintien de cet avis à la soumission dans un délai maximum d'un an de données de comparaison de BAVENCIO à la prise en charge usuelle de patients de deuxième ligne et plus, comparaison qui pouvait notamment s'appuyer sur les données issues du réseau Caraderm. Vous avez précisé que vous procéderiez à la réévaluation sur la base de ces données dans un délai d'un an. C'est dans ce cadre que se situe la présente réévaluation.

Vous aviez également demandé dans l'avis initial la mise à disposition de données issues d'un registre recensant tous les patients traités par BAVENCIO en France.

La comparaison directe demandée n'a pas été réalisée en raison du faible effectif de patients traités par chimiothérapie conventionnelle identifiés dans la base de données Caraderm lors de l'analyse de faisabilité réalisée par le laboratoire. Il précisait notamment qu'il y avait seulement trois patients traités par chimiothérapie en première et deuxième ligne qui n'avaient pas reçu d'immunothérapie par la suite et qui aurait donc pu alimenter la comparaison indirecte à partir de Caraderm.

Le laboratoire justifie ce faible nombre par la mise en place récente de la base concomitante avec l'étude JAVELIN ainsi qu'à de nombreuses données manquantes.

Les données fournies à l'appui de cette évaluation reposent sur un suivi exploratoire à 36 mois de l'étude JAVELIN Merkel 200 (la partie A qui concerne les patients en deuxième ligne et plus) et sur une analyse préliminaire d'une étude observationnelle rétrospective des patients traités par BAVENCIO en conditions réelles d'utilisation inclus dans la base Caraderm.

Sur l'étude JAVELIN Merkel 200, il s'agit d'une étude de phase II non comparative, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'avélumab en termes de réponse globale chez les patients atteints de CCM métastatique. La cohorte A qui comprend les patients en deuxième ligne plus était composée de 88 patients.

Concernant les données actualisées fournies, après un suivi médian de 40,8 mois, le pourcentage de réponses globales confirmées, évalué par un comité de revue indépendant, était de 33 %, identique à celui observé lors de l'analyse exploratoire réalisée à 18 mois et que vous aviez analysé lors de l'évaluation initiale.

Les résultats sur les critères de jugement secondaire suggèrent une durée médiane de réponse de 40,5 mois, une durée médiane de survie sans progression de 2,7 mois, une durée médiane de survie globale de 12,6 mois et un taux de survie à 36 mois de 32 %.

Les données de tolérance actualisée sont détaillées dans le document préparatoire. Je n'y reviens pas. Elles sont en ligne avec ce qui a été analysé par la Commission. Nous recensons principalement des effets indésirables immunologiques, qui ont concerné un peu plus de 20 % des patients de l'étude JAVELIN.

Sur l'analyse préliminaire de l'étude observationnelle, il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité clinique d'avélumab en termes de survie globale à 24 mois en conditions réelles d'utilisation. La base de données du réseau Caraderm comprend 711 patients avec un diagnostic de carcinome à cellules de Merkel, dont 192 patients identifiés comme métastatiques. Il y avait 342 patients atteints d'un CCM non métastatique dans la base et 177 patients dont le statut métastatique n'est pas connu. Parmi les 192 patients métastatiques, 85 ont été traités par BAVENCIO.

Initialement, le laboratoire a déposé les résultats d'une première analyse qui concernait 56 patients traités par BAVENCIO à partir la première ligne de traitement et dont les données de survie globale n'étaient pas disponibles. Lors de l'instruction du dossier, récemment, le laboratoire a déposé un nouveau rapport d'étude, daté du 15 janvier, concentré uniquement sur les patients traités en deuxième ligne et plus, objets de cette réévaluation.

C'est le rapport que nous avons transmis en début de semaine. Je vais vous présenter les principaux résultats qui seront intégrés dans l'avis.

Ce nouveau rapport préliminaire porte sur 51 patients traités en deuxième ligne et plus. Parmi ces patients, 23 ont été traités dans le cadre de l'ATU de cohorte et inclus sur les 49 patients traités dans l'ATU de cohorte.

Parmi les principales données descriptives d'efficacité, on note un taux de réponse globale de 56,8 %, une survie sans progression médiane de trois mois, une médiane de survie globale non atteinte, et des taux de survie sans progression et de survie globale à deux ans respectivement de 20,7 % et de 57,1 %.

