



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 septembre 2022

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. IMFINZI 50mg/ml, solution à diluer pour perfusion (CT AP-107) – Examen - Pré-AMM - Première demande

Pierre Cochat, Président.- On passe à IMFINZI avec Patrick Dufour comme expert. Peut-on le faire entrer ?

Madame Luzio, pour la HAS.- Concernant les liens, Madame Basse ne pourra assister ni à l'examen ni au vote, compte tenu de ses liens d'intérêts. Ensuite, concernant les liens de Monsieur Dufour, il n'a pas été identifié de liens susceptibles de le placer en situation de conflit d'intérêts.

(Monsieur Dufour rejoint la séance. Madame Basse quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Patrick, bonjour. Merci de nous rejoindre. Désolé pour ces quelques petites minutes de retard. Nous allons passer au dossier IMFIZI. Nous avons deux rapporteurs, soit Patrick et Hugues Blondon.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez la demande d'accès précoce pré-AMM de la spécialité IMFINZI, le durvalumab dans l'indication suivante, présente à gauche, en association avec une chimiothérapie à base de gemcitabine/cisplatine pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires à un stade avancé ou métastatique.

Pour information, l'indication actuellement sollicitée pour l'AMM est un peu plus large, puisqu'il n'est pas précisé la nature de la chimiothérapie ni le fait qu'il s'agit d'un traitement de première ligne au stade avancé ou métastatique. L'ANSM nous a rendu un rapport positif de la balance bénéfice-risque.

Rapidement, concernant la maladie dans la famille des cholangiocarcinomes, nous avons les intra-hépatiques, les extra-hépatiques et les adénocarcinomes de la vésicule biliaire. Ce sont des cancers rares avec un diagnostic souvent tardif. Plus de 65 % des patients ont une maladie non résécable au moment du diagnostic et une survie à cinq ans, comme vous le voyez qui est très sombre.

Concernant la stratégie thérapeutique, selon le Thésaurus national de cancérologie digestive de 2012, le seul traitement à visée curative est la chirurgie. En revanche, au stade avancé ou métastatique, la prise en charge repose sur une chimiothérapie à visée palliative à base de gemcitabine et d'un sel de platine, qui peut être soit la cisplatine, soit l'oxaliplatine. Les protocoles appelés CISGEM ou GEMOX.

La demande du laboratoire repose sur l'étude TOPAZ-1, une étude de phase III, randomisée, comparative, en double aveugle, dont le but était de comparer l'ajout du durvalumab au protocole gemcitabine/cisplatine versus placebo, plus le protocole de chimiothérapie. La monothérapie à base de durvalumab, ou du placebo, était commencée après huit cycles maximum de 21 jours de chimiothérapie, soit après six mois. Tous les patients étaient atteints d'un cholangiocarcinome, intra ou extra-hépatique, et d'un carcinome de la vésicule biliaire.

Le critère de jugement principal était la survie globale. La survie sans progression était un critère de jugement secondaire hiérarchisé. 685 patients ont été randomisés et l'analyse, le gel des données en date du 11 août 2021, qui devait constituer l'analyse intermédiaire de survie globale, a finalement été choisie comme analyse finale.

Rapidement sur l'efficacité. Cette analyse principale, après un suivi médian d'un peu plus d'un an dans les deux groupes, retrouve une médiane de survie globale dans le groupe ajout du durvalumab de 12,8 mois versus 11,5 mois, soit un gain significatif statistiquement de 1,3 mois, ce qui représente cinq à six semaines de gain. La médiane de survie, en progression, était de 7,2 mois dans le groupe durvalumab versus 5,7 mois, soit un gain enfin de six semaines. Je vous ai fait apparaître la courbe des survies globales où vous voyez une séparation des courbes à peu près à six mois.

Nous avons également eu accès à l'analyse de suivi, avec un *cut off* six mois supplémentaires, avec une médiane de 12,9 mois versus 11,3 mois, soit un gain pour durvalumab.

En termes de tolérance, très rapidement, on a des notifications d'événements indésirables de grade supérieur égal à 3, ou graves, qui sont à peu près équivalentes dans les deux groupes. Les événements indésirables les plus fréquents étaient l'anémie, la neutropénie, la constipation et les nausées.

