



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 juin 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. TAXOTERE – Extension d’indication

M. LE PRÉSIDENT.- Julien reste avec nous et [REDACTED] présente.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Pas de déport sur ce dossier.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous restons sur le cancer de la prostate hormonosensible au stade métastatique. Le TAXOTERE est en association à un traitement anti-androgénique, donc la suppression, avec ou sans prednisone ou prednisolone.

Le dossier s’appuie sur deux principales études qui sont des études académiques. L’étude CHAARTED est comparative versus la suppression androgénique. Le TAXOTERE est associé à la suppression versus la suppression seule. Cette étude a été réalisée par le groupe ECOG-ACRIN, groupe américain académique.

La deuxième étude est l’étude GETUG-AFU 15, comparative selon le même schéma : TAXOTERE + suppression versus suppression androgénique seule. Cette étude a été réalisée par le groupe français Unicancer.

Dans le dossier, en plus des deux études que vient de citer et qui sont des phases III comparatives, on a l’étude STAMPEDE, phase II-III, incluant 11 cohortes de patients. Dans la première phase, dite pilote, elle visait l’évaluation de la tolérance de différents médicaments dont certains sont hors-AMM par rapport à l’indication cancer de la prostate métastatique, notamment le celecoxib, anti-inflammatoire, l’oestradiol transdermique, l’association enzalutamide/abiratéron, dans une population est hétérogène dans le cancer de la prostate, des stades localisés et des stades métastatiques.

La taille de l’échantillon pour cette étude de phase II-III n’était pas définie a priori dans le protocole. Aucun contrôle sur l’inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests qui ont été réalisés, puisqu’il y avait 11 cohortes, n’était prédéfini dans le protocole. Compte tenu de ces nombreuses limites, je vous propose de ne pas la retenir pour l’évaluation, même si elle donne une petite idée si on va sur le sous-groupe concernant l’indication de l’AMM actuelle.

Il reste deux études académiques. Il y en a une que l’on va éliminer rapidement, l’étude GETUG. Le critère principal était la survie globale qui était négative. L’objectif principal n’était pas atteint. Il n’y avait pas de différence entre l’ajout de docétaxel à la suppression versus la suppression seule.

Il reste pour cette AMM uniquement les données de l’étude CHAARTED comparative versus la suppression androgénique.

Même si je ne donne pas les résultats détaillés, cette étude avait un critère qui était solide, la survie globale. Nous avons un suivi de médian de plus de 29 mois lors de la réalisation du critère.

Il y avait également des critères non hiérarchisés comme la médiane de survie sans progression et le délai jusqu'à la résistance à la castration.

Je laisse l'expert, le Docteur Péron, revenir sur les résultats de cette étude.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci [REDACTED].

M. le D^r PÉRON. - Nous sommes dans la même situation du cancer de prostate métastatique hormonosensible. Je ne suis pas aussi sévère avec l'étude STAMPEDE, très originale dans son design, étude académique, primée de nombreuses fois dans différents congrès de statistiques et méthodologie pour être une étude pragmatique capable de répondre à beaucoup de questions. Si vous me le permettez, j'en parlerai quand même.

En plus, toutes les indications que vous avez déjà discutées, que nous allons discuter maintenant et dans le futur, sont quasiment toujours aidé par l'apport de cette étude STAMPEDE qui évalue et inclut de nouveaux bras de traitement en permanence, toujours comparés au meilleur contrôle du moment. C'est un bras contrôle qui évolue au cours du temps. Elle fait quelque chose de plus instable, mais je ne pense pas que l'on puisse complètement la balayer. Elle est vraiment reconnue par la communauté, notamment méthodologique et statistique.

En gros, nous avons trois études, une grosse étude classique, CHAARTED, l'étude américaine, une étude originale, mais informative avec beaucoup beaucoup de patients, l'étude anglaise STAMPEDE, et l'étude française plus modeste.

Ces trois études ont des différences, mais elles apportent une vision globale relativement cohérente de l'effet du docétaxel. C'est très simple dans ces cas.

Les principales différences sont au niveau des critères d'inclusion. STAMPEDE recrutait des patients de façon beaucoup plus large. Ce ne sont pas que des patients métastatiques, mais il y avait aussi des patients au stade localement avancé. L'étude CHAARTED et 15 incluait des populations très proches, patients métastatiques débutant une suppression androgénique.