Enfin, concernant la nature des traitements reçus après BAVENCIO, non fournis dans le rapport initial, des traitements reçus en troisième ligne et plus après BAVENCIO chez les 33

patients qui ont arrêté BAVENCIO, 42 % n'ont pas eu de traitement ultérieur, 18 % ont reçu de la chimiothérapie, 12 % de la radiothérapie et 10 %, une immunothérapie.

Voilà pour les données de l'étude Caraderm. Aucune donnée de tolérance n'était fournie dans le rapport.

Le laboratoire sollicite le maintien de l'avis précédent, c'est-à-dire SMR important, ASMR IV et ISP et une actualisation de la population cible avec un passage de 104 patients à 167 patients.

Dernière information importante, la posologie validée par l'AMM a été modifiée. Avant, c'était une posologie adaptée au poids du patient. Elle a été remplacée par une posologie fixe de 800 mg toutes les deux semaines.

M. Guillot a expertisé le produit.

M. Le Pr GUILLOT. - C'est un dossier revu de manière précoce, l'étude pivot étant de telle nature que nous avons besoin d'être rassurés sur ce qui se passera plus tard.

Je ne reviens pas sur la tumeur. Normalement, elle devrait être guérie par la chirurgie et radiothérapie en stade précoce, mais le diagnostic est difficile et souvent fait tardivement, donc les patients évoluent vers des métastases avec une évolution classique de cancer métastatique.

Le traitement de base était jusqu'à présent la chimiothérapie. Elle donne de très forts taux de réponse, car c'est une tumeur très chimiothérapie sensible, mais avec des récives précoces. Nous observons même cliniquement des patients qui voient fondre, dans la semaine qui suit la chimiothérapie, la tumeur et quand ils reviennent trois semaines plus tard pour la deuxième cure en ont autant voire plus que la précédente.

Les données initiales sur l'intérêt de l'avélumab, un anti-PDL1, ont été décrites par [REDACTED]. Les taux de réponse n'ont pas changé. L'augmentation de la durée de surveillance ne permet pas d'obtenir de nouvelles réponses. Avec l'immunothérapie, on n'est pas surpris. Il n'y a pas de nouvelle réponse. Nous ne sommes pas surpris.

L'intéressant, c'est qu'il y a plus de données sur le maintien ou non d'une réponse en PFS ou en survie globale.

J'ai envoyé mon rapport. J'ai fait une erreur sur PFS/OS.

Sur la durée de la réponse, 52 avec 40 mois de recul, on s'aperçoit que 52 % des patients ont une durée de réponse supérieure à 36 mois. C'est complètement inhabituel dans la maladie. Avec la chimiothérapie, nous n'avons pas ce type de réponse.

Si nous comparons les PFS dans les données de la littérature, les séries de chimiothérapie, nous n'avons aucun patient avec une PFS supérieure à un an. Avec avélumab, 30 % des patients sont en PFS à un an.

La PFS, c'est bien. La survie globale, c'est mieux, surtout pour les patients. Nous nous apercevons qu'avec 40 mois de recul, la survie globale des patients sous avélumabest de 32 %. Elle est à 39 % à 18 mois. Elle diminue certes progressivement mais passe de 39 à 32 % en 18 mois. Ce n'est pas mal sur une tumeur de cette agressivité-là.

La base de données Caraderm, c'est la vie classique. Ce ne sont pas des conditions expérimentales. Je retiendrai qu'un seul chiffre : le taux de survie globale à 24 mois, évolué à 57 % dans la base Caraderm. Ce sont des chiffres plutôt meilleurs que dans l'étude expérimentale JAVELIN. C'est tout à fait remarquable.

Dernier point, qui n'est pas dans mon rapport aujourd'hui, dans la réactualisation des recommandations américaines du NCCN, l'immunothérapie est le traitement de première ligne de la tumeur de Merkel, la chimiothérapie ne devant être réservée qu'aux patients ayant des contre-indications à l'immunothérapie. C'est fort. Nous sommes dans la contre-indication.

Ce qui nous avait amenés à donner un SMR important, un ASMR III et un ISP étaient des chiffres préliminaires, qui pour moi, se confirment au fil du temps avec des données plus matures qu'il y a un an. Cela me laisse penser que l'on devait garder la même évaluation aujourd'hui que celle faite l'année précédente.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci. Il y a du positif. Il y a quand même des petites déceptions. Nous allons en discuter.