Je vais tout de suite laisser la parole à nos deux experts, Monsieur Dufour et Monsieur Blondon.

Pierre Cochat, Président. - Merci Patrick.

Patrick Dufour. - Merci. Le chef de projet a dit l'essentiel dans sa présentation. Je ne vais pas vous refaire exactement la même chose. Je vais juste compléter un peu. Il faut insister sur le fait que la demande concerne l'association gemcitabine/cisplatine, donc on n'est pas dans la même demande que l'AMM.

Cette étude TOPAZ 1 a été publiée au mois de juin de cette année dans le *New England Journal of Medicine*. C'est une étude qui a été menée en Corée. La population est en partie asiatique et en partie non asiatique. C'est 50/50, un peu plus d'Asiatiques que de non-Asiatiques. Par rapport à ce qu'a dit le chef de projet, je rajoute simplement qu'une stratification était prévue selon que la tumeur était non résécable ou en rechute, mais aussi selon la localisation de la tumeur, c'est-à-dire voie biliaire, intra-hépatique ou extra-hépatique, ou vésicule biliaire. A noter qu'il n'y a pas de stratification selon le taux d'expression de PD-L1 et que PD-L1 dans la population totale était négatif ou inférieur à 1 % dans 30 % des cas.

Là où il y a peut-être des discussions à avoir, le critère principal qui était la survie, comme l'a dit le chef de projet, il y a un bénéfice significatif, mais en valeur absolue, l'amplitude est faible : 1,3 mois, cinq à six semaines effectivement. Sur le critère secondaire, il y a également un gain de la survie sans progression, mais qui est faible, il est de 1,5 mois. Le gain en taux de réponse est un peu plus important, et sur la durée de réponse, il y a également un gain significatif.

Après, même si ce n'était pas stratifié, on va tout de même regarder ce qui se passait sur les sous-populations, selon le taux d'expression de PD-L1. C'est significatif en bénéfice relatif, mais quand on regarde sur le plan significativité, cela ne l'est pas. Lorsque PD-L1 est inférieur à 1 %, la borne supérieure est à 1,23. En ce qui concerne les populations, ce n'est pas significatif, également dans la population non asiatique, la borne supérieure est à 1,19.

En ce qui concerne les localisations, c'est un peu plus difficile à dire puisque les effectifs ne sont pas les mêmes entre voies hépatiques et extra-hépatiques, c'est un rapport deux tiers un tiers. Il semble qu'en extra-hépatique, ce soit moins évident avec une borne supérieure qui est à 1,19 et pour la vésicule biliaire, il y a vraiment peu de cas.

La problématique observée, c'est que finalement ces courbes se séparent au sixième mois, c'est le moment où on arrête la chimiothérapie, sachant que dans le bras expérimental, on continue le durvalumab en entretien.

La tolérance était très bien exprimée auparavant. Les toxicités sont essentiellement hématologiques et digestives. Il y a des arrêts de traitement, mais qui sont relativement voisins dans les deux cas de figure. Le nombre de décès est quasiment identique dans les deux bras. Ils sont principalement infectieux et vasculaires. Il n'a pas été noté de documentation de toxicité rénale, puisque vous savez que le gemcitabine comme le cisplatine ont une toxicité rénale. On aurait pu craindre que l'adjonction puisse augmenter la toxicité rénale. Ce n'est pas le cas.

En ce qui concerne les événements d'intérêt particulier à l'immunothérapie, il y a plus de pneumopathie et dysthyroïdie, mais en principe ce sont des grades faibles de 1 ou 2, pour l'essentiel.

Si l'on reprend les critères d'accès précoces parce que c'est la question qui est posée, sur le caractère grave, rare ou invalidant de la pathologie, pour moi, il n'y a pas de problème. C'est un cancer, lorsqu'il est non résecable ou en rechute, qui est une maladie grave, qui est non guérissable et qui conduit au décès dans un délai inférieur à 18 mois dans la quasi-totalité des cas. C'est le premier critère.

La prise en charge actuelle de la pathologie, existence ou non de comparateur cliniquement pertinent, le traitement actuel standard repose sur l'association gemcitabine/cisplatine, il fait l'objet d'un consensus et il est dans le Thésaurus. D'autres alternatives sont possibles. gemcitabine/oxaliplatine, mais il faut savoir qu'il n'y a pas d'études randomisées comparant le gemcitabine/cisplatine au gemcitabine/oxaliplatine, c'est une pratique qui est effectuée. Par contre, il y a un bénéfice de l'association gemcitabine/cisplatine versus gemcitabine. Pour moi, le comparateur qui a été utilisé dans cette étude, qui est le gemcitabine/cisplatine, est tout à fait recevable.

Ensuite, il y a le problème du délai de mise en œuvre du traitement. Cette étude démontre clairement que l'injection de durvalumab à la chimiothérapie standard permet un bénéfice significatif de la survie globale et de la survie sans récurrence. Ce bénéfice est faible sur le plan quantitatif, de l'ordre de cinq à six semaines. A noter également que cette significativité n'est pas prouvée chez les patients qui expriment faiblement PD-L1, et également dans la

population non asiatique et dans l'indication extra-hépatique, mais il y a des problèmes d'effectifs qui rendent un peu difficile d'être aussi affirmatif.

Il se pose la question du rôle respectif de durvalumab durant la phase d'induction et la phase d'entretien, d'autant plus que les courbes ne se séparent qu'au moment de l'arrêt de la chimio. Est-ce le traitement d'entretien qui fait la différence ou est-ce l'association dans la phase induction ? On ne peut pas répondre à cette question.

Ce traitement présente un gain pour les patients, je crois que c'est non discutable, mais il est de faible amplitude et on peut se poser le problème de la pertinence clinique compte tenu de l'amplitude de l'effet.

La présomption d'innovation. Durvalumab n'est pas un nouveau médicament. Il a déjà été utilisé. Il a été vu en commission de transparence qui avait accordé un SMR important et ASMR III dans le cancer bronchique non à petites cellules, et un SMR important avec un ASMR IV dans le cancer broncho-pulmonaire à petites cellules étendues. L'innovation consiste en son utilisation dans le cancer des voies biliaires, mais il ne s'agit pas d'une invention spectaculaire compte tenu des résultats, du moins de l'amplitude de l'effet, ni d'un traitement rupture dans la prise en charge de cette pathologie. La seule innovation n'est pas faible, c'est le fait de l'immunothérapie dans les cancers des voies biliaires, ça, c'est nouveau.

Le PUT est correct. Je n'ai pas vu de choses importantes qui pourraient être modifiées. Le laboratoire a un plan de développement mais dans d'autres cancers digestifs, dans le carcinome hépatocellulaire et le cancer de l'estomac, mais pas dans le cancer des voies biliaires. On aurait pu se poser la question s'il n'avait pas pu être discuté en traitement adjuvant dans certaines formes de présentations localisées et après chirurgie.

En synthèse, l'apport du durvalumab à la chimiothérapie gemcitabine/cisplatine apporte un gain significatif, mais modeste, tant en survie globale qu'en survie sans progression. Il n'entraîne pas de toxicité supplémentaire et n'altère pas la qualité de vie par rapport à la chimiothérapie seule dans l'indication revendiquée. Pour moi, la seule problématique que j'ai, c'est sur l'amplitude de l'effet. Merci.

Pierre Cochat, Président. - OK. Merci Patrick. Hugues.

Hugues Blondon, membre de la CT. - Je ne vais pas tout reprendre parce que beaucoup a déjà été dit. Je vais reprendre les quatre critères qu'on nous demande pour l'accès précoce. Pour les trois premiers, il n'y a aucune discussion, c'est oui pour les trois premiers. C'est une maladie grave, il y a un bénéfice, donc on peut considérer qu'il n'y a pas de traitement de traitement approprié, et bien entendu, le traitement ne peut pas être différé.

La problématique se pose maintenant pour savoir si ce traitement est réellement innovant, et s'il y a réellement un bénéfice substantiel. Là-dessus, il y a plusieurs points à discuter. Il y en a un qui me paraît important déjà, c'est qu'on est souvent confronté dans les accès précoces en cancérologie, à des essais de phase I, de phase II. Là, on est tout de même face à une étude de phase III, comparative, bien entendu, en double aveugle, sur un gros effectif. Cela doit être souligné, c'est un élément important dans la discussion, à mon avis.

Maintenant, concernant les résultats, cela a été bien dit par Patrick, la problématique est que le bénéfice en termes de survie est un bénéfice qu'on peut qualifier de faible, même si c'est statistiquement significatif. Il est de 1,3 mois en survie globale. Pour comparaison, l'étude qui a amené à ce que le protocole, CISGEM, soit le protocole de référence qui était comparé à la gemcitabine seule, cette étude avait montré un bénéfice en survie globale qui était pratiquement de quatre mois, avec des chimiothérapies cytotoxiques classiques. A l'époque, personne n'aurait considéré que le cisplatine était un traitement innovant. La question se pose de l'ampleur de l'effet, même si effectivement et cela a été souligné, l'adjonction du durvalumab ne semble pas entraîner d'altération de la qualité de vie, et ne semble pas entraîner d'effets indésirables significativement augmentés, et avec des effets des effets attribuables à l'immunothérapie, des effets immuns qui sont relativement modérés et confinés effectivement essentiellement aux effets thyroïdiens et cutanés.

Autre point qui mérite discussion, ce sont les études de sous-groupes. Comme cela a été dit, même si les effectifs sont faibles, en sachant que l'étude a été stratifiée sur les localisations, et les localisations sont importantes. Parce que les cancers intra-hépatiques, les cancers de la voie biliaire et les cancers de la vésicule biliaire sont des cancers qui sont différents, en termes d'évolution, qui sont différents en termes de prise en charge thérapeutique. Cette étude montre que le bénéfice n'est probablement pas identique dans les différents sous-groupes. Notamment, ils ne semblent pas retrouver, là encore, avec toutes les limites que l'on peut faire sur des études de sous-groupes, dans les adénocarcinomes de la vésicule biliaire. Or c'est finalement les pathologies dans lesquelles le besoin est le moins couvert, puisque ce sont clairement, parmi les cancers des voies biliaires, ceux qui ont le plus mauvais pronostic. C'est un point qui est interrogeable sur les études de sous-groupe.

Le deuxième point qui est interrogeable, notamment pour la transposabilité de ces résultats de cette étude où il y a beaucoup de patients asiatiques, à la population française, c'est que les études de ce groupe semblent montrer que le bénéfice dans la population dite occidentale est beaucoup plus faible que celui observé dans la population asiatique. Certes, l'étude n'a pas été stratifiée sur l'origine géographique des patients. Les intervalles de confiance se recoupent largement, mais c'est tout de même un point qui mérite d'être discuté, puisque l'*odd ratio* pour les patients occidentaux est de 0,89, je crois, 0,73 pour les patients asiatiques. Il y a tout de même une grosse différence et on peut s'interroger sur le bénéfice réel dans notre population en sachant que l'épidémiologie de ces cancers des voies biliaires est très différente en Occident et en Asie. En Occident, c'est une pathologie plutôt rare. En Asie, c'est une pathologie fréquente. L'incidence est environ 20 fois supérieure en Asie. Les facteurs épidémiologiques sont sans doute très différents, plus infectieux et parasitaires en Asie, probablement plus liés aussi à l'hépatite B et donc différents des facteurs qu'on observe en Occident. Il y a un certain rationnel aussi pour penser que l'effet du traitement puisse ne pas être le même dans les deux populations. C'est un point qui mérite d'être discuté.

Enfin, comme cela a été souligné, la séparation des courbes à six mois pose problème. Elle pose problème parce que dans le protocole de l'étude, la chimiothérapie a été protocolairement administrée pendant six mois, pendant huit cycles, ce qui est d'ailleurs le protocole recommandé par l'étude *princeps* qui a validé ce protocole. Mais ce n'est pas tout à fait dans les pratiques que l'on fait en France, puisque l'on a plutôt tendance en France,

lorsqu'un traitement montre une efficacité, une réponse, de poursuivre la chimiothérapie jusqu'à toxicité, ou jusqu'à progression. On peut s'interroger sur le fait d'abord de savoir si le durvalumab apporte un bénéfice en association avec la chimiothérapie, puisque pendant toute la période où il y a eu une co-administration, les courbes sont totalement superposables, que ce soit en survie globale ou en survie sans progression et finalement, on n'observe une différence qu'à partir du moment où le durvalumab seul est comparé au placebo. Clairement j'insiste, le fait de donner du placebo à un cancer des voies biliaires métastatique n'est pas une pratique qu'on a en France. Là, c'est un point qui mérite éclaircissement, même si on ne peut pas exclure que cette séparation des courbes soit liée à un effet un peu tardif du bénéfice de l'immunothérapie. C'est vrai que les effets dans beaucoup de pathologies sont un peu tardifs, mais rarement aussi loin que six mois.

J'ai été un peu long. En conclusion, je pense que l'innovation mérite d'être discutée. Y a-t-il réellement une innovation ? Même s'il y a un bénéfice, ce bénéfice que j'ai qualifié d'incrémental, peut-il être qualifié d'innovation ? C'est à la CT de trancher. C'est un vrai sujet de débat, de savoir si ces petits bénéfices en survie doivent être qualifiés d'innovation.

Ceci dit, pour ma part, et c'est mon côté clinicien, je considère que tout bénéfice qui peut bénéficier aux patients doit être retenu et je serai plutôt en faveur de reconnaître l'innovation et de donner un avis favorable à cet accès précoce. Mais il y a vraiment un point de discussion, de doctrine, sur le fait de savoir si un bénéfice purement incrémental, comme c'est le cas ici, représente une innovation. Merci.

Un chef de projet pour la HAS.- Sans compter toutes les interrogations sur les différents sous-groupes dont tu as parlé, pour lesquels on n'aura finalement pas la réponse. Julien.

Julien Peron, membre de la CT.- Merci beaucoup. J'aurai deux questions. La première, c'est pour bien comprendre le paysage de l'immunothérapie dans le cholangiocarcinome. C'est une question courte, c'est : y a-t-il d'autres immunothérapies qui sont allées jusqu'à la phase III dans le cholangiocarcinome ou le durvalumab est-il le seul ? C'est-à-dire qu'en général, on a toujours deux ou trois immunothérapies qui arrivent en même temps dans le cholangiocarcinome, y a-t-il d'autres essais positifs ou négatifs qui ont évalué l'immunothérapie ?

Hugues Bordon, membre de la CT.- A ma connaissance, c'est le premier. C'est le seul.

Patrick Dufour.- Pareil pour moi.

Julien Peron, membre de la CT.- Deuxièmement, c'est vrai que quand on regarde les courbes, on a l'impression qu'il y a 10 ou 15 % des patients qui effectivement ont un contrôle de la maladie un peu prolongé. Cela donne envie de réussir à l'identifier, si je comprends bien, ce n'est pas évident. Ma question, c'est : il me semble que, notamment dans le cholangiocarcinome intra-hépatique, il y a environ 20 ou 25 % des patients qui ont une addiction embosénique qui peuvent être traités par thérapie ciblée. A l'instar de ce qui se passe par exemple en cancérologie pulmonaire, a-t-on connaissance d'un effet différent dans ce sous-groupe pour au moins se dire que ces patients bénéficieraient moins de

l'immunothérapie ? Ou n'y a-t-il pas du tout ce type de connaissances pour l'instant à disposition ?

Patrick Dufour.- A ma connaissance, je n'ai pas de notion dans ce domaine. Les thérapies ciblées qui sont actuellement utilisées ou qui ont été publiées et qui donnent un gain, sont des traitements très clairement de deuxième ligne, et pas du tout de première ligne. Après, je n'ai pas de données, si dans ce sous-groupe, il y avait une différence de réponse à l'immunothérapie, ça, on ne sait pas. C'est-à-dire, en clair, tu poses la question, si en cas de mutation du gène FGFR2 par exemple, l'immunothérapie marcherait mieux ou pas, c'est cela ?

Julien Peron, membre de la CT.- Oui, c'est cela. C'est IDH-1, FGFR2, ou autre.

Patrick Dufour.- Je n'ai pas cette notion. Mais peut-être Hugues.

Hugues Blondon, membre de la CT.- On n'a pas de data là-dessus. Mais ce qu'il faut savoir aussi, c'est que chacun de ces groupes prit individuellement avec une mutation, une addiction est vraiment un groupe qui est quantitativement très faible. Cela représente à chaque fois quelques pourcentages des patients.

Pierre Cochat, Président.- Etienne.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Oui, ma question a été discutée. J'avais peut-être une question un peu méthodologique sur le fait qu'en effet, l'hypothèse qui avait été faite considérait qu'il y avait une proportionnalité des risques. On a l'impression que le fait que cette séparation un peu tardive, cela peut être une violation de cette hypothèse de proportionnalité des risques. Du coup, le modèle de Cox qui a été utilisé, je ne sais pas s'il est très valable. C'est une question pour nos méthodologistes.

Patrick Dufour.- Oui, plutôt pour les méthodologistes.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- En fait, le risque instantané n'a pas l'air d'être constant, au moins dans le bras chimio. On peut vraiment se demander si en effet, le bénéfice constaté n'est pas juste lié à l'arrêt de la chimiothérapie à six mois, et qui semble ne pas être une pratique habituelle, et qu'en fait, il n'y a pas de bénéfice à l'adjonction du durvalumab.

Hugues Blondon.- Là-dessus, il y a un point. D'abord, je n'ai pas trouvé dans l'étude quel était le statut des patients à l'arrêt de la chimio. Étaient-ils en réponse ou étaient-ils stables ? Je suppose qu'ils n'étaient pas progressifs. Mais s'ils étaient stables ou en progression, déjà en réponse, normalement on continue la même chimiothérapie. L'autre question que je n'ai pas retrouvé, c'est dans le bras chimio quand on arrête le traitement, quand les patients réévaluent, leur remet-on la même chimio ou qu'elles répondent initialement ? On n'a pas cet élément non plus.

Il y a une étude, dans le texte que je vous ai envoyé, qui regarde en fonction du statut à l'arrêt de la chimio, c'est-à-dire des patients qui sont en rémission complète, ou stables, ou en progression. Finalement, ceux qui sont en rémission, il n'y a pas de différence, c'est-à-dire que les courbes se superposent tout le long. Par contre, ceux qui sont stables, il y a un gain. Pour

ceux qui sont progressifs, évidemment, la question ne se pose pas parce qu'ils n'ont pas eu le même traitement.

La question, c'est effectivement ce qu'a dit Hugues, c'est l'ampleur de l'effet qui pose problème. Après, c'est à la CT de se positionner par rapport à cela. On serait dans un dossier standard de droit commun, je pense que la discussion ne serait pas la même. Mais là, on a un accès précoce. Six semaines, cela justifie l'accès précoce ? Auquel cas il faut vous attendre à avoir ce type de demande même quand il y a une semaine de gain.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- En droit commun, on va avoir le même dossier. Je pense.

Patrick Dufour.- Oui, mais là, on a un bénéfice. C'est un SMR qui va être discuté. En droit commun, je n'ai pas tellement d'états d'âme, sur l'accès précoce j'en ai un peu plus.

Pierre Cochat, Président.- OK. Albert.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- J'ai deux questions, une pour le chef de projet et la deuxième pour les oncologues. La première, c'est que finalement, on a vu que c'était difficile d'identifier la population qui pourrait le plus en bénéficier. Il y a dans le sous-groupe qui représentait, je crois, 50 % c'étaient des Caucasiens par rapport au côté asiatique. Dans le plan de développement, ont-ils prévu de refaire un travail sur une population caucasienne ? Autant en Europe, on accepte ce genre de travaux et de ne pas chercher à avoir la preuve chez les patients Caucasiens. Autant aux Etats-Unis, ce serait inimaginable qu'on ne leur impose pas de refaire une étude pour la population américaine. Ça n'est pas prévu ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non, ce n'est pas prévu. Le plan de développement est arrivé à son bout avec cette étude de phase III. Il n'est pas prévu d'autres données dans ce type de cancer de voie biliaire.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- C'est tout de même dommage parce que les faits, alors que c'est la moitié de la population, ne semblent pas aller dans ce