



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 30 juin 2021

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. PEMAZYRE – Examen – Inscription (CT)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Tous les membres peuvent participer au débat et au vote.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'est une demande d'inscription de PEMAZYRE, qui est à base de pémigatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase. C'est une demande d'inscription sur les deux listes, puisque c'est une voie orale, qui s'administre en gélules à raison de 600 milligrammes par jour, dans l'indication du traitement en monothérapie des adultes atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec fusion ou réarrangement du récepteur 2 du facteur de croissance des fibroblastes, le FGFR2, des patients en récidive ou réfractaires après au moins 1 ligne de traitement systémique. On se place donc en deuxième ligne et plus.

Le pémigatinib est un inhibiteur de kinases de FGFR1, 2 et 3. Les fusions et réarrangements des FGFR2 sont des facteurs oncogéniques qui constituent l'altération du FGFR la plus fréquente, survenant dans 10 % à 16 % des cas des cholangiocarcinomes intrahépatiques.

Ce produit a obtenu une AMM le 26 mars 2021. C'est une AMM conditionnelle. Dans le cadre de cette AMM conditionnelle, le laboratoire s'est engagé à fournir les résultats de l'étude FIGHT-302, une étude de phase 3 comparative qui compare le pémigatinib à l'association d'une chimiothérapie à base de gemcitabine et cisplatine. Les résultats de cette étude sont attendus en 2026.

L'AMM conditionnelle attribuée à PEMAZYRE s'appuie sur les données d'une cohorte parmi trois, qui sont dans une étude de phase 2 non comparative, qui s'appelle la FIGHT-202. Cette étude a inclus un total de 145 patients qui ont été assignés à l'une des 3 cohortes selon le statut tumoral vis-à-vis du FGFR, défini par un laboratoire centralisé d'analyse génomique. On a donc 3 cohortes. La cohorte A, composée de 107 patients avec réarrangement ou fusion du FGFR2, est celle qui nous intéresse pour le libellé d'AMM. Il y a 2 autres cohortes qui ne sont pas dans ce libellé d'AMM. La cohorte B, avec 20 patients, s'intéresse à une autre altération du FGFR. Il y a eu 18 patients dans une cohorte C, qui ont des tumeurs négatives pour les altérations du FGFR.

Le critère principal de cette étude de phase 2 est le taux de réponse objective.

Je laisserai nos deux experts, Patrick Dufour et Hugues Blondon, détailler les résultats de cette étude de phase 2. Par ailleurs, nous disposons de données de comparaison indirecte proposées dans le dossier, qui ont été analysées par Sylvie Chevret, qui aura la main par la suite. Pour ce dossier, la firme sollicite un SMR important et une ASMR IV, avec absence d'ISP.

Voilà pour le résumé.

Pierre Cochat, le Président.- Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je vais vous parler un peu des cancers des voies biliaires pour vous resituer le contexte de l'étude. Les cancers des voies biliaires sont des cancers rares. Ce sont des cancers aussi très hétérogènes, puisque sous cette appellation, on mélange les

cancers des voies biliaires intrahépatiques, les cholangiocarcinomes, les cholangiocarcinomes de la voie biliaire principale, qui posent des problèmes spécifiques notamment à cause des sténoses et des cholestases qu'ils entraînent, et enfin les cancers de la vésicule biliaire.

Tous ces cancers ont à la fois des présentations et des pronostics très différents, en sachant par exemple que le cancer de la vésicule biliaire a un pronostic beaucoup plus défavorable que les autres, et qu'ils sont souvent mélangés dans les études avec des proportions différentes, ce qui ne rend pas forcément facile l'analyse des résultats.

Comme pour la plupart des cancers, le traitement curatif est un traitement chirurgical, qui est très rarement applicable. Les traitements sont donc, pour la plupart des patients, malheureusement, des traitements palliatifs. Le premier d'entre eux est la chimiothérapie, avec actuellement, et depuis quelques années, un traitement de chimiothérapie en première ligne qui est bien stabilisé et qui repose sur l'association de gemcitabine et d'un sel de platine, plutôt le cisplatine, mais l'oxaliplatine peut être utilisé.