M^{me} le D^r DEGOS. - Oui, l'évaluation précédente était conditionnelle, comme tu le sais, aux résultats de l'étude Caraderm dont on nous disait qu'elle comportait un certain nombre des patients sous chimiothérapie et qu'on pourrait faire une comparaison indirecte. Les gens qui avaient dit cela devaient mal connaître la base, puisqu'elle n'a permis de ne trouver que trois patients.

Allons-nous pouvoir améliorer cette performance ? La base Caraderm s'est améliorée récemment mais ne pourra pas reprendre les données de malades antérieurs n'ayant reçu que de la chimiothérapie.

M. Le P^r GUILLET. Je me sens un peu responsable. Sur Caraderm, je suis surpris des trois patients. Les arguments de la firme, c'est que l'ouverture de la base a coïncidé avec l'ouverture de JAVELIN. Tous les centres français n'étaient pas dans JAVELIN. Je suis surpris de ces trois patients.

Je ne suis pas certain que les données rétrospectives de comparaison chimiothérapie versus immunothérapie chez ces patients seraient très supérieures à une comparaison des séries historiques chimiothérapie versus immunothérapie.

C'est un peu comme cela que je le vois, même si je partage évidemment la déception par rapport à Caraderm, qui est un outil que nous essayons de mettre en place.

M^{me} le D^r DEGOS. - Tu dis que c'est perfectible. En fouillant dans les archives, nous allons pouvoir trouver quelques patients.

M. Le P^r GUILLOT. - J'imagine.

M^{me} le D^r DEGOS. - Cela a été demandé, et s'ils ne l'ont pas fait, c'est qu'ils ne peuvent pas ?

M. Le P^r GUILLOT. - La structuration Caraderm devrait permettre de retrouver des centres qui ont mis des patients sous chimiothérapie, y compris antérieurement à la période Caraderm. Est-ce que cela aura plus de signification que de comparer avec les séries de chimiothérapie de la littérature ? Je n'en suis pas sûr. Si nous avons eu une vision prospective concomitante, soit de chimiothérapie soit d'immunothérapie, cela avait du sens. Aujourd'hui, nous serons dans du rétrospectif de dossiers ou de séries de la littérature, la robustesse sera la même.

Ce qui est nouveau dans cette maladie, c'est que nous avons au bout de trois ans des patients qui vivent et plus de 30 % des patients qui vivent encore. C'est complètement inhabituel. Au prix d'une tolérance... même sur les séries historiques, ce n'est pas 30 %.

Au prix d'une tolérance correcte versus la tolérance de chimiothérapie qui à l'âge des patients qui ont une tumeur de Merkel, est généralement extrêmement mauvaise. J'ai l'impression que le contrat est certes partiellement mais assez fortement rempli par rapport à nos demandes, notamment sur le suivi de l'étude JAVELIN. Seule la base Caraderm est en défaut.

M. LE PRÉSIDENT. - Le problème pour moi est que le contrat n'a pas été rempli. Nous sommes attachés, au sein de la Commission, à une évaluation prenant en compte l'innovation. Nous acceptons de faire des paris, de croire sur parole les laboratoires qui disent que nous allons avoir un registre de résultats complémentaires. Nous comprenons l'intérêt du médicament. Loin de moi l'idée de dire qu'il est inefficace ! Mais nous avons été emportés par la promesse d'avoir des résultats complémentaires.

Les conditions méthodologiques dans lesquelles nous avons ces résultats complémentaires ne sont pas redoutables. Les chiffres sont là, mais en ouvert, sans suivi médian.

M. Le P^r GUILLOT. - Nous avons 40 mois de recul sur JAVELIN.

M. LE PRÉSIDENT. - C'est globalement.

[REDACTED], pour la HAS. - Pour les données issues de la base Caraderm, nous avons des données sur 51 patients. On n'a pas le suivi médian pour les premiers résultats d'efficacité fournis.

M. le P^r GUEYFFIER. - On m'avait posé des questions méthodologiques pas compliquées. La demande de la CT qui était assez claire n'a pas été remplie. J'ai été surpris par le chiffre dans le rapport de Bernard d'aucun survivant à un an. C'était une coquille. Cela m'a fait creuser. Il y a une base de données des patients de l'INSERM américain en cancérologie montrant des courbes de survie selon le stade. En stade 4, les patients métastatiques, qui sont a priori sont ceux éligibles à la chimiothérapie et l'immunothérapie, les courbes de survie à cinq ans ne sont pas terribles (13,5 %). À un an, la survie d'après ses courbes est de l'ordre de 50 %. Ce n'est pas très loin de ce qu'ils nous montrent. En tant que méthodologiste, j'enfonce des portes ouvertes sur la nécessité des études comparatives randomisées. Là, on leur demande

des comparaisons indirectes directes, ils ne nous en donnent pas. Quand on regarde la littérature ce qu'il y a de plus solide (c'est plus de 9000 patients avec une faible proportion de stades 4 mais des courbes de survie à cinq ans), nous n'avons pas des choses extrêmement convaincantes.

