



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 mars 2020

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. CYRAMZA 10 mg/ml — Extension d'indication

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Lengliné ne peut toujours pas participer aux débats et au vote.

M. LE PRÉSIDENT.- Les chefs de projet sont [REDACTED] et [REDACTED].

[REDACTED], pour la HAS.- Bonjour. Vous allez examiner la demande d'extension d'indication de CYRAMZA, ramucirumab 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatiques avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique, EGFR, en association avec l'erlotinib.

Pour rappel, le laboratoire avait informé la Commission en 2016 de son souhait de non prise en charge de CYRAMZA dans l'indication suivante : en association avec le docétaxel dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine.

Le dossier CYRAMZA repose sur une étude de phase III de supériorité, randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, multicentrique, l'essai RELAY. Dans cet essai, 449 patients ont été randomisés dans les deux groupes de traitement suivants :

- Ramucirumab 10mg/kg toutes les deux semaines en IV plus erlotinib 150mg/j, ou ;
- Placebo 10mg/kg toutes les deux semaines en IV plus erlotinib 150 mg/j.

L'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'ajout de ramucirumab à l'erlotinib par rapport à l'erlotinib seul en termes de survie sans progression évaluée par l'investigateur. Le promoteur de l'étude a défini la survie sans progression en tant que critère de jugement principal et la survie globale en tant que critère de jugement secondaire, avec contrôle du risque alpha.

L'étude a montré un gain de survie sans progression de sept mois en faveur des patients traités par ramucirumab et erlotinib avec un hazard ratio de 0,59 et une p-value significative. Les données de l'analyse intermédiaire ne permettent pas de tirer de conclusion sur la survie globale en raison de l'immaturité des données, taux de maturité des données de 17%. L'étude RELAY se terminant en 2024, une analyse finale de la survie globale avec données matures est attendue.

La qualité de vie a été analysée de manière exploratoire, ne permettant pas d'évaluer l'apport du ramucirumab.

Une proportion plus importante des événements indésirables liés au traitement de grade 3 ou plus a été rapportée dans le groupe expérimental. Ces événements étant bien pris en charge, la proportion d'arrêt de traitement était similaire entre les deux groupes, 13% versus 11%. Les données de tolérance issues de l'étude RELAY n'ont pas été jugées comme étant de nature à

modifier le profil de tolérance déjà connu de CYRAMZA. Les événements cardiovasculaires et infectieux sont les principaux événements indésirables rapportés au cours du traitement.

Le laboratoire revendique un SMR important avec une ISP et une ASMR III par rapport à TARCEVA, l'erlotinib, en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatiques, avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique, EGFR.

Pour compléter cette présentation, des diapositives de synthèse concernant la stratégie thérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules métastatiques avec mutations activatrices de l'EGFR et des comparateurs actuellement remboursés sont à votre disposition pour l'examen de ce dossier. Aucune contribution patients n'a été reçue. À présent, je cède la parole au Dr Kouzan et au Pr Dufour pour la présentation de leur rapport.

M. le Dr KOUZAN.- Nous parlons des mêmes cancers que nous venons d'examiner, ces adénocarcinomes. Sur le plan histologique, ils ont souvent un profil de progression indolore. Ce sont des cellules qui tapissent les alvéoles. Ce n'est pas une tumeur hypervascularisée.

Dans ces cancers, le traitement de première ligne, c'est un inhibiteur de tyrosine kinase, et il y a l'adjonction d'un antiangiogénique, en supposant que l'activité des deux soit synergique. Les antiangiogéniques, dans le cancer du poumon, sont essayés depuis que ces mêmes molécules existent. Elles ont une activité médiocre, modeste au mieux.

Par exemple, mais j'y reviendrai, cette association antiangiogénique TKI a aussi été testée par Roche avec l'erlotinib et le bévécizumab. Une étude montrait les mêmes résultats que pour celui pour lequel il y a eu une AMM il y a quatre ans, en juin 2016. L'industriel n'avait pas soumis de dossier ni souhaité de remboursement.