En deuxième ligne, le traitement est un peu moins stabilisé. Il a été longuement controversé, s'agissant notamment du bénéfice de la chimiothérapie, avec des taux de réponse qui sont très faibles, inférieurs à 10 %. Actuellement, ce qui est recommandé et ce qui se fait le plus chez les patients qui peuvent le tolérer, c'est l'association de 5FU et d'oxaliplatine. D'autres traitements mal évalués peuvent aussi s'envisager, la radiothérapie, la chimioembolisation, la radiofréquence, dont le bénéfice n'est pas comparé aux autres modalités de traitement. Pour ces traitements, les prises en charge palliatives, par exemple le stenting des voies biliaires en cas d'obstacle, sont aussi des éléments très importants de la prise en charge.

Le pronostic est réputé être défavorable. En effet, dans les études, le pronostic est la plupart du temps inférieur à 1 an pour des patients en situation évoluée ou métastatique. Je voudrais tout de même insister sur le fait que le pronostic est très variable d'un patient à un autre et que l'on peut observer, compris sans traitement, des stabilisations prolongées de ces tumeurs, avec des tumeurs non progressives pendant parfois plusieurs mois et plusieurs années. Le pronostic est donc difficile à évaluer et c'est important pour l'évaluation de l'étude dont nous allons parler.

Dans ces tumeurs des voies biliaires, dans environ 10 % des cas, et quasiment exclusivement dans la forme particulière des cholangiocarcinomes intrahépatiques, qui sont sans doute des tumeurs qui ont un peu un meilleur pronostic que les autres, on peut observer une altération génétique particulière qui est la fusion du facteur de croissance des fibroblastes de type 2, qui nous intéresse aujourd'hui parce que cette altération peut être ciblée par un inhibiteur des tyrosine kinase, le pémigatinib.

Quelques études suggèrent, là encore avec des réserves, que cette altération particulière pourrait elle aussi être un facteur de meilleur pronostic de ces tumeurs. L'étude qui a évalué le PEMAZYRE, dont a commencé à parler notre chef de projet, est une étude de phase 2 qui a été publiée dans le Lancet Oncology il y a 1 an. Elle a été bien détaillée dans le document préparatoire, donc je vais juste vous la résumer très brièvement.

Elle comprend 3 cohortes. C'est une étude de phase 2 non comparative, chez des patients en deuxième ligne ou plus d'un cholangiocarcinome. Elle a testé 3 cohortes :

- une première cohorte d'environ une centaine de patients, qui concerne les patients qui ont cette altération génétique particulière, une fusion ou réarrangement du FGFR2 ;
- une cohorte de 20 patients qui ont d'autres altérations du FGFR2 ;
- 18 patients qui n'ont pas d'altération, et qui ont donc des cholangiocarcinomes sans altération du FGFR.

Le critère de jugement principal a été le taux de réponse objective. Ont été aussi regardés le taux de contrôle de la maladie, la survie globale, la tolérance, etc. Cette étude apporte la preuve du concept que ce médicament, cet inhibiteur de tyrosine kinase, a un effet antitumoral qui est médié par le mécanisme supposé, puisqu'il y a un taux de réponse chez les patients qui ont cette altération génétique, mais il n'y a pas de réponse du tout dans les deux autres cohortes qui n'ont pas cette altération. Nous avons donc une preuve du concept.

Cette preuve du concept se transpose-t-elle en bénéfice clinique que l'on puisse mesurer ? Là, c'est déjà beaucoup plus difficile à dire sur les données de cette étude de phase 2 qui n'est pas comparative, alors qu'il y a un comparateur, le FOLFOX, en tout cas pour les patients en deuxième ligne. On peut dire que les taux de réponse objective ont été intéressants, prometteurs, avec environ 35 % de réponses objectives. Je vous rappelle qu'habituellement, dans les études de phase 2, les multiples études qui ont été faites avec diverses chimiothérapies en deuxième ligne, on observe en règle plutôt 10 % ou moins de réponses objectives. Il y a donc 35 % de réponses objectives, 2,8 % de réponses complètes et une borne inférieure de l'intervalle de confiance supérieure à 15 %, ce qui avait été le critère prédéfini pour déclarer l'étude positive.

Il y a des données de survie médiane qui ne sont pas atteintes, mais avec 67 % de survie à 12 mois sur un suivi de 15 mois, et avec une PFS médiane estimée autour de 7 mois. Ce sont des données intéressantes, peut-être même encourageantes, mais encore une fois non comparatives.