Je ne suis pas spécialiste. Je n'ai jamais vu un carcinome à cellules de Merkel de ma vie. Je m'incline devant l'expérience de Bernard, mais sur des courbes strictes, c'est difficile d'être convaincu. Nous aurons cette problématique de plus en plus d'études monobras non comparatives et il faut être excessivement prudent. Nous donnons des choses, ils ne donnent pas et quand nous creusons à leur place, je ne suis pas convaincu.

M. le P^r DUFOUR.- Je suis un peu de l'avis de Bernard dans cette histoire. Nous avons demandé un suivi : les taux de réponse, les durées de réponse et les survies. Nous les retrouvons. Reste le problème de la non-comparaison.

Les courbes de survie que tu donnes, il faut se méfier. Nous parlons de la deuxième ligne. Là, c'est un mélange des deux. J'ai les résultats de chimiothérapie en première et deuxième ligne. C'est une étude américaine. Il y a 80 patients. En première ligne, le taux de réponse est élevé, 55 %, mais une durée de réponse courte, trois mois, et une survie de neuf mois.

En deuxième ligne, ils ont un taux de réponse à 20 % et une PFS à 60 jours.

M. le P^r GUEYFFIER.- Survie globale ?

M. le P^r DUFOUR.- Je ne l'ai pas. En durée de réponse, elle est 120 jours. Nous sommes dans les chiffres de l'actualisation qui donne des chiffres beaucoup plus importants.

Certes, nous pourrions faire. Il faut peut-être reprendre les anciennes bases de données à partir de la deuxième ligne. Sur la première ligne, nous n'avons pas donné d'avis suffisant. Mais sur la deuxième ligne, il faut comparer ce qui est comparable.

Pour monter une étude, il est compliqué compte tenu des résultats de BAVENCIO. Nous pouvons remouliner les chiffres anciens sur la deuxième ligne uniquement. Les données seront beaucoup limitées. Je ne suis pas sûr qu'elles soient comparatives pour autant. La prise en charge sur le plan historique en termes de soins associés n'est pas la même.

Je suis pour maintenir ce que nous avons dit la fois dernière, même s'il y a des limites méthodologiques.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous sommes déçus sur les résultats de Caraderm, mais je suis surprise. Le laboratoire devait se rendre compte de la faiblesse de ces résultats. Pourquoi n'ont-ils pas fait le travail de Patrick : regarder la littérature et regarder la survie dans les études américaines. Nous ne l'avons même pas !

M. le P^r GUILLOT.- On avait demandé deux choses. On avait demandé Caraderm pour essayer de faire du face à face historique et l'actualisation de l'étude JAVELIN. L'actualisation de l'étude JAVELIN, c'est 100 % de la responsabilité du laboratoire. Il l'a fait. Il montre que ce qu'il avait montré il y a un an se confirme et se confirme de manière forte. Nous avons une

petite perte d'effet dans ces tumeurs. Ce sont des gens âgés qui peuvent mourir d'autres choses, notamment l'âge.

Il y avait la partie Caraderm, qui était celle de responsabilité du laboratoire mais aussi de l'efficacité de Caraderm. Je peux témoigner que le laboratoire a mis les moyens pour chercher les données dans les centres Caraderm. Mais il n'a pu retirer de la base que ce qu'elle a donné. On ne peut pas critiquer le laboratoire du fait que la base Caraderm n'est aujourd'hui pas bonne.

Pour ce qui est des données comparatives que vient de donner Patrick, elles sont dans le dossier, la littérature. Ces séries sont données dans la bibliographie du dossier.

Ce sont les données que je rapportais tout à l'heure : la PFS à un an chez les patients en deuxième ligne ou plus, 0 % dans les trois séries de chimiothérapie, 30 % avec un intervalle de confiance de 21 %/41 % avec l'avélumab.

Je suis surpris des 9387 patients. Ce n'est pas ce que l'on voit.