Dans ce contexte d'activité, de background, d'activité médiocre, nous avons un dossier avec une étude qui n'est pas de phase 3, mais phase 1 B/3. Il y a eu une première partie de 12 patients avec une étude de tolérance. C'est un médicament en perfusion et qui a déjà des évaluations de genre SMR modéré.

Ils ont augmenté la fréquence de perfusion dans les autres indications, qui sont des tumeurs digestives. C'était une perfusion toutes les trois semaines. Ici, c'est toutes les deux semaines. Je suppose que le but était d'essayer d'accroître l'efficacité intrinsèque du médicament. Il y a eu une phase 1 B, puis une phase 3, avec 446 patients.

Les comparateurs, c'est l'erlotinib, qui était le TKI de première ligne de référence à l'époque où cela a été lancé. Il y avait un traitement per os d'un côté, avec du placebo intraveineux et un traitement avec l'actif, toutes les deux semaines, en intraveineux.

Le critère d'efficacité, il y en a deux. Le principal, c'est la survie sans progression. Il y a un petit problème, puisqu'il y a deux survies sans progression évaluées. Il y a celle évaluée par l'investigateur, qui est le critère principal dans l'étude clinique. Et il y a également une survie sans progression faite par un comité indépendant. Ce ne serait pas gênant sans différentiel net entre les deux évaluations. Nous passons de sept mois de différentiel à cinq mois, selon que c'est l'investigateur ou le comité indépendant.

De la même manière, cela impacte beaucoup sur la durée de la réponse, qui est bien raccourcie, quand nous considérons la durée de la réponse évaluée par le comité indépendant.

Une fois dit cela, il y a une survie sans progression modifiée, rallongée de cinq mois, et selon le comité indépendant, c'est 16,5 versus 11,1 mois. La survie n'est pas mature. Il faut attendre 2023.

Les analyses de sous-groupe, il n'y a rien à dire. Le taux de réponse n'est pas modifié, pas non plus le délai de réponse. Sur la durée de réponse, elle est plus longue sous le traitement actif. C'est 13 mois versus huit mois, alors que selon l'investigateur, c'était 18 mois versus 11. Le différentiel est plus petit.

Sur la qualité de vie, ils disent qu'il n'y a pas de différence globale entre les deux. J'émetts un doute dessus. Il était déjà émis par l'évaluateur de l'EMA. Il y a quand même des hémoptysies. Cela ne sort pas. Il y a un moins bon niveau d'activité générale. Nous pouvons nous demander si les scores utilisés étaient sensibles pour détecter une aggravation de la qualité de vie entre le bras ambulatoire et le bras perfusion intraveineuse.

Pour la tolérance, il y a les effets secondaires des antiangiogéniques, donc une toxicité vasculaire. Il y a 45 % d'hypertension versus 12 %. Il y a une augmentation de la toxicité intrinsèque des TKI. La stomatite est augmentée. L'anémie passe de 19 à 34 %. Il y a une protéinurie, qui fait partie de la toxicité intrinsèque de ce médicament. Il y a des épitaxis. Il y a des œdèmes périphériques liés à la protéinurie et à l'hypo-albuminémie. 22,6 % d'œdèmes périphériques versus 4 %.

Il y a une foultitude d'événements secondaires dans cet essai.

Résultat des courses, nous avons une augmentation de la survie sans progression. Nous ne savons pas s'il y a une conséquence sur la survie globale, sachant que les essais cousins avec les molécules concurrentes, enotinib et bévacicumab, il y a deux essais qui ont été publiés. Dans un, la PFS passait de neuf à 16 mois, ce qui est très significatif. La survie passait de 47,4 à 47 mois. Il n'y avait pas de conséquence sur la survie globale.

Je considère que compte tenu des présupposés biologiques et de ce que nous savons de l'activité des antiangiogéniques, dans le cancer du poumon ou en association avec le TKI, aujourd'hui, compte tenu du fait qu'en première ligne, ce n'est plus le comparateur qui est prescrit, mais l'osimertinib, il est urgent d'attendre. Nous ne pouvons pas, de mon point de vue, faire rembourser un traitement pour lequel on ne connaît pas les bénéfices réels, d'autant plus que la donne vient de changer. Je suis partisan d'un SMR insuffisant et de revoir la problématique quand nous aurons la survie globale.