La problématique du traitement, ce sont essentiellement les effets secondaires. Il y a beaucoup d'événements indésirables qui sont susceptibles d'altérer la qualité de vie, l'alopécie, les diarrhées, la fatigue, la dysgueusie, qui sont quand même observés chez pratiquement la moitié des patients traités, ce qui est beaucoup, mais surtout il y a 2 effets secondaires inhabituels avec les inhibiteurs de tyrosine kinase que nous utilisons habituellement, et inhabituels également avec les différents traitements que nous sommes amenés à donner dans cette maladie. Ce sont les troubles du métabolisme du phosphore. Il y a 58 % d'hyperphosphorémies, 21 % d'hypophosphorémies et environ 12 % d'hypophosphorémies de grade 3, donc qui nécessitent une prise en charge particulière.

L'autre effet secondaire d'intérêt, ce sont les décollements de la rétine, qui sont observés chez environ 4 % des patients. Là encore, c'est un effet secondaire dont je ne sais pas si le mécanisme est expliqué, mais qui est interpelant puisque le risque d'induire une cécité chez des patients qui ont un traitement de soins palliatifs et une espérance de vie réduite est vraiment très problématique.

Comme l'a rappelé le chef de projet, il y a une étude de phase 3 en cours mais en première ligne, dont nous n'aurons pas les résultats avant 2026. En conclusion, nous avons des données préliminaires qui semblent montrer des résultats relativement intéressants pour ce traitement, pour lequel on ne dispose pas de comparaison, et notamment pas de comparaison avec le traitement de référence, qui pour la deuxième ligne est la chimiothérapie par FOLFOX, avec des effets secondaires qui interpellent et qui nécessitent une attention. Voilà principalement ce que j'avais à dire.

Pour ce qui est des recommandations, on peut avoir deux attitudes. La première est de considérer que ce sont des éléments préliminaires, une phase 2 non comparative alors que la comparaison était possible, qu'il y a ce warning sur des effets indésirables, et qu'il faut attendre des résultats supplémentaires, notamment ceux de la phase 3, et proposer un SMR insuffisant. L'autre point de vue, c'est que l'on a un besoin clairement non couvert, au moins chez les patients en deuxième ligne qui pour une raison ou une autre ne peuvent pas bénéficier du FOLFOX, ou les patients pour les lignes ultérieures, et que ce traitement pourrait être proposé chez ces patients avec dans ce cas un SMR qui serait faible ou modéré, et à mon avis une ASMR V.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien, merci. Je vais donner la parole à Patrick avant Sylvie pour regrouper les cliniciens.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Mon rapport n'est guère différent de ce que vient de dire Hugues. Le seul élément que je puisse apporter, c'est qu'il s'agit d'une étude non comparative, ce qui pose un gros problème. On est en deuxième ligne, et dans le plan de développement du laboratoire il y a une phase 3 qui est prévue en deuxième ligne mais par rapport à une chimiothérapie qui est le standard, dont gemcitabine et cisplatine. Nous n'aurons donc pas de données plus avancées de ce produit en deuxième ligne par rapport au FOLFOX.

Il y a des traitements alternatifs en développement, avec le pembrolizumab pour ceux qui ont des instabilités, mais cela représente peu de patients. Je ne vais pas redévelopper ce qu'a très bien dit Hugues à l'instant. Ma proposition rejoint la sienne. C'est-à-dire qu'il y a quand même des patients pour lesquels on ne peut pas proposer du FOLFOX en deuxième ligne, soit pour des problèmes de toxicité préalable liée au sel de platine qu'ils ont eu en première ligne, c'est-à-dire des neurotoxicités trop importantes, soit pour une intolérance, soit une contre-indication au 5FU. Dans ce cas, je pense qu'il y a une place pour ce produit avec un SMR modéré voire faible, et une ASMR V.

Dans les autres cas de figure, compte tenu des problèmes de toxicité et du fait que la différence par rapport au FOLFOX n'est pas clairement démontrée, et c'est le moins que l'on puisse dire, j'étais plutôt en faveur d'un SMR insuffisant, comme Hugues.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'ai regardé surtout la comparaison indirecte, puisque maintenant c'est un peu la mode, manifestement. Quand il n'y a pas d'essai randomisé, on va chercher une comparaison indirecte. Ce qui m'a semblé limité, dans le niveau de preuve, c'est que les critères d'inclusion ne sont pas les mêmes. Notamment, il n'y a que 72 % de cholangiocarcinomes dans la base comparative qu'ils sont allés chercher, dont la moitié de

vésicules biliaires, après ce qui a été dit sur leur pronostic différent. Ils sont tous ECOG 0 ou 1, donc ils étaient différents.