M. LE PRÉSIDENT.- Les laboratoires connaissent les registres les concernant. Là, ils nous ont dit qu'ils allaient donner des données complémentaires que nous n'avons pas.

M. Le P^r GUILLOT.- Je me souviens avoir proposé qu'on utilise la base de données Caraderm. Nous l'avons proposé au laboratoire. Il a pris la barre au bond. Mais il n'est pas censé connaître la qualité de la base. Je me sens responsable sur Caraderm. Je suis très impliqué sur la constitution de cette base qui contient d'autres tumeurs que celle-ci. En regardant dans le rétroviseur, on se rend compte des insuffisances.

Mais sur la première partie de la commande, nous avons la réponse. Sur la deuxième partie de la commande, la fin d'analyse des données Caraderm est prévue en 2022, j'espère que d'ici là nous aurons pu presser le citron au maximum, pour avoir des données de chimiothérapie par le biais des centres prenant en charge des patients atteints de Merkel.

M. LE PRÉSIDENT.- Pour JAVELIN, ils ont actualisé les données, mais ce n'est pas satisfaisant dans la mesure où nous n'avons toujours pas de suivi médian de la suite de JAVELIN. Difficile de porter un jugement dessus.

[REDACTED] pour la HAS.- Pour JAVELIN, les données actualisées n'avaient pas été demandées, car c'est exploratoire et non prévu au protocole. Pour JAVELIN, on connaît le suivi médian : c'est 40,8 mois. Nous n'avons pas le suivi pour Caraderm.

M. Le D^r ROSENHEIM.- Je ne veux pas enfoncer des portes ouvertes, mais le dossier montre bien que nous avons tort de prendre des produits sans étude de phase III. Les firmes s'abritent derrière l'argument misérable des maladies rares. Mais sur une planète qui compte de plus de 7 milliards d'habitants, je crois qu'il n'y a plus de maladies rares.

Dans une Europe de 500 millions d'habitants, même une maladie ayant un taux d'incidence de 0,01 %, ce n'est pas une maladie rare.

Cela montre bien qu'il ne sert à rien de demander des études de suivi. Il est exceptionnel d'avoir quelque chose permettant d'alimenter notre réflexion dans une étude de suivi. C'est ce que j'avais dit la fois précédente et ce que je maintiens. Je pense que l'EMA ne joue plus son rôle de régulateur parce qu'elle subit des pressions très importantes. Je me demande même si elle ne compte pas sur les agences comme la nôtre pour assurer le rôle de régulateur. Nous devrions l'assurer et exiger des études de phase III et non pas de phase I et II, et nous prononcer sur des dossiers matures et non pas immatures.

M. le D^r KOUZAN.- Effectivement, c'est un dossier très parcellaire. Ceci étant, c'est une tumeur où tout le monde meurt en moins d'un an. Même si François n'est pas d'accord, je parle sous le contrôle des spécialistes du terrain.

Comme pour d'autres tumeurs, par exemple le cancer du poumon, nous avons maintenant, avec l'immunothérapie, le tiers des patients qui survivent un, deux ou trois ans avec un plateau. C'est vrai que ce n'est pas randomisé ni comparatif, mais je suis frappé par ces chiffres qui sont « cohérents » avec ce que nous voyons en cancérologie pulmonaire.

J'ai regardé ce que nous avons donné à pembrolizumab dans un cas comme cela. C'était ASMR III.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous aurons des renseignements plus précis en 2022. Le couperet va tomber dans un sens ou l'autre. J'espère dans un sens favorable. Nous aurons vraiment des données solides.

M. le D^r ROSENHEIM.- La notion de plateau me semble discutable. Il reste deux patients dans l'étude.

M. le P^r GUEYFFIER.- C'est quoi les données attendues pour 2022 ?

[REDACTED], pour la HAS.- Celles de l'étude observationnelle Caraderm.

M. le P^r GUEYFFIER.- Cela ne va rien montrer.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela reste observationnel.

M. le P^r CLAMET.- Sauf s'il y a plus de données et qu'ils peuvent faire une comparaison.

M. le P^r SUILLLOT.- Sur le plan de l'évolution, le NCCN, qui est une agence assez stricte dans sa manière d'évaluer les données de la littérature, met la molécule en première ligne et réserve la chimiothérapie aux contre-indications de l'immunothérapie, c'est-à-dire à « peanuts ». Les contre-indications de l'immunothérapie, il n'y en a quasiment pas, sauf des maladies auto-immunes en activité. Ils le mettent dès la première ligne. En quoi les Américains ont eu un jugement si perturbé qu'ils proposent une molécule aussi peu efficace ?