M. le P^r DUFOUR. - J'ai des conclusions différentes. C'est une étude qui a inclus un nombre de patients respectable, près de 450 patients. Elle compare une association à un traitement de référence pour l'époque. Le comparateur est pertinent. La dose prescrite est également la dose habituelle. Il n'y a pas de critique à ce niveau.

Cette étude montre un gain significatif de la survie sans progression. Par l'investigateur, nous sommes à sept mois. Nous sommes à moins pour le comité indépendant, mais c'est quand même pertinent pour le comité indépendant. Il n'y a pas de données sur la survie globale, ce n'est pas mature. Nous avons étudié des dossiers sur la base d'une survie sans progression sans avoir de données sur la survie globale.

Dans les critères secondaires, le taux de réponse n'est pas différent entre les deux bras. La durée de réponse est plus importante pour l'association par rapport à erlotinib seul. Les données de qualité de vie, cela a été dit, il n'y a pas de différence, en dehors des crachats, ce qui ressort du dossier. C'est écrit clairement dans les bras.

Nous avons une toxicité plus importante, dans la mesure où c'est un antiangiogénique. On retrouve les effets secondaires des antiangiogéniques.

Parmi les critiques, la population étudiée est essentiellement asiatique. Elle ne répond pas toujours de la même façon. Plus de 75 %. Dans les deux bras, nous avons des déviations majeures du protocole, autour de 20 %. L'évaluation s'est faite dans un premier temps par les investigateurs et dans un deuxième temps, par un contrôle indépendant.

Dans le côté pratique de l'administration, nous sommes dans une administration qui nécessite une hospitalisation de jour tous les 15 jours, puisque c'est par voie intraveineuse.

La toxicité est plus importante qu'avec erlotinib seul. Il y a eu d'autres études avec des anti-VEGF, mais ce n'est pas le même. Les translations sont difficiles.

On peut critiquer sur le comparateur, car nous avons vu un dossier auparavant qui était avec l'osimertinib. Mais à l'époque, il n'y avait pas l'osimertinib en première ligne. Nous avons donné une évaluation, elle n'est pas encore publiée. Il faut en rester aux données de l'époque. Dedans, l'association fait mieux que l'erlotinib, en termes de survie sans progression. Mais cela se fait sans données sur la survie globale actuellement, avec une tolérance moindre.

Je trouve sévère de le mettre en SMR insuffisant. Je pense qu'il faut rester sur les données du dossier avec les comparateurs qui existaient au montage de l'étude, à l'époque. C'était l'erlotinib qui était un comparateur pertinent.

Je suis pour un SMR suffisant, mais l'ASMR ne peut pas être celle demandée, compte tenu de l'intolérance. Ce serait une ASMR IV ou même V dans la stratégie.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Nous voyons les arguments de l'un et de l'autre des experts. Il n'y a pas d'association de patients. Le dossier est ouvert à discussion. Quelqu'un a-t-il des remarques ou des questions à poser ?

M^{me} le D^r GARNIER.- Dans le sous-groupe des patients de plus de 70 ans, il n'était pas stratifié ni considéré dans la stratification, au départ. Ils ont fait une analyse en sous-groupe. La survie sans progression ne ressort pas. Il y a une corrélation avec les effets secondaires que nous observons avec cet antiangiogénique.

Par ailleurs, ont été exclues de l'étude les mutations T790. Pourquoi y a-t-il une différence entre les tests utilisés pour la recherche de cette mutation ? N'y a-t-il pas une perte de

chances, car nous devons juger en fonction de ce que nous savons aujourd'hui, par rapport au dossier, une perte de chance dans la stratégie avec l'association ?

M. LE PRÉSIDENT.- Pour la mutation T790M, il faudra mentionner le point. Pour les pertes de chance, c'est toujours le même sujet. Nous évaluons un dossier. Ce dossier se compare à l'erlotinib, qui était un comparateur pertinent à l'époque. Nous le jugeons le même jour que TAGRISSO, mais il faut évaluer un dossier après l'autre. Les prescripteurs feront leur choix, et quoi qu'il en soit, il faudra refaire une évaluation de ces médicaments. Les deux premières colonnes, géfitinib et erlotinib, ont un ASMR IV qui n'a plus lieu d'être. Ils devront être rediscutés en commission. Il faudra les aligner.