Le suivi ne s'est pas fait de la même façon, puisqu'ils ont été regardés beaucoup plus fréquemment. Quand on regarde des gens plus tôt, j'imagine que l'on voit les progressions plus facilement. Enfin, les tumeurs intrahépatiques ne représentaient que moins de la moitié des inclus dans la base comparative par rapport à l'essai FIGHT-202. Ils ont ajusté sur l'âge, le sexe, l'ECOG et l'albuminémie supérieure ou égale à 35. Ils n'ont pas ajusté sur la localisation du cholangiocarcinome, donc cela m'a un peu étonnée.

Ils aboutissent à des échantillons pondérés de faible taille, qui en plus aboutissent à des estimations très imprécises. En bref, je ne suis pas convaincue par le niveau de preuve apporté par cette comparaison indirecte, pour des raisons à la fois d'hétérogénéité des populations et de taille d'échantillons.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je reprends la parole parce que je m'aperçois que j'ai oublié de dire une chose. Pour ajouter quelque chose à ce que vient de dire Sylvie, surtout, dans cette population comparative, nous n'avons pas eu de recherche du réarrangement ou de la fusion FGFR2. C'est un point essentiel.

Pour revenir sur le fait que ce traitement s'accompagne forcément d'un test compagnon, qui est la recherche de cette fusion ou de ce réarrangement du gène FGFR2, après avoir pris des renseignements, c'est quelque chose qui ne se fait pas de routine en anatomopathologie actuellement, et qui en tout cas ne se fait pas de façon systématique sur les biopsies des cholangiocarcinomes, mais qui peut se faire. Je ne sais pas avec quel financement, mais cela peut se faire de façon relativement facile au niveau des plateformes.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord, Françoise a un commentaire.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Merci Sylvie d'avoir signalé que dans la comparaison indirecte on mélangeait les cholangiocarcinomes intrahépatiques et extrahépatiques, qui ont été un peu mélangés aussi dans l'étude alors que ce sont des tumeurs totalement différentes, en termes de traitement et de pronostic. Je pense que tout cela mérite encore d'être amplement clarifié dans une étude à venir.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Bernard ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Il y a deux choses. La première concerne les troubles ophtalmologiques. Nous avons vu cela avec des anti-NRAS, avec pimasetib, où nous avons des décollements ou des œdèmes séreux rétro-rétiens, qui généralement étaient strictement régressifs et pour lesquels on pouvait reprendre le traitement après. Je voulais savoir si c'était un peu la même chose que vous observiez avec ces anti-FGFR2.

Après, mon commentaire porte sur le fait que nous sommes très clairement sur une pathologie extrêmement sévère, avec de grosses limitations au traitement conventionnel de chimiothérapie à cause des hépatotoxicités qui viennent se cumuler aux problèmes hépatiques déjà inhérents aux patients. Je me demande donc si nous ne sommes pas quasiment dans le compassionnel. Ne faut-il pas quand même réserver une toute petite place

en toute dernière ligne chez des patients qui ne seraient plus du tout éligibles à aucune forme de chimiothérapie. C'est une question que je pose, avec bien entendu dans ce cas un SMR faible et une ASMR V. C'est vrai que je pense qu'il y a quelques patients qui peuvent en bénéficier. Il y a quand même 2 ou 3 réponses complètes. Ce n'est quand même pas banal dans ce type de pathologie. Si nous le prenons, ce serait vraiment en toute dernière ligne.

J'ai toujours ma question sur la rétine.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je fais un petit commentaire, Bernard. Les cholangiocarcinomes intrahépatiques, cela ne survient pas forcément sur cirrhose, contrairement aux carcinomes hépatocellulaires. La toxicité hépatique du médicament pose donc moins de problèmes que dans le traitement d'un carcinome hépatocellulaire.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Oui, bien sûr, je te fais confiance, Françoise, mais je pense quand même qu'il y a les cumuls de risques. C'est quand même moins important que dans le carcinome hépatocellulaire.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Non, je pense que c'est comme d'habitude.