Sur les schémas expérimentaux, STAMPEDE et CHAARTED, c'est la même chose : six cycles de docétaxel tous les 21 jours à 75 mg/m². Dans l'étude 15, c'est neuf cycles de chimiothérapie.

Le plan d'analyse était relativement basique pour CHAARTED et l'étude 15. Pour STAMPEDE, l'étude compliquée, était prévue l'analyse en sous-groupe dans le sous-groupe métastatique, qui nous intéresse, qui était un critère de stratification de la randomisation. Au niveau des tailles d'échantillon, il y a deux grosses études STAMPEDE et CHAARTED, incluant, même si nous ne nous intéressons qu'aux patients métastatiques, plus de 1000 patients pour STAMPEDE, quasiment 800 pour CHAARTED et 395 pour l'étude 15.

Les trois études avaient la survie en critère de jugement principal. Cela aide à avoir une vision globale.

Dans STAMPEDE et dans CHAARTED, nous avons le même effet sur la survie globale. Nous pouvons estimer par un hazard ratio à 0,76, donc bien, mais il faut faire attention au hazard ratio. Dans les deux études, l'effet n'était pas constant au cours du temps. Les courbes de survie s'écartaient précocement, puis se rapprochaient. L'effet du traitement était non proportionnel. Plus nous avançons dans le suivi, plus l'estimation du hazard ratio diminue. Pour les analyses principales, l'effet était positif.

À noter que dans CHAARTED, il y avait initialement l'impression que cela marchait chez tous les patients. Dans l'analyse à long terme, qui n'est pas l'analyse principale, il y avait l'impression qu'il y avait uniquement les patients à hauts volumes tumoraux qui avaient une efficacité sur la survie globale du docétaxel. C'est là-dessus que la communauté avait limité les indications aux patients à hauts volumes tumoraux.

GETUG 15 est négative au moment de son analyse principale après un suivi médian de 50 mois. Les courbes ont l'air de se séparer tardivement sans que ce soit statistiquement significatif. On peut expliquer cela par deux raisons principales. La première est qu'il y avait plus de chimiothérapies prévues, ce qui a pu être plus compliqué pour les patients. Surtout, c'est une étude de plus petite taille, ce qui expliquerait la discordance.

Sur les critères secondaires comme la survie sans progression (radiologique, biologique, survie sans événement osseux), nous avons clairement l'impression d'avoir un bénéfice du docétaxel. Au niveau de la tolérance, comme les études sont académiques, la façon dont les événements indésirables ont été recueillis n'est pas homogène. Il y a des discordances si on essaie de mettre les chiffres les uns à côté des autres. Globalement, nous connaissons bien la toxicité du docétaxel, qui est importante, avec un risque de décès toxique notamment du fait des neutropénies fébriles et covites au docétaxel surtout si cela était proposé à une population âgée avec comorbidités.

Au total, la démonstration du bénéfice me semble robuste : il y a deux gros essais cohérents montrant un effet sur la survie globale. L'étude française est négative sur la survie globale, mais est d'effectif beaucoup plus limité, et est positive sur la survie sans progression radiologique ou biologique. Le traitement est toxique, très toxique, donc doit être très limité dans ses indications aux patients en bon état général.

Au niveau de ma proposition, on a parlé de l'abiratérone et de l'apalutamide. Il me semblerait logique de proposer un SMR important et une ASMR diminuée d'un cran du fait de la non-proportionnalité d'effet sur la survie globale qui semble assez clair dans deux études. Il n'y a pas forcément de différence sur la proportion de patients vivants à très long terme. Ce n'est pas incohérent avec le mécanisme d'action et la durée de traitement. Si nous faisons une comparaison maladroite indirecte entre un traitement d'hormonothérapie de seconde génération donné au patient jusqu'à l'échec, c'est-à-dire jusqu'à la progression ou la toxicité rédhitoire donc sur le long terme, avec le traitement de six cycles de chimiothérapie et on arrête, il n'est pas impossible d'imaginer, dans ces situations non curatives de maladie métastatique, que l'effet ne se maintienne pas au très long terme.