M. le D^r KOUZAN.- Il y a aussi l'exclusion des gens avec métastase cérébrale. Elle est plus signifiante. Pour le T790M, il est normal d'exclure les gens chez qui le cancer n'est pas sensible au TARCEVA.

Mon argumentaire pour le SMR insuffisant, ce n'est pas lié au comparateur. Mais nous avons un concept, l'association d'un antiangiogénique avec un TKI, non valide, parce que les données sont immatures. D'autre part, le même concept, tel qu'il a été testé dans la même maladie, ce n'est pas le même antiangiogénique, mais ce sont des anti-VEGF, cela n'a rien donné. Il y a une amélioration de la PFS, mais pas d'amélioration de la survie globale, au prix d'un traitement per os et d'une perfusion en hôpital de jour.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce n'est pas tout à fait la question. Je laisse Patrick répondre. Il y a deux aspects dans ce que tu dis qui méritent réponse.

M. le P^r DUFOUR.- Nous sommes un peu pollués par le dossier précédent. Admettons que nous n'ayons pas le dossier précédent et que l'on juge ce dossier tel qu'il est. Nous avons un gain en survie sans progression. Le concept est testé là. On associe un antiangiogénique à un TKI et nous regardons ce que cela donne par rapport à un TKI seul. Cela fait un gain en survie sans progression. C'est pertinent, que ce soient cinq mois ou sept mois.

Il n'y a pas de données en survie globale, parce que les données ne sont pas matures à la date d'aujourd'hui, avec une toxicité plus importante, mais nous sommes dans une solution avec une survie sans progression améliorée par rapport à un comparateur.

Dire que osimertinib, c'est mieux, mais c'est 8,7 mois versus 7 mois, et ensuite, il faudrait une comparaison face à face pour pouvoir le dire clairement. Ce n'est pas le cas et cela ne sera pas fait probablement.

C'est sévère de mettre un SMR insuffisant. Il faut mettre suffisant et discuter du niveau de l'ASMR et de le mettre en V, soit en dessous de l'évaluation précédente. Sur les données brutes, sans le dossier précédent, nous n'aurions pas la discussion.

M. LE PRÉSIDENT.- La stratégie est utile également pour préciser ce genre de choses.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour matérialiser comment ce que Patrick explique pourrait être dans votre avis, dans la stratégie, vous pouvez expliquer que le traitement à privilégier, c'est TAGRISSO, du fait des données plus matures. Puis, il y a d'autres options. C'est une façon de

le prendre en compte. J'ai l'impression que tout le monde est d'accord pour dire que TAGRISSO, au regard de la qualité de sa démonstration, est au-dessus.

M. le P^r DAUBERT.- Je voudrais revenir sur la survie globale. Certes, les courbes ne sont pas mûres, mais quand nous les regardons, à 17 mois, les deux courbes sont parfaitement superposées. Connaissiez-vous dans cette pathologie des médicaments qui ont pu démontrer une efficacité sur la survie globale avec un décrochage au-delà de 17 mois ?

M. le P^r DUFOUR.- S'il y avait un décrochage sur la survie globale, nous ne discuterions pas d'un IV.

M. le D^r BLONDON.- Patrick avait parlé de SMR suffisant en étant prudent sur le niveau du SMR proposé. Ma remarque, c'est sur la cohérence. La semaine dernière, nous nous sommes rendu un avis sur le TECENTRIQ, concernant les anaplasies à petites cellules pulmonaires, où il y avait une augmentation significative de la survie. Pourtant, nous avons donné un SMR faible. Pouvons-nous décemment maintenant rendre des SMR au-dessus de cela, quand il n'y a pas de survie globale dans cette pathologie ?

M. LE PRÉSIDENT.- La survie globale, c'est le best, mais on ne peut pas dire que l'on va exiger la survie globale dans toutes les pathologies avec tous les médicaments. Ce n'est pas tenable.