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'ajoute aussi que l'évaluation de la réponse morphologique n'est pas simple dans les cholangiocarcinomes. C'est sans doute un peu plus simple dans le cas des cholangiocarcinomes intrahépatiques, puisqu'en gros c'est une boule dont on mesure si elle grossit ou si elle diminue, mais pour les cholangiocarcinomes en général, notamment au niveau des grosses voies biliaires ou des voies biliaires extrahépatiques, c'est difficile de mesurer et d'objectiver des réponses.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est pour cela qu'il ne faut pas les mélanger.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je veux bien une réponse sur la rétine.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Concernant la question de Bernard sur les décollements de rétine, dans le dossier, je n'ai pas la réponse. Il y a un arrêt et une suspension du traitement. Est-il repris ? Ce n'est pas très évident. Peut-être que Hugues a des précisions là-dessus, mais je n'ai pas trouvé de réponse très claire.

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'ai lu le dossier comme toi. Ils disent que l'événement est de grade 1 ou 2 et que sur toute la série, il n'y a qu'un seul grade supérieur à 3. L'occurrence d'effets secondaires graves est sans doute très faible pour la rétine, mais nous avons un faible échantillon et il est difficile d'en dire plus.

Pierre Cochat, le Président.- Dans la lignée des effets secondaires, j'avais une question pour vous deux aussi à propos des hypophosphatémies ou hyperphosphatémies, qui sont quand même assez importantes, aussi bien dans un sens que dans l'autre. Avons-nous une idée de la physiopathologie ? C'est quand même très antagoniste, comme type d'anomalie. Avons-nous une idée de ce qu'il se passe ? Par ailleurs, il ne faut pas non plus en faire un problème majeur, que ce soit une hypophosphatémie ou une hyperphosphatémie, compte tenu de l'enjeu de la maladie. Je pense que c'est vraiment au second plan. Pour la pharmacovigilance c'est important, mais cliniquement, ce n'est pas très relevant.

Patrick Dufour, membre de la CT.- J'ai recherché la physiopathologie, je ne l'ai pas trouvée très claire. Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je n'en ai aucune idée.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Pour le PGR, que ce soit pour le décollement de rétine ou pour l'autre, les mécanismes restent inconnus pour les deux. Il y a une préconisation en cas d'hyperphosphatémie, avec un régime alimentaire ajouté au traitement, mais sur le mécanisme de genèse de ces deux événements, le rapport européen, qui a épluché toutes les données, que ce soit pour celle-ci ou pour les autres utilisations de ce traitement pour d'autres essais en cours, ne donne pas d'explication. Ils disent que le mécanisme reste inconnu.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Sarah a une question.

Sarah Koné, pour la HAS.- Dans votre discussion, j'ai bien compris que nous avions affaire à une étude de phase 2, et comme Hugues l'a bien dit, c'est un niveau de preuve de concept. C'est non comparatif, en tout cas dans l'indication de l'AMM, alors que la comparaison au FOLFOX était possible. De vos discussions, je comprends que vous voulez le restreindre chez les patients qui ne sont pas éligibles à la chimiothérapie, donc une indication qui serait plus restreinte que l'AMM.

Ce qui n'est pas clair pour moi, quand vous discutez d'un SMR suffisant, faible ou modéré, c'est de savoir si c'est un SMR suffisant tout court ou si c'est un SMR conditionnel. S'il est conditionnel, étant donné que l'étude de phase 3 qui va arriver est en première ligne, je voulais savoir à quoi vous le conditionnerez.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Pour moi, ce serait un SMR faible et une ASMR V, restreint pour les patients non éligibles au FOLFOX. Après, sur les autres chimiothérapies, cela devient très compliqué. Par contre, s'ils sont éligibles au FOLFOX, pour moi c'est un SMR insuffisant à ce stade compte tenu de la toxicité qui a été observée et de la preuve du bénéfice par rapport au FOLFOX qui n'est pas donnée, puisqu'il n'y a pas d'argument.

Sarah Koné, pour la HAS.- Il n'est donc pas conditionnel. Tu proposes un SMR faible et une ASMR V.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Je ne sais pas ce que décidera la commission, mais pour moi, c'est restreint aux patients intolérants ou avec contre-indication au FOLFOX.

Pierre Cochat, le Président.- Dans ce cas, ce serait insuffisant chez les autres.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Oui.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je suis complètement d'accord avec toi là-dessus. Sur le plan de la conditionnalité, l'AMM elle-même est conditionnelle.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Tout à fait.

Hugues Blondon, membre de la CT.- À quoi est-elle conditionnée ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Elle est conditionnée aux résultats de la phase 3, qui arrivera au dernier trimestre 2025, mais qui ne répondra pas à votre question.

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est embêtant. Nous aurions envie d'être conditionnels. Nous pouvons toujours demander une étude spécifique mais elle n'aura jamais lieu, donc c'est compliqué.

Pierre Cochat, le Président.- Françoise nous demande comment définir la non-éligibilité au FOLFOX. Est-ce les non éligibles ou les non répondeurs ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est les deux, puisqu'il faut la mettre dans les lignes ultérieures. Je crois que c'est le clinicien qui peut en juger.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Il y a également la toxicité neurologique. Il y a des patients qui, au terme du gemcitabine-cisplatine en première ligne, ont une toxicité neurologique telle que l'on ne peut pas faire un FOLFOX derrière. Après, il y a quelques patients qui ont des contre-indications au 5FU pour des raisons cardiaques ou pour des raisons de dosage d'uracilémie.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Ce serait donc les non éligibles et les résistants. Ce serait les deux.

Hugues Blondon, membre de la CT.- En sachant que pour les patients intolérants au FOLFOX, un LV5FU2, un 5FU seul, peut être une alternative tout à fait acceptable.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Absolument.

Pierre Cochat, le Président.- Je propose que nous votions dans le cadre que nous venons de définir, si vous en êtes d'accord, c'est-à-dire pour ceux qui sont non éligibles ou résistants au FOLFOX, et que dans ce cadre nous votions dans un premier temps entre suffisant et insuffisant, pour ensuite faire le reste en miroir si le miroir se présente.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- J'ai juste une petite question. Pour les résistants ou les échecs au FOLFOX, nous n'avons pas les data.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Non.

Pierre Cochat, le Président.- Il est donc difficile de le positionner comme cela.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Simplement, s'il y a une contre-indication au FOLFOX, il n'y a plus que cela. Après, il y a effectivement ce que dit Hugues avec le XELODA ou un équivalent, mais nous n'avons pas de données non plus là-dessus.

Pierre Cochat, le Président.- Peut-être que le terme « non éligibles » est celui qu'il faut choisir.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Ou en troisième ligne, parce qu'il y a des patients qui ont été inclus au-delà de la deuxième ligne dans cette étude.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais pas seulement. Là, je pense que c'est difficile de le positionner. Nous votons pour cela, pour les non éligibles au FOLFOX, entre SMR suffisant et insuffisant.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je reviens sur l'idée initiale, puisque de toute façon les data sont insuffisantes, mais elles sont aussi insuffisantes pour cette indication. Si on a une indication compassionnelle, et c'est un peu ce qu'on propose, je pense qu'il faut l'ouvrir de façon claire aux troisièmes lignes même si en effet nous n'avons pas de data. Nous n'avons pas tellement moins de data, finalement, que pour la deuxième ligne chez les patients inéligibles au FOLFOX. Sur le plan du niveau de preuve, cela me paraît équivalent. Si nous faisons une indication compassionnelle, et c'est ce que nous sommes en train de faire, il me semble qu'il faut l'ouvrir clairement également aux troisièmes lignes.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Si nous disons « non éligibles au FOLFOX », Hugues, cela inclut aussi la troisième ligne. Les gens qui ont connu le FOLFOX ne l'auront plus après.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, d'accord. C'est une casuistique.

Pierre Cochat, le Président.- Nous votons là-dessus, entre suffisant et insuffisant pour les non éligibles. Avant cela, je n'avais pas donné l'avis du Bureau, qui était favorable à un SMR insuffisant.

Michel Clanet, le Vice-Président.- On peut changer d'avis.

Pierre Cochat, le Président.- On peut changer d'avis. Je donne tout le temps l'avis du Bureau, donc il n'y a pas de raison que je ne donne pas cette précision.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Ça a part du Bureau, c'est normal.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Messieurs Favory et Bonnet ne peuvent pas voter. Nous avons 16 voix pour un SMR suffisant, 4 voix pour un SMR insuffisant et 2 abstentions.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Nous votons donc le SMR, l'ASMR et l'ISP. Ils ne demandent pas d'ISP. Il n'y a donc pas d'ISP.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous votons dans l'indication miroir également ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui. C'est donc un vote miroir pour les patients éligibles au FOLFOX.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons donc 1 voix pour un SMR modéré et 21 voix pour un SMR faible. Nous avons 22 voix pour une ASMR V dans la sous-population, et 22 voix pour un SMR insuffisant dans le reste.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Merci. Nous passons au dossier suivant.