Sur l'argument de la toxicité et l'argument de l'absence de bénéfice sur la survie globale à long terme, il est logique de diminuer d'un cran l'ASMR, donc une ASMR IV, et pas d'ISP dans le contexte.

M. LE PRÉSIDENT.- Une association de patients s'est prononcée.

M. Le P^r THIERRY.- Il s'agit d'une association non agréée, l'Association nationale des malades du cancer de la prostate, qui a 2000 adhérents, qui a envoyé un questionnaire et qui a eu 97 réponses sur l'impact de la maladie (je passe) et sur des gens sous TAXOTERE. Cela décrit juste les avantages et inconvénients avec les effets secondaires notamment. Mais il n'y a pas de synthèse ni de revendication. Dont acte.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

Julien quand tu disais (je comprends le fait que tu décroches un peu par rapport au dossier précédent) : « Attention aux patients, les incertitudes. » Tu te bases sur quoi ? C'est théorique. Dans les essais, nous n'avons pas...

M. le D^r PÉRON.- Sur quoi porte la question ?

M. LE PRÉSIDENT.- Les patients vivants à très long terme. Dans l'essai STAMPEDE, il y a eu un test de proportionnalité du hazard ratio fait, montrant qu'il n'est pas proportionnel. Du coup, nous voyons que les courbes de survie s'écartent dans un premier temps et se rejoignent au cours du temps. Après, ce n'est pas un test réalisé avec contrôle du risque alpha. C'est une exploration de l'observation des courbes de survie. Mais comme c'est cohérent dans deux gros essais avec la même impression, je trouve que cela mérite d'être pris en compte. Ce n'est pas une réponse binaire d'un essai.

M. le P^r DAUBERT.- Nous voyons tour à tour deux produits dans la même indication, chez théoriquement les mêmes patients, et bien sûr, nous allons les comparer en termes d'efficacité et de tolérance. Mais est-ce que les populations sont comparables ? Si je regarde les caractéristiques démographiques de TITAN, ce sont des patients plutôt âgés (l'âge habituel de ce type de pathologie, 69 ans) avec une mortalité à 23 mois, puisque c'est le terme du suivi, qui est importante mais qui n'est pas considérable, 22 % dans le groupe contrôle.

Si nous regardons en miroir ce qui se passe dans le docétaxel dans l'essai CHARTED, c'est les patients plus jeunes, 63 ans d'âge moyen, ce qui est très important pour cette pathologie, avec une mortalité dans le groupe contrôle en gros, à partir des courbes, de 30 % à 24 mois pour le même suivi. Comment expliquer des différences aussi importantes pour la même pathologie ?

M. le D^r PÉRON.- Au moment d'inclure un patient dans un essai clinique, si nous nous remettons à l'époque des essais qui ont évalué le docétaxel, je pense que l'enthousiasme était moins important. Les gens paraient moins, ne s'attendaient pas à un bénéfice aussi important en survie globale.

Deuxièmement, les oncologues connaissaient la toxicité du docétaxel pour le prescrire dans d'autres indications et étaient naturellement réticents à inclure les patients les plus âgés, mais aussi probablement réticents, au moins en partie, à inclure les patients au meilleur pronostic spontané. C'est un médicament lourd et toxique qui s'ajoute à un traitement déjà efficace de façon prolongée chez certains patients, qui est la castration.

Naturellement, le fait que ce soit d'un côté un essai d'hormonothérapie et de l'autre un essai de chimiothérapie, fait qu'à critères d'inclusion égaux, nous ne pouvons pas nous attendre aux mêmes populations d'inclusion et donc aux mêmes patients.

M. le D^r KOUZAN.- Je m'interroge sur l'importance et la pertinence du bénéfice. Quand nous regardons la courbe de survie globale des trois essais, même celui qui est « non significatif », nous voyons la même chose. Il y a un écartement des courbes vers la deuxième année. Il y a un petit écartement, et puis après, cela se rejoint au long terme. Eu égard à, justement, la lourdeur et la toxicité du TAXOTERE, je me demande si cela vaut vraiment la chandelle de subir les effets secondaires.

Pendant combien de temps les gens supportent le TAXOTERE sur les sept à huit ans d'évolution ? Et y a-t-il eu du cross-over entre les bras dans ces différents essais ?