M. le D^r BLONDON.- Juste le cancer du poumon.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons cinq médicaments de la même classe. Et même six, maintenant. La survie globale n'est améliorée que par TAGRISSO. Alors il faut revoir. Il faut en supprimer quatre sur cinq. Je comprends la réflexion, mais nous ne pouvons pas être aussi difficiles dans nos évaluations. C'est compliqué. Intellectuellement parlant, ce n'est pas aberrant, mais au plan pratique, sur le plan de l'utilisation des médicaments, c'est compliqué.

M. le P^r GUILLOT.- Si nous mettons ce dossier en insuffisant, nous en aurons beaucoup de dossiers insuffisants en cancérologie. Effectivement, des démonstrations de survie sans progression, sans maturité de la survie globale, nous en voyons passer régulièrement. Cela nous est suffisamment indiqué.

Il est vrai que le dossier n'est pas très bon. Il a trois difficultés. Une difficulté purement conjoncturelle. Nous venons de voir TAGRISSO juste avant. C'est le leader. La deuxième difficulté, c'est la relative faiblesse du dossier. C'est une population surtout asiatique. Nous savons que ce n'est pas exactement la même chose. Nous n'avons que des données en PFS. Les critères de jugement secondaire ne sortent pas beaucoup. Nous n'avons pas un dossier, d'une part, mature, d'autre part, vraiment très costaud. Mais d'ici à mettre insuffisant, cela ne choque un peu. Il faut moduler sur le SMR.

Cela fait partie d'une stratégie thérapeutique potentielle. Ce n'est sûrement pas celle que choisiront les onco-pneumologues, en première intention, mais je ne vois pas pourquoi leur refuser la stratégie au vu du dossier intrinsèque. Il ne faut pas le juger par rapport à des produits développés plus tardivement. Ce serait extrêmement injuste.

Je serais plutôt favorable à donner un SMR, non pas important, faible ou modéré, et un ASMR V. Mais le refuser complètement, c'est un précédent par rapport à tous les dossiers qui vont arriver.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce que tu dis est conforme à ce qui est écrit dans la doctrine. C'est le libellé.

M. Le P^r THIERRY.- Dans les critiques récentes que la doctrine pourrait prendre en compte sur la relation PFS-OS, sur les maladies très fréquentes d'évolution rapide, il n'y a que 12 mois de différence pour aller jusqu'à l'OS et la publier. Sauf si nous sommes en attente d'un effet exceptionnel, nous pouvons douter de la validité d'une PFS intermédiaire. Deuxièmement, le seul élément important, c'est le cliniquement pertinent. Il est possible que la PFS soit statistiquement significative, mais je n'ai pas compris, en absence de données robustes de qualité de vie, comment on pouvait dire qu'elle était cliniquement pertinente.

M. le D^r KOUZAN.- Il y a eu une revue entre relation PFS-OS dans les canchres du poumon, récente. La réponse est non. Il n'y a pas de relation.

Deuxièmement, l'industriel est tellement peu sûr de ses résultats, qu'il y a une évaluation, avec une comparaison avec l'osimertinib. Le concept d'association des antiangiogéniques au TKI n'est pas validé. Il n'a pas d'éditorial accompagnant ces résultats, disant que c'est un concept et qu'il faut sauter dessus. L'industriel Roche, au vu de la faiblesse de ces résultats, avec son antiangiogénique, désire solliciter un remboursement.

Pour ce concept, nous ne pouvons pas dire si nous ne validons pas PFS, cela veut dire que l'on ne validera plus rien. C'est le concept angiogénique associé à TKI qui n'est pas validé.

Ce n'est pas une insulte de leur demander de revenir avec des données de survie globale. Dans les essais des autres molécules, la survie ne sort pas. L'osimertinib n'a rien à voir dans ma prise de position.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons voter très rapidement. Nous nous sommes dit beaucoup de choses. Il me semble que cela fait deux fois que tu poses deux concepts. Tu dis que les anti-VEGF n'ont pas prouvé leur intérêt. Là, nous jugeons d'une association. On voit que cela donne une augmentation de la PFS. Nous voyons si c'est pertinent ou pas. Il faut distinguer l'association qui en soi, est un médicament et un anti-VEGF seul qui n'a pas de pertinence.