M. LE PRÉSIDENT.- Je veux bien revenir sur notre évaluation précédente, mais pour la conforter, nous attendions des données complémentaires que nous n'avons pas eues. C'est tout.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il reste que le contrat est partiellement respecté. Uniquement partiellement. Cela devait se sentir au moment où il a été posé.

M. le D^r ROSENHEIM.- Dans notre doctrine, je rappelle que le fait qu'il n'y ait pas de comparateur constitue une des clauses pour lesquels nous pouvons (nous devons) attribuer un SMR insuffisant.

Ce n'est pas l'hypoglycémie qui me fait dire cela mais la doctrine de la Commission de la Transparence.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous passons au vote, si vous le voulez bien.

Le laboratoire demande le maintien de l'avis précédent : SMR important, ASMR IV et ISP.

Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 15 voix

SMR insuffisant : 2 voix

M. le D^r ROSENHEIM.- Je souhaite être identifié et justifier mon vote « conformément à la doctrine de la Commission de la Transparence ».

M. LE PRÉSIDENT.- Ce sera fait.

L'ASMR obtenu par le laboratoire est un ASMR IV. Qui est pour le maintien ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 8 voix

ASMR V : 8 voix

Abstention : 1

M^{me} GATTILLI pour la HAS.- C'est la voix du Président.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est ASMR V.

Pour l'ISP, il en avait un.

M. Le P^r GUILLOT.- J'avais bénéficié de l'aide très forte de Michel lors du premier passage en commission sur l'intérêt de santé publique. C'est le fait que c'était quand même une maladie où nous avions deux problèmes : d'une part une accessibilité au traitement non optimale compte tenu de la toxicité de la chimiothérapie et, d'autre part, des résultats sur la survie des patients suffisants pour considérer que l'on changeait profondément l'évolution de la maladie, d'où l'ISP. Il me semble que l'argumentaire d'il y a un an reste valable avec la

poursuite des données obtenues puisque nous ne voyons pas de cassures de courbe ni de signaux de tolérance différents. Je pense qu'il faut maintenir l'ISP.

M^{me} le D^r DEGOS.- Dans l'Intérêt de Santé Publique, il y a une amélioration de la morbi-mortalité. C'est toute la question et nous n'avons toujours pas de preuve.

M. le D^r KOUZAN.- Nous avons quand même des datas.

M^{me} le D^r DEGOS.- Non comparatives.

M. le P^r GUEYFFIER.- Par principe, je voudrais, comme Michel, être résistant à ces pressions de juger sur des données non comparatives. Cela va devenir insupportable. Il faut résister par tous les moyens dont nous disposons. C'est un message fort.

M^{me} le D^r DEGOS.- Surtout pour l'ISP, il ne faut pas exagérer.

M. LE PRÉSIDENT.- Qui est pour le maintien de l'ISP ?

(Il est procédé au vote.)

Maintien de l'ISP : 4 voix

Absence d'ISP : 13 voix

[REDACTED], pour la HAS.- Concernant la modification de posologie et le passage à la posologie fixe, nous avons ajouté une mention, comme dans les avis d'autres immunothérapies, dans les recommandations de la Commission.

Je la lis rapidement : « La Commission prend acte des modifications de posologie qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes. Néanmoins, elle s'interroge sur l'intérêt clinique de la modification de la posologie de BAVENCIO (avélumab) qui repose sur une modélisation de la relation dose-exposition, sans donnée clinique d'efficacité et de tolérance générée à la posologie fixe de 800 mg d'avélumab dans ses indications où il a été évalué à des doses proportionnelles au poids du patient. »

Êtes-vous d'accord avec cette mention ? Pouvons-nous l'intégrer à l'avis ou pas ?

M. LE PRÉSIDENT.- Personnellement, je suis d'accord. Bernard ?

M. le P^r GUILLOT.- C'est un problème récurrent que nous avons déjà eu pour d'autres modèles. Il faut absolument laisser cette assertion. L'information n'a rien de confidentielle. L'ANSM se penche sur le problème. Nous devons avoir une réunion sur les flat doses au mois de décembre, reportée pour cause de grève sur Paris. Mais l'ANSM est bien consciente du problème d'accepter des données de modélisation pharmacologique pour dire qu'une dose est égale à une autre sans démonstration clinique.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est clair. Nous le maintenons.