



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 21 septembre 2022

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. LUTATHERA (REEVAL élargissement du périmètre actuel) (lutécium (177Lu) oxodotréotide) (CT-19721) - Audition - Réévaluation SMR et ASMR

Pierre Cochat, Président.- On attaque les dossiers, et on commence par LUTATHERA.

(Monsieur Alexandre Werner, Monsieur Pierre-Henri Delaage, Madame Véronique Foutel, Monsieur Thomas Walter rejoignent la séance)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour Messieurs, dames de ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS. On se réunit sur la réévaluation en votre compagnie de LUTATHERA. On va représenter le produit, c'est notre chef de projet qui vous le présentera. Ensuite, vous aurez 15 minutes de discussion et de présentation. Ensuite, on pourra échanger pendant 10 minutes. J'insiste sur le fait que les temps sont vraiment extrêmement comptés.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. En effet, en juillet dernier, vous avez réévalué la spécialité LUTATHERA dans l'indication du traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques inopérables ou métastatiques progressives bien différenciées exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes.

Pour rappel, la demande du laboratoire en termes d'efficacité reposait sur l'étude OCLURANDOM, une étude de phase II conduite dans 13 centres en France, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de LUTATHERA chez des patients ayant reçu au moins une première ligne de traitement. La méthodologie de l'étude prévoyait un groupe contrôle interne, le groupe sunitinib. Aucune comparaison directe n'était prévue au protocole.

Je vais tout de suite passer aux conclusions. La commission avait voté dans ce périmètre de réévaluation des TNE pancréatiques, un SMR important dans l'indication. La commission avait considéré qu'en l'état actuel du dossier, LUTATHERA n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu, donc une ASMR V dans la stratégie de prise en charge, une absence d'intérêt de santé publique. En termes de place dans la stratégie, la commission rappelle que la mise en place du traitement par LUTATHERA doit être discutée dans le cadre de réunions pluridisciplinaires du réseau national RENATEN. LUTATHERA, en association avec les analogues de la somatostatine, est un traitement de deuxième ligne.

Je vais maintenant laisser la parole au laboratoire.

Pierre Cochat, Président.- Merci. C'est à vous.

M. Werner.- Merci. Monsieur le Président et les vice-présidents, Mesdames et Messieurs les membres de la commission, je suis pharmacien et responsable de l'accès au marché chez AAA. Je suis accompagné aujourd'hui de notre directeur médical, Pierre-Henri Delaage, également de Véronique Foutel, qui est notre conseil en accès au marché et présidente de Value Vision Consulting, et du professeur Thomas Werner, que je vais laisser se présenter.

M. Walter.- Bonjour, je suis PPRS aux Hospices civils de Lyon. On est un des centres d'excellence validé au niveau européen sur la prise en charge de ces tumeurs, qui est le sujet

de l'audition d'aujourd'hui. J'ai été un des investigateurs de l'étude OCLURANDOM, et je préside également le groupe de recherche nationale sur ces tumeurs, où nous réfléchissons au développement des essais cliniques académiques.

M. Werner.- Tout d'abord, on voulait vous remercier de nous recevoir aujourd'hui pour discuter de LUTATHERA, qui est un analogue de la somatostatine radiomarquée, et destinée à la radiothérapie interne vectorisée.

Comme on l'a dit en introduction, on va se focaliser spécifiquement aujourd'hui sur l'indication TNE pancréatique inopérable ou métastatique progressive, bien différenciée G1 et G2, et surtout qui surexprime les récepteurs de la somatostatine chez les adultes.

Pour rappel, comme cela a été aussi dit en introduction, LUTATHERA a été réévalué le 29 juin par la commission. Un SMR important et une ASMR V lui ont été proposés. Si nous sollicitons aujourd'hui cette audition, c'est pour discuter avec vous de ce niveau d'ASMR, compte tenu des cinq points suivants : tout d'abord, les défis de développement pour ces tumeurs rares et les recommandations dans le domaine ; pour parler aussi de la qualité et de l'apport scientifique de l'étude OCLURANDOM ; aussi, revoir avec vous l'absence de nouvelles preuves cliniques pertinentes à venir pour LUTATHERA ; revoir aussi le niveau de preuve et le statut réglementaire des comparateurs qui sont aujourd'hui retenus comme traitement de deuxième ligne dans ce traitement ; et bien évidemment de la nécessité de faire cesser cette situation de perte de chance en France pour les patients avec un traitement qui est rehaussé à un niveau de deuxième ligne de traitement dans les recommandations depuis 2020.