M. le D^r KOUZAN.- Je parle de l'association.

M. LE PRÉSIDENT.- Non, tu as dit anti-VEGF, ce n'est pas pertinent. Je juge de l'association. J'ai compris tes critiques et les discussions.

M. le D^r VANIER.- Je trouve que l'on ne met pas trop en balance. Je ne suis pas pour un SMR insuffisant qui me paraît dur. Mais j'aurais du mal à mettre plus qu'un SMR faible, au regard de la tolérance vis-à-vis de l'effet montré.

Pour le moment, dans l'état actuel, cela a plutôt l'air de montrer que l'on demande à des gens de faire des perfusions toutes les deux semaines pour plus de toxicité, en espérant que cela progressera peut-être un peu moins vite. Je n'ai pas l'impression de rendre un grand service

médical. Ce peut être une option thérapeutique, mais j'aurais du mal à aller au-delà de faible en pesant la balance bénéfice-risque.

M. le P^r DUFOUR.- Sur le concept, il y a une comparaison avec un anti-VEGF et un anti-TKI qui montre que c'est meilleur. C'est une démonstration que cela sert à quelque chose. On peut discuter de l'ampleur de l'effet, mais cela reste significatif. Jusqu'à aujourd'hui, nous avons valorisé ce genre de résultat.

Sur la survie globale, il n'y a pas de différence. Mais surtout dans cette pathologie, où nous avons beaucoup de médicaments, nous ne sommes plus dans la pénurie d'il y a 10 ou 15 ans, il faudrait savoir ce qui a été donné après, comme traitement. Dans cette association, il y a eu peut-être plus de possibilités après.

Ceci dit, je ne dis pas que c'est le traitement qui doit être privilégié. Je trouve sévère de mettre un SMR insuffisant, sous prétexte que cela ne sort pas en survie globale. Sinon, comme le dit Bernard, des dossiers ne vont plus passer du tout.

Sur la qualité de vie, quand on regarde le dossier, à l'exception des crachats hémoptoïques, quand nous regardons les tableaux, il n'y a pas de différence très importante. Il n'y a pas de dégradation de la qualité de vie. Cependant, et c'est pourquoi je ne l'ai pas mis sur un niveau très élevé, en termes de parcours de soin, cela nécessite une hospitalisation de jour tous les 15 jours. Je veux bien dégrader le SMR, mais mettre insuffisant me gêne.

M. LE PRÉSIDENT.- Tout le monde s'est exprimé. Nous allons passer au vote, si vous voulez bien. Je pense qu'il y a un consensus pour dire que SMR important est sans doute excessif. Chacun votera.

Le SMR demandé par le laboratoire est important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 0

SMR modéré : 5 voix

SMR faible : 4 voix

SMR insuffisant : 3 voix

Abstention : 2

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il y a une égalité des voix entre le modéré et le faible et la répartition globale est sur plus de deux motions. Je propose de remettre au vote modéré et faible.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis d'accord, puisque la décision me revient. La dernière fois, nous étions dans le même cas de figure. Nous avons revoté. Je suis démocrate. Nous revotons.

Qui est pour un SMR modéré ? Faible ? Abstention ?

(Il est procédé au vote.)

SMR modéré : 6 voix

SMR faible : 7 voix

Abstention : 2

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est donc un SMR faible.

M. LE PRÉSIDENT.- Souvenez-vous bien ce que vous avez voté. Qui est favorable à un ISP

(Il est procédé au vote.)

Défavorable à l'ISP : 14 voix

Abstention : 1

Pour l'ASMR, le laboratoire demande un ASMR III.

(Il est procédé au vote.)

ASMR III : 0

ASMR IV : 0

ASMR V : 14 voix

Abstention : 1

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous proposons de mettre dans la stratégie thérapeutique que le TAGRISSO doit être privilégié. Les autres options doivent être décidées en fonction du profil de tolérance et du choix des patients, notamment au regard des modalités d'administration. Nous adopterons le 18 mars ou le 1^{er} avril.