M. le D^r PÉRON.- Le cross-over, oui, systématique. Certes, il y a toujours les patients qui malheureusement ne sont plus éligibles du tout à une chimiothérapie quand ils progressent, mais le TAXOTERE était le traitement de référence de la maladie résistante à la castration. Sauf les quelques patients qui n'ont pas pu le recevoir pour des raisons d'altération de l'état général ou de comorbidités, ils ont eu un cross-over majeur.

Sur la pertinence, nous sommes en situation de toute façon de cancer au stade palliatif (maladie métastatique). Éviter les décès précoces, nous avons envie de dire que cela vaut moins que les vraies prolongations extrêmement longues de la survie. Néanmoins, le fait de décaler le moment du décès, même si on ne l'annule pas, peut être considéré comme pertinent même si évidemment (et je suis d'accord) le fait que les courbes se rejoignent est un élément négatif dans l'évaluation du docétaxel par rapport à une situation inverse.

M. le P^r GUILLON.- Je suis ennuyé par ce dossier. Je n'ai pas analysé l'étude STAMPEDE. Je ne suis pas retourné dessus.

Sur l'étude négative, ce n'est pas un problème de taille d'échantillon, mais les résultats dans le groupe contrôle étaient nettement supérieurs à ce qui était attendu. Ils étaient partis 50 % avec le placebo versus 65 % à trois ans avec la chimiothérapie. Dans leur groupe, ils ont 62 % dans le groupe placebo, ce qui est un résultat tout à fait excellent par rapport à ce qu'ils attendaient. C'est la faiblesse de l'étude.

Il est ennuyeux d'avoir une étude assez bien construite complètement négative et une positive, ce qui retire l'intérêt du produit.

Comme tu l'as bien souligné Julien, l'hormonothérapie, on la poursuit jusqu'à progression ou intolérance inacceptable. Il n'y a pas de limite de durée dans l'utilisation donc vraisemblablement un effet qui se maintient. Le docétaxel, c'est six ou neuf cures maximum dans les protocoles, et derrière, on ne peut plus y aller parce que les patients ne le supportent plus.

Le produit vient dans l'arsenal thérapeutique bien après le traitement vu précédemment ou l'abiratéron.

Je serai sans doute moins généreux même dans le niveau de SMR. S'ajoute une toxicité qui n'est pas négligeable chez les patients, qui ne sont plus tout jeunes, avec un cancer de la prostate métastatique.

Nous avons des incertitudes sur ce dossier, avec une belle étude positive et une étude correcte, mais négative à cause de trop d'effets dans le bras placebo. Mais c'est le problème des essais thérapeutiques.

M. LE PRÉSIDENT. - Une remarque, Julien ?

M. le D^r PÉRON. - Non... Enfin, si, je peux faire une remarque, mais je ne suis pas en désaccord. Pourquoi je propose de valoriser ? Si nous l'avions évalué en temps et en heure, puisque c'est depuis 2015 que l'on fait du docétaxel dans cette situation, bien avant d'évaluer l'abiratéron, l'apalutamide ou l'emzalutamide, nous aurions quand même valorisé puisqu'il n'y avait pas de challenger.

Sur la façon dont c'est supporté, je peux témoigner de la pratique avant que les hormonothérapies de deuxième génération arrivent, puisque maintenant il y a beaucoup moins d'indications.

Comme c'était chez les patients sélectionnés, c'étaient six cures, et au final, cela se passait globalement bien parce que les patients étaient sélectionnés. Nous avons très peu d'arrêts de traitement en cours avant les six cures. Néanmoins, cela restait six fois trois semaines, quatre mois, de traitement par chimiothérapie avec tout ce que l'on peut imaginer comme altération du parcours de vie des patients.

Il est sûr que c'est moins favorable que le dossier précédent, mais j'essaie de faire abstraction du dossier précédent pour l'évaluer. Cela reste un bénéfice en survie globale.

J'insiste pour insérer STAMPEDE dans le raisonnement qui, du fait de la complexité de son design, a tendance à être écarté alors que c'est un essai dont les méthodologistes sont en général enthousiastes.

M. le P^r DUFOUR. - Je suis de l'avis de Julien. Je pense que nous avons besoin de ce produit. Les patients traités par hormonothérapie répondent bien avec une très bonne tolérance, mais on ne les guérit pas. À la fin de l'hormonothérapie, ils sont toujours en bon état général et demandeurs d'autres traitements.

Le TAXOTERE apporte quelque chose dans cette situation. Il y a une toxicité hématologique. Des fois, nous le donnons de façon hebdomadaire où c'est un peu mieux supporté. Mais nous avons une toxicité cumulative, en particulier sur le plan hématologique. Nous sommes chez des patients âgés avec souvent des problèmes au niveau médullaire, des aspects de myélodysplasie qui peuvent compliquer les choses. Mais il faut mettre le produit en dessous des deux autres, comme proposé par Julien. Cela me paraît tout à fait raisonnable.

M. LE PRÉSIDENT. - Dans la stratégie, tout à l'heure, nous avons parlé de la tumeur volumineuse. Y a-t-il lieu dans la stratégie de dire que ce traitement en cas de tumeur volumineuse pourrait être préconisé en priorité ou pas ?

M. le D^r PÉRON. - En priorité, non. Il n'y a aucune situation actuellement où il y a un argument pour dire que le meilleur traitement est le docétaxel. Le fait était plutôt de dire qu'il ne devrait pas être utilisé dans les tumeurs de bas volume, puisque dans l'étude CHARTED, il n'y a pas de bénéfice, dans le STAMPEDE, ce n'était pas prévu au protocole et dans le GETUG, c'est globalement négatif. C'est plutôt chez les bas volumes qu'il ne faut pas l'utiliser, et chez les hauts volumes, plutôt pas non plus.

M. LE PRÉSIDENT. - Nous passons au vote. Un ISP est demandé. C'est comme le cas précédent. Il n'y a pas de raison. Nous votons ISP, SMR, ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pas d'ISP : 19 voix

SMR important : 16 voix

SMR modéré : 3 voix

ASMR IV : 13 voix

ASMR V : 6 voix

M. LE PRÉSIDENT. - Merci beaucoup.

M^{me} GRANDE, pour la HAS. - C'est un IV par rapport à ADT comparateur de l'étude. Proposer une adoption sur table. Évidemment, nous considérons que la maladie est grave, qu'il n'y a pas d'ISP. On rappellera qu'il y a un impact potentiel sur le parcours de vie et de soin du patient comme l'a appelé M. Péron au regard des six cures à l'hôpital.

Sur le libellé d'ASMR, si nous le draftons, ça pourrait être : compte tenu de la supériorité de l'association TAXOTERE + ADT versus ADT seul, notamment en termes de survie globale, critère de jugement principal, dans une étude, mais sans confirmation de ce bénéfice dans une deuxième, ce qui introduit une incertitude quant au bénéfice réel, de l'absence de donnée de

qualité de vie et du profil de tolérance cumulatif, notamment sur le plan hématologique, vous considérez que c'est une ASMR IV par rapport à ADT.

Pour la stratégie, on pourrait faire comme le dossier précédent : expliquer qu'on n'a pas aujourd'hui d'argument pour hiérarchiser ZYTIGA, ERLEADA et TAXOTERE. Dans ce contexte et dans l'attente des études, le choix doit se faire sur la base du profil de tolérance et d'efficacité de ces trois médicaments et de la préférence des patients puisque la voie d'administration est différente.

██████████, pour la HAS.- J'ai deux remarques. La première concerne la population cible puisque la firme n'arrivait pas à dire le pourcentage de patients qui vont bénéficier d'une chimiothérapie par rapport aux autres. C'était le débat mené depuis tout à l'heure : le choix entre l'hormonothérapie seconde génération et la chimiothérapie. Julien avait fait un sondage auprès des prescripteurs. Nous sommes autour de près de 20 % ?

M. le D^r PÉRON.- C'est plutôt moins de 15 %, mais avec une incertitude. Certains s'attendaient à ne presque plus en faire du tout.

██████████, pour la HAS.- Pour la Commission, si nous disons maximum 15 %, ce serait recevable ?

M. le D^r PÉRON.- Oui, je pense. La population cible est large, mais la réalité de la prescription sera bien inférieure.

██████████, pour la HAS.- Nous avons déjà défini la population cible : celle des patients métastatiques en première ligne est aux environs de 15 000 patients par an. Parmi ces 15 000 patients, il y a autour de maximum 15 % éligibles à une chimiothérapie par TAXOTERE.

M. le D^r PÉRON.- Cela me paraît très correct.

██████████, pour la HAS.- Je reviens sur l'étude STAMPEDE décrite dans le document préparatoire avec les limites méthodologiques. Il m'est difficile d'aller plus loin. Il y avait 11 cohortes, aucun contrôle du risque alpha. J'aurais du mal à prendre les données à partir de ces données préliminaires que nous-mêmes habituellement critiquons.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- L'étude STAMPEDE est mentionnée dans le projet d'avis. Nous rapportons la méthodologie, mais pas ses résultats principaux. Est-ce que cela vous convient de le laisser comme cela ?

M. le D^r PÉRON.- En pratique, je trouve cela un peu dommage, mais dans le cas précis, cela ne change pas grand-chose, du coup, mais bon. Pour ce dossier, cela ne change pas grand-chose.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous le faisons d'habitude. Quand nous avons plusieurs études, nous détaillons en général les plus hauts niveaux de preuve. C'est pourquoi nous estimons que celle-

ci, par rapport aux deux autres, apportait une information intéressante (c'est pourquoi elle est mentionnée), mais ne méritait pas un détail aussi abouti que les deux autres.

M. le D^r PÉRON.- Comme elle va dans le sens de CHARTED, elle n'apporte pas grand-chose hormis aller dans son sens.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pourrions mettre dans résumé/discussion que l'étude STAMPEDE a des résultats assez similaires à l'étude détaillée avec résultat positif.

M. le D^r PÉRON.- Imaginez que ce soit l'inverse et que STAMPEDE soit négative, nous aurions eu plus de mal dans la communauté. Cela aurait fait deux études négatives et une positive. Je ne suis pas sûr que docétaxel serait passé pareil.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est pourquoi elle est mentionnée. Nous n'avons pas fait l'impasse sur cette étude. Elle fait partie du contexte indéniablement.

[REDACTED], pour la HAS.- Dans l'historique, nous avons d'autres médicaments évalués qui avaient des phases III négatives, une positive et une négative. IRESSA dans le cancer du poumon EGFR avait une phase II très prometteuse. Il a fait une phase III négative en 2005. La deuxième phase III positive, qui a donné l'AMM, date de 2008.

M. le D^r KOUZAN.- Ce n'était pas la même cible : initialement, c'était patient tout-venant et puis patient EGFR. Ce n'est pas du tout comparable.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous citons l'étude sans détailler. L'argument de Julien est retenu et nous respectons l'ordre de priorité de d'habitude.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je reviens sur un point : la population cible. C'est la distinction entre population cible et population rejointe. La population cible, c'est tous les patients qui potentiellement pourraient avoir ce traitement, et la population rejointe, ce sont les patients qui auront réellement le traitement. Le pourcentage permet d'avoir une idée de la population rejointe. On sait que dans la vraie vie, il y aura peu de patients.

Pour être sur une demande de calcul de population cible, ce que demande le CEPS, on pourra expliquer que la population sera au maximum du chiffre calculé comme s'il n'y avait pas dans le paysage ZINCIGA et ERLEADA. Par ailleurs, le profil d'efficacité et de tolérance ce médicament fait que la Commission a conscience qu'il sera moins appliqué sur cette population cible.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est toujours ce que nous disons. On parle toujours de population cible et de population rejointe.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Claire est meilleure que moi sur ce sujet. En général, nous faisons une population cible. Nous essayons de faire une population rejointe dans les maladies extrêmement stabilisées en réévaluation pour aider au mieux le CEPS.

M. LE PRÉSIDENT.- C'était ta dernière question.

██████████, pour la HAS.- Je reviens sur la population cible. Il faudra limiter. Nous avons dit que dans l'essai, c'étaient des patients hyper sélectionnés avec une moyenne d'âge de 63 ans dans l'essai du TAXOTERE. En réalité, l'indication d'AMM ne limite pas comme cela. Nous prendrons des précautions en disant que, pour le profil des patients lié à l'âge ou morbidité, nous aurons un pourcentage à définir de ceux éligibles au TAXOTERE.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui. OK.

D'autres remarques ou question ? Non.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons l'adopter sur table en demandant si les gens sont contre ?

(Réponse négative)

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons considérer qu'il y a unanimité.

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