Pour ces premiers points, je vais laisser la parole au Professeur Walter.

M. Walter.- En effet, le défi est considérable pour nous dans le développement des essais cliniques dans ces tumeurs. Cela tient essentiellement aux caractéristiques de la pathologie. C'est une maladie qui est rare et vous avez vu le long temps, qu'il nous a fallu pour inclure une population homogène dans cet essai OCLURANDOM. En effet, c'est une maladie qui est très hétérogène puisqu'elle peut naître de différents organes. Il y a différentes histologies, différents pronostics, différentes réponses au traitement. Malheureusement, on n'a aucun biomarqueur prédictif de réponse à nos traitements.

Un autre point important, c'est que même au stade métastatique, ces patients vivent environ cinq ans. Même si on a cinq traitements systémiques disponibles, et j'inclus dedans le LUTATHERA, on est très vite dépourvu de traitement.

Le corollaire aussi de cela, c'est que les critères de jugement habituels, comme la survie globale, ne sont pas possibles. Il est recommandé pour la survie sans progression du fait de ces lignes derrière, notamment lorsqu'il y a des *cross-overs*, et surtout lorsqu'on s'attaque à un traitement qu'on essaye de passer dans les premières lignes.

Il y a une dizaine d'années, on a fait le constat qu'on n'arrivait pas à raisonner, à interpréter nos données qui étaient faites sur une population très hétérogène, sur des petites phases II mono-bras. Il a été établi des recommandations d'inclure une population homogène et voir ce que cela veut dire, d'arrêter des études mono-bras, de faire des études randomisées, même

non comparatives, pour avoir un contrôle interne en comparant à un agent connu, pour évaluer la magnitude de l'effet de ce nouvel agent, de sa pertinence clinique. Pour ces tumeurs bien différenciées, il s'agissait de prendre un critère principal qui est la survie sans progression, qui est, selon les traitements, entre 9 et 12 mois.

Ce qui est intéressant pour OCLURANDOM, c'est que la méthodologie qui avait été retenue en 2013 est toujours conforme aux standards de développement actuel. C'était une étude académique avec un PHRC national. On ne se mettait plus dans l'idée de stratégie, c'est-à-dire de ne pas voir l'intérêt du LUTATHERA en bout de course, mais voir comment cela se comportait par rapport aux traitements qu'on a à disposition dès la deuxième ligne. Vous voyez que tous les items de critères de qualité sont remplis pour cette étude : c'est-à-dire que c'est une population homogène. Il y a un seul type de tumeur primitive, c'est le pancréas, une seule histologie. Ce qui est très important pour ces tumeurs, c'est que la maladie est progressive à l'entrée de l'étude et une population qui était décrite sur les items importants.

L'étude a été randomisée. J'insiste sur ce point parce qu'en fait, on n'a pas des données dans la littérature pour voir l'effet du sunitinib dans cette population, y compris dans l'étude pivotale du sunitinib, parce que c'est une population qui est sélectionnée. Parce que pour être éligible pour LUTATHERA, il faut avoir une expression de ces récepteurs à la somatostatine statines qui, pour nous, est aussi un critère, normalement, de meilleur pronostic, d'où l'importance de ce bras de contrôle interne. On pourra y revenir.

Le critère principal, c'était bien la survie sans progression, comme recommandé. L'hypothèse était d'avoir au moins 60 % de patients en vie à un an. Nous avons obtenu 80 %. Nous avons fait également une hypothèse sur le bras du contrôle interne pour être sûrs que l'on se retrouve sur ce que l'on attend avec ce traitement de référence dans cette population. Cela a été exactement le cas, avec une survie sans progression conforme aux hypothèses.

Dans les recommandations, il est aussi bien sûr demandé d'évaluer la réponse objective. La survie globale, bien sûr, il faut la reporter, mais on n'en attend pas grand-chose pour ces tumeurs puisqu'avec les lignes d'après, aucun produit, aucune étude randomisée n'a réussi à démontrer un gain de survie globale, dans les études comparatives.

Les effets secondaires sont évalués et sont plutôt mieux tolérés, meilleurs dans LUTATHERA que par rapport au sunitinib, et la qualité de vie sera également disponible, ce qui est un critère très important, notamment quand on écoute les patients.

Comment se situe LUTATHERA par rapport aux traitements actuels ? A gauche, vous avez l'algorithme du thésaurus national de cancérologie digestive pour ces tumeurs pancréatiques métastatiques. Cela concerne entre 200 et 300 patients par an. La première ligne, ce sont les analogues de la somatostatine ou la chimiothérapie, en fonction du niveau de gravité de la maladie. Là, on se situe dans le carré rouge, la deuxième ligne, où globalement à côté de LUTATHERA, on a deux thérapies ciblées, everolimus et sunitinib. Pour les traitements locorégionaux, c'est malheureusement exceptionnel. Ce serait uniquement si l'on avait une maladie hépatique qui pose problème.

Dans les précédentes *guidelines*, en 2016, nous avons mis le bulletin le LUTATHERA en option, puis sur les données d'ERASMUS, nous l'avons remonté en deuxième ligne, à côté de ces autres traitements. C'est vrai que depuis la présentation de l'ESMO il y a dix jours au Congrès européen sur les données d'OCLURANDOM, il va se décider que sur les prochaines *guidelines*, on va probablement passer de LUTATHERA, pas chez tous les patients, mais au moins une partie d'entre eux sélectionnés, sur avant les thérapies ciblées, everolimus et sunitinib.

M. Werner. - En parallèle, sur cet histogramme de niveau de preuve, on souhaitait aussi vous montrer, en termes de soumission de niveau de preuve au fil du temps, les éléments que nous avons soumis. En 2018, les données d'ERASMUS ont été versées pour une première évaluation, mais elles étaient considérées comme d'un niveau faible. En 2021, le dossier de réévaluation de LUTATHERA, mais dans les TNE intestinales a permis de confirmer, sur un grand nombre de patients, la tolérance au long terme du produit LUTATHERA. Début 2022, nous avons versé les premiers résultats de l'étude OCLURANDOM avec une survie sans progression de plus de 80 % à 12 mois, et comme l'a indiqué le Professeur Walter, les toutes dernières données de l'ESMO ont confirmé cette efficacité, avec une médiane de survie sans progression à 20,7 mois.

M. Walter. - Autre point, va-t-on avoir de nouvelles données au-delà de celles présentées, NETTER-1, qui est l'étude pivotale qui a permis l'AMM et ces données d'OCLURANDOM ? Non aucune. NETTER-2 qui est en cours actuellement ne s'intéresse pas du tout à la même population. Vous voyez qu'on met cela en regard, ce sont des tumeurs qui sont plus agressives de grade 3. L'étude projetée de mettre LUTATHERA dès la première ligne sur une maladie à moins de six mois du diagnostic. Vous voyez même que c'est un critère d'exclusion d'avoir un traitement antérieur, alors que pour NETTER-1, c'était requis d'avoir des (inaudible 0.41.53) de la somatostatine. NETTER-2, c'est plus dans l'idée d'avoir une extension d'AMM pour des tumeurs de grade 3 plus agressives dès la première ligne. Mais cela ne confirmera en rien les données bénéfice-risque de LUTATHERA par rapport à ce que l'on a déjà dans NETTER-1 et dans OCLURANDOM.

M. Werner. - Merci. On souhaitait aussi voir avec vous dans cette indication le niveau de preuve des comparateurs de deuxième ligne qui est relativement critiquable, car on voit les différents traitements. Soit on a l'association témozolomide + capecitabine, sans AMM et qui n'ont eu que des phases II non confirmatoires. Soit on a la streptozocine, qui est un traitement avec des études qui datent de 1980, avec des critères d'évaluation qui sont dépassés, car radiologiques. Soit on a des traitements comme les thérapies ciblées, le sunitinib, qui sont des phases III versus placebo et dans ce cas, l'arrêt a été prématuré. Soit on a everolimus, qui sont aussi des phases III versus placebo et qui sont des thérapies en perte de vitesse en raison de leurs problématiques de tolérance.

Pour autant, ces traitements actuellement sont disponibles, parce qu'ils ont soit leur prise en charge à travers le GHS, soit ce sont des produits de ville qui sont pris en charge par la Sécurité sociale.

Cela nous permet d'expliquer qu'il y a un problème d'inégalité qui est rapporté en France, à la fois par les patients, mais aussi par les associations de patients et les experts du domaine.

Aujourd'hui, juste pour rappel, la France est le seul pays où LUTATHERA n'est pas remboursé dans les TNE pancréatiques, ou du moins dans les pays où LUTATHERA est commercialisé.

L'autre point, c'est que cette inégalité est vraiment relayée de manière importante par les patients et les familles de patients qui effectivement ont utilisé la contribution lors de l'évaluation de l'audition du 29 juin à travers l'association de la l'APTED pour rappeler qu'ils étaient en plein désarroi par rapport à cette situation.

On tenait juste à rappeler la situation actuelle, c'est que pour les médicaments hospitaliers, il faut être une ASMR IV ou inférieure pour être rendu éligible à la liste en sus. Aujourd'hui, le statut qui est proposé pour LUTATHERA, à savoir un SMR important et une ASMR IV, en termes de remboursement, revient à la situation antérieure, égale à une ASMR insuffisante. Elle va obliger la majorité des établissements, comme c'est le cas aujourd'hui, faute de budget interne suffisant, à refuser arbitrairement ce type de prise en charge.

Il faut savoir que cette problématique de prise en charge est amplifiée parce que les établissements spécialisés dans ce type de tumeurs sont peu nombreux en France, et n'ont pas de budget dédié pour pouvoir le prendre en charge. C'est un problème majeur, car, comme l'a dit le Professeur Walter en début de présentation, cette population représente 230 patients en termes de population cible.

C'est pour cela aujourd'hui que nous avons demandé cette audition. Nous pensons que de nombreux arguments plaident en faveur d'une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique en raison des quatre éléments principaux que nous avons mis en avant, à savoir : tout d'abord le rehaussement de niveau de preuve procuré par OCLURANDOM, qui confirme cet effet antitumoral à travers le gain de survie sans progression à 12 mois, et les dernières données qui démontrent une médiane de survie sans progression à plus de 20 mois, couplée à une excellente tolérance du produit à court terme, et maintenant aussi à moyen et long terme, avec l'expérience que l'on a sur le LUTATHERA dans les TNE intestinales et dans les TNE pancréatiques dans d'autres pays. Il y a la nécessité d'avoir en France une alternative en seconde ligne de traitement, car nous avons vu les limites des traitements actuels. Cela ouvrira la possibilité de pouvoir poursuivre ensuite une inscription en liste en sus pour résoudre cette problématique d'accès en France.

Nous vous remercions pour votre attention, et sommes à votre entière disposition pour répondre à vos questions.

Pierre Cochat, Président. - Très bien. Merci beaucoup pour le respect du temps. Y a-t-il des commentaires ou des questions ? Oui, Sylvie

Sylvie Chevret, membre de la CT. - Bonjour. Je voulais juste vous poser une question d'ordre méthodologique ou statistique. Vous avez utilisé un schéma randomisé tout en disant que le bras contrôle sert de contrôle interne. Effectivement, vous avez *désigné* l'étude, avec un schéma de Fleming à une étape, alors que vous auriez pu, même sur ce critère de réponse en critère principal, utiliser les deux bras pour cette comparaison. Cela aurait été plus d'impact pour nous que cette analyse mono-bras.

La deuxième chose, c'est pourquoi avez-vous choisi un risque de première espèce à 10 %, ce qui me semble aussi relativement élevé dans cette situation ? Merci.

M. Walter.- Effectivement, là, on était vraiment sur une académie de stratégie, pas du tout dans l'enregistrement, donc on ne s'est pas mis en réfractaire versus rien du tout. Le risque alpha, 10 % c'est pour ces tumeurs rares, c'est notre standard. Là, on vient de rapporter à l'ESMO même un risque alpha à 15 % sur l'étude randomisée. Effectivement, on n'est pas du tout dans les mêmes standards de développement que les études bien plus fréquentes.

Bien sûr nos cliniciens ont aussi envie de faire des « p » sur des taux de réponse objective, survie sans progression. Mais quand on a développé cela, on s'était dit : le produit est disponible, le met-on en bout de course, comme c'est exactement les *guidelines*, ou le recommande-t-on ? C'était juste pour avoir un signal, mais pas pour dire qu'il faut le mettre avant le sunitinib. C'était déjà voir ce que cela donne.

On sait que même si c'est une survie sans progression comparable, vu que c'est bien mieux toléré, moins d'effets secondaires, on a aussi des données de patients, sur la préférence des patients, c'était des arguments suffisants, si on avait un signal d'activité conforme, ou que l'on retrouvait par rapport à ce que l'on avait déjà dans la littérature. Le raisonnement qui a été fait dans les autres pays, c'est que l'étude ERASMUS montre que LUTATHERA marche mieux dans le pancréas par rapport à l'intestin grêle. Il y a aussi des primitifs poumons qui n'ont pas été mis dans l'AMM. On avait ces études non comparatives et l'étude NETTER-1 l'a fait sur une population homogénéique, notamment sur les grêles. De coup sur ces données cumulées, ils ont adopté que c'était suffisant pour le pancréas.

Mais je suis d'accord avec vous qu'à ce jour, et qu'on n'en aura pas, parce qu'aucun pays, aucun patient, aucun clinicien, qui désignera l'étude comparative sur cette population de type phase III ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Pourtant, c'est ce que vous avez fait, puisque vous les avez randomisés.

M. Walter.- Oui, mais la randomisation c'était important, parce qu'on aurait fait l'étude mono-bras avec les mêmes critères, on aurait dit : elle est positive. Mais on aurait eu la critique de dire : attendez, mais positive par rapport à quoi ? Par rapport aux données qu'il y a dans la littérature ? On n'a pas cette population de patients traités par everolimus ou SUTENT, les autres traitements de référence qui ont sélectionné sur le fait d'avoir ce pepsan de Tatok, dans cette expression des récepteurs qui est nécessaire pour LUTATHERA, mais qui est aussi normalement un facteur de bon pronostic. On aurait toujours eu le doute de dire : mais comment cela se compare par rapport aux autres ? Parce qu'on n'a pas cela. C'était le plus pour avoir un signal et pas pour démontrer une supériorité, dans une étude de type comparative, où l'on partait sur 300 patients. On avait fait un calcul. Là pour moins de patients, on a mis, je n'ai pas les chiffres exacts, mais autour de six ans. Ce n'était pas, même pour nous, d'exposer 300 patients pour une question de ce type de stratégie. Je ne suis pas pour enregistrer un médicament, c'était plus pour voir l'intérêt de ce traitement dans une autre stratégie.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- D'un côté, vous dites que vous cherchez un signal et non pas une autorisation, et aujourd'hui, vous venez pour nous demander...

M. Walter.- Non, je ne suis pas le laboratoire, mais on considérait que l'autorisation était déjà obtenue, comme dans les autres pays. Cette étude a été faite pour l'étape d'après, c'est-à-dire où le place-t-on ? Actuellement, ce qui est critique pour nos patients, c'est qu'on n'a même pas à réfléchir, comme cette étude OCLURANDOM, si on peut le mettre en deuxième ligne, c'est qu'on ne l'a pas du tout actuellement. Actuellement, dans les *guidelines*, on le mettait plutôt en bout de poste, mais on ne peut même plus leur donner.

Là, c'était l'étape d'après en disant on l'a, on va l'avoir, parce qu'avec les données de LUTATHERA, cela va être remboursé et disponible, et nous, maintenant, en tant que cliniciens, où le situe-t-on ? Le garde-t-on comme dans nos *guidelines* précédentes, en bout de course ? Ou comme c'est mieux supporté qu'on pensait, plus efficace, tout cela, ne faut-il pas le remonter plus haut ? C'est ce que toutes les *guidelines* font, que ce soit françaises, européennes et internationales. OCLURANDOM va appuyer, enfoncer le clou dans ce sens.

Mais je suis d'accord avec vous, et c'est ce qui est déstabilisant, c'est que sur ces tumeurs, nos *guidelines* reposent sur des niveaux de preuve très faibles. Tout ce qui est disponible, on n'a que trois études comparatives d'enregistrement versus placebo. On n'a pas deux études qu'on ferme là-dessus. On a des médicaments disponibles et des *guidelines* qui reposent sur des niveaux qui ne sont pas du tout ceux utilisés dans les cancers bien plus fréquents.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Mais même là, comme vous avez des données comparatives, mais vous ne les comparez pas, c'est ce que je trouve un peu étonnant.

M. Walter.- Méthodologiquement, on ne peut pas le faire. Après, on le fait tous intuitivement, quand vous allez voir les taux de réponse objective, la qualité de vie, quand vous mettez en parallèle, on va passer de 5 % à 40 %. La survie sans progression, on a l'impression qu'elle est doublée. On peut le faire, mais nos statisticiens nous disent : ce n'était pas prévu, donc vous n'avez pas le droit.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- On a tous les droits.

Pierre Cochot, Président.- Hugues Blondon.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Bonjour, j'avais déjà la même question que celle qui vient d'être posée.

J'aurais aimé aussi avoir un commentaire de Monsieur Walter sur les objectifs qu'a définis l'étude qui m'ont paru un peu faible, à la fois le taux de survie sans progression de 60 % à un an pour le bras LUTATHERA, mais également celui qui a été retenu dans le bras sunitinib, qui me paraît plus faible par rapport à ce que l'on pourrait attendre sur les éléments issus de l'essai pivotale du sunitinib.

M. Walter.- Ces chiffres à un an ont été établis sur les courbes de survie sans progression des deux études pivotales RADIANT III et celle avec l'everolimus et le sunitinib, où en gros, la survie sans progression médiane est de 11 mois. Si on regarde les courbes de survie à un an, on est

autour de 35 à 40 %. C'était pour notre bras interne. Ce qui est intéressant de voir, c'est que ce bras interne retrouve exactement les données entre 11 et 12 mois de l'essai pivotal du sunitinib. Donc, même si j'ai dit qu'on n'avait pas les données de cette population, on ne sait pas s'ils avaient cette expression, mais on retrouve finalement une population très proche de ce qui était connu.

C'est vrai qu'on aurait été embêtés si les résultats du SUTENT dans ce bras interne ont été nettement moins bons de ce qui avait été rapporté en phase III, mais là, cela colle exactement sur les données.

Après, ces hypothèses ont été faites en 2012 sur les publications des essais pivotal. On venait d'avoir les résultats, c'était en 2011. On repose uniquement sur ces données.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Serge Kouzan.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour. Je comprends la difficulté du cadre méthodologique dans ces tumeurs d'évolutions très chroniques. Mais ce que je voudrais savoir, c'est par-delà la survie sans progression qui, pour le moment, ne se traduit pas par la survie globale, mais si j'ai bien compris, dans aucune des alternatives qui sont disponibles actuellement, qu'y a-t-il eu comme résultats cliniquement pertinents ? A-t-on une documentation que la qualité de vie est améliorée, que la tolérance est meilleure ? Parce qu'on a besoin d'arguments de ce genre pour une éventuelle valorisation par rapport à l'existant.

M. Walter.- Effectivement, dans l'étude METTER* qui a permis l'AMM, en gros, les signaux sont positifs sur tous les critères principaux et critères secondaires. Il y a plus de réponses objectives, moins d'effets secondaires, meilleure qualité de vie. Pour OCLURANDOM, pour l'instant, nous n'avons pas encore les données, mais elles ont été collectées, sur la qualité de vie. Nous avons d'autres données, mais non-comparatives, que la qualité de vie et la préférence des patients, il n'y a pas photo, entre LUTATHERA et des thérapies ciblées qui sont des traitements qui donnent beaucoup d'effets secondaires de grade 1, 2 et on continue, alors que la durée de traitement est plus courte, seulement quatre injections.

Aussi pour la survie globale, ce qu'on a dans les études, c'est qu'à chaque fois, on a un signal au début, mais avec les lignes derrière et le fait qu'il y ait le *cross-over* **Erreur ! Signet non défini.** cela se (inaudible 0.56.01.) C'est pour cela qu'il n'est pas recommandé de prendre cette survie globale. Mais en termes de qualité de vie, LUTATHERA, c'est la seule étude dans des terrains randomisés qui a montré un gain de qualité de vie par rapport au bras contrôle. Alors que toutes les autres phases III pivotales, versus un placebo, que ce soit le sunitinib et l'everolimus, montrent que cela ne fait pas pire, comme si l'effet était contrebalancé par les effets secondaires. Sur tous nos traitements disponibles, la chimiothérapie, même les analogues à la somatostatine, c'est le seul produit qui arrive à montrer un gain de qualité de vie.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ce gain a-t-il été objectivé et versé au dossier ?

M. Walter.- Pour NETTER-1, oui, bien sûr, et pour OCLURANDOM, à l'ESMO, les résultats n'ont pas encore été présentés, mais ils vont être disponibles sans problème. Cela a été justement une qualité de la méthodologie, c'est que dans les recommandations des critères, c'était de dire : la qualité de vie, il faut le faire au moins pour les phases III comparatives. Nous l'avons tout de même mis dans cette phase II non comparative.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Si je comprends bien, parce que nous discutons ce jour de OCLURANDOM, nous n'avons pas encore les données de qualité de vie, si j'ai bien compris.

M. Walter.- Oui, ils ne sont pas disponibles pour OCLURANDOM, mais on les a pour des tumeurs non endocrines qui comprennent aussi (inaudible coupure 0.57.23).

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Il n'y a pas d'autres commentaires ou d'autres questions. On vous remercie beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci. Bonne journée.

(Monsieur Alexandre Werner, Monsieur Pierre-Henri Delaage, Madame Véronique Foutel Monsieur Thomas Walter quittent la séance)

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Avez-vous des commentaires ? J'ai été tout de même assez sensible aux comparateurs, et le tableau qui a présenté sur les comparateurs que l'on a discutés. C'est vrai qu'aucun des comparateurs n'est vraiment un peu comparateur.

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est compliqué de définir la stratégie, également l'absence d'étude comparative entre toutes ces options thérapeutiques possibles, qui de toute façon, sont administrées successivement dans l'histoire naturelle des personnes, comme cela a été dit. En sachant que pour les tumeurs pancréatiques, on a plus d'options, qui ne sont pas forcément toujours validées, mais on a plus d'options recommandées que notamment pour les carcinomes.

Pierre Cochat, Président.- Concrètement, compte tenu de la relative fragilité des comparateurs, et compte tenu qu'on a mis un cinq qui l'exclut de la liste en sus, considères-tu qu'il y a une perte de chance ou pas ? Le problème est là.

Hugues Blondon, membre de la CT.- On a déjà dit que le problème des listes en sus, n'était pas vraiment notre problème.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait, je suis d'accord, je l'ai dit moi-même, mais c'est le sujet qu'ils ont discuté.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Ce qui est gênant, c'est d'avoir une étude non comparative. Auparavant, les tumeurs pancréatiques ne faisaient pas partie du champ du remboursement. On accorde le champ du remboursement, cela me paraît tout à fait légitime, même si l'étude est une phase II non comparative. Après, sur le plan purement de la doctrine, cela me paraît difficile d'aller plus loin qu'une ASMR V.

Après, il est clair que ce médicament a sa place dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines pancréatiques, cela me paraît absolument clair. Cette place reste encore à

définir puisque l'étude NETTER-3, ce n'est pas tout à fait la même population. C'est un peu discutable parce que les tumeurs neuroendocrines G3 ont un pronostic similaire aux G2. Ce ne sont pas des carcinomes neuroendocrines.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais cela change les critères d'inclusion.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, cela change un peu les critères d'inclusion G1-G2 et G3, certes. Mais cela nous apportera des informations sur la stratégie thérapeutique.

Pierre Cochat, Président.- OK, avant Serge, il y avait Jean-Christophe Mercier, et Jean-Pierre Thierry.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Cher Hugues, j'ai lu ton rapport qui date d'avril. Peut-être qu'il n'y avait pas toutes les données et celui de Monsieur Elif Hindié, qui est beaucoup plus favorable. Qu'est-ce qui pourrait expliquer ces deux regards un peu diamétralement opposés ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Il y a le regard de l'expert qui est purement clinicien, et il y a le regard, probablement, CT qui est plus méthodologique. On a une étude non comparative. Théoriquement, s'il n'y a pas de comparaison formelle à un comparateur pertinent, c'est plutôt du V, mais c'est ce dont on discute. Cela peut discuter, mais je pense que c'est le côté un peu méthodo qui nous fait plutôt pencher pour le V.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Dans l'argumentaire de cette audition, on a mis en avant la perte de chances, mise en évidence par les associations de patients, comme un élément. On est dans un débat méthodologie, rigueur versus la possibilité de donner l'accès à ce médicament à des patients qui sont rares, mais qui pourraient en bénéficier. C'est l'enjeu en quelque sorte.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Non, ce n'est pas l'enjeu, je ne le pense pas. Le LUTATHERA dans cette indication n'avait pas de remboursement jusqu'à présent. On a accordé le remboursement sur notre avis du mois de juin. Je pense au contraire que nous avons ouvert les possibilités pour les patients d'accéder à ce traitement.

Après, c'est toujours le problème de la liste en sus et les critères d'attribution qui semble-t-il doivent être révisés, mais devons-nous modifier notre doctrine pour la liste en sus ? Je n'en suis pas convaincu. Après c'est ouvert à la discussion.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Merci cher Hugues.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Pierre.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Je reviens sur ce que Hugues a dit. Il a dit qu'il y en avait deux recommandés, et celui-là ne serait pas recommandé. Ce que je comprends, c'est que celui-là est recommandé, mais pas accessible. C'est tout de même une différence de poids. Les recommandations des deux premiers, historiquement, sont basées sur des études versus placebo. Ils n'ont pas fait non plus de comparaison, même si ce n'était pas possible à l'époque. Le problème, c'est de tenir compte peut-être un peu mieux de l'évolution des

recommandations de l'ESMO ou d'autres, et de voir que sa place dans la stratégie risque de remonter. Pour moi, il est recommandé.

Pierre Cochat, Président.- Je suis assez d'accord. Serge.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je comprends bien que l'industriel s'appuie sur une étude académique, et le but de l'étude académique, ce n'était pas du tout un enregistrement. Mais cette étude académique, si j'ai bien repris, essaye d'être aussi rigoureuse que possible car on est tenu de la rareté de la tumeur. Il y a eu un bras de contrôle interne. Je n'ai pas compris si ce contrôle interne, c'est un contrôle historique 1.03.55 ou si

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Non, c'est randomisé. Ils n'ont pas fait de test de comparaison, donc je pense qu'ils les ont faits. Ils n'en ont pas le droit.

Serge Kouzan, membre de la CT.- S'il y a une randomisation, il doit y avoir des données de qualité de vie qui montrent une amélioration. Si elles existent, cela peut amener de l'eau au moulin. Il a dit qu'elles vont être disponibles à l'ESMO. C'est vrai que je suis aussi sensible sur le fait qu'indépendamment de notre statut, on a franchi un pas, mais qui finalement est un pas un peu formel et qui ne se traduit pas dans la pratique. Soit on révisé le jugement de l'ASMR, soit on leur demande de nous amener aussi vite que possible les données sur la qualité de vie qui ont été présentées il y a une dizaine de jours.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Mais elles ne sont pas comparatives. L'étude n'est pas comparable.

Pierre Cochat, Président.- En qualité de vie on n'aura rien.

Serge Kouzan, membre de la CT.- A ce moment-là, l'argumentaire que l'on a sauté un pas, mais ce pas ne se traduit pas dans le concret, dans une phase de transition liste en sus, on nous dit que cela va être redéfini, mais on ne sait pas quand...

Pierre Cochat, Président.- Oui, on ne peut pas se tabler là-dessus, pour un calendrier.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Néanmoins, il y a peut-être un argumentaire pour acter une disponibilité qui n'existe pas actuellement.

Une intervenante.- C'est ce qu'on a fait, non ?

Un intervenant.- Vous parlez de quelle redéfinition de la liste en sus ? Je n'ai pas bien compris.

Pierre Cochat, Président.- Le chef de projet voulait intervenir ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, Monsieur Mercier, concernant le rapport du Professeur Hindié, il s'était prononcé sur les TNE intestinales. La réévaluation, d'où l'ASMR III, c'était un autre dossier. Il ne s'était pas prononcé dans les TNE pancréatiques.

Pierre Cochat, Président.- OK, c'est important. Ilhem.

Ilhem Chekroun, DSS.- Bonjour. Je suis un peu gênée par les discussions. Cela reste de la responsabilité de l'industriel de fournir des données pour démontrer une amélioration. J'entends que de toute façon, l'octroi d'une ASMR IV par la HAS ne préjuge pas toujours d'une inscription sur la liste en sus, puisqu'il y a d'autres critères qui rentrent en compte, et cela reste une décision des ministres.

Pierre Cochat, Président.- On est d'accord. C'est un sujet que je n'aurais pas dû évoquer, Catherine.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Justement, c'est sur ce principe. Peut-être que ce n'est pas pertinent, mais en attendant, on met au remboursement un médicament. Après, il faut que l'hôpital ait des budgets pour l'acheter, puisque ce n'est pas dans la liste en sus. On sait très bien qu'aujourd'hui, les hôpitaux n'ont pas de budget. Il y a une inégalité d'accès sur le territoire. Quand on dit qu'il n'y a pas de données de qualité de vie, il y a tout de même, et cela a été dit par les experts, une meilleure qualité de vie avec le traitement qu'avec les thérapies ciblées qui donnent effets secondaires en continu sur les mois de vie en plus.

Après, je trouve qu'il y a deux poids et deux mesures, avec une ASMR IV et un SMR important, normalement, cela peut rentrer dans la liste en sus, selon les nouveaux critères. Maintenant, une ASMR V, cela ne rentrera jamais dans la liste en sus. C'est un leurre de dire que c'est remboursé. Cela ne l'est pas.

Je rappelle que la CT est là pour définir des médicaments qui sont éligibles au remboursement.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais on n'a pas à tenir compte ni de la liste en sus ni des dépenses des hôpitaux. Je suis d'accord avec toi. J'ai moi-même dérapé.

Un intervenant.- Il ne faut plus donner d'ASMR V, il faut supprimer l'ASMR V.

Catherine Simonin, membre de la CT.- De toute façon, la liste en sus ne sont que des molécules onéreuses.

Pierre Cochat, Président.- Le point qui est objectivement critiquable, c'est ce que je disais au début, c'est la qualité des comparateurs et les méthodes qui ont été utilisées pour évaluer ces comparateurs avec le placebo. C'est tout de même discutable. Je propose qu'on s'arrête là et qu'on vote. Je vous propose de ne pas revoter le SMR, mais l'ASMR qui était à V, donc maintien ou pas.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Pour : 12

Contre : 9

Abstention : 0

Pierre Cochat, Président.- C'est le maintien de l'avis précédent, c'est-à-dire important, V.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

historique13

Tatok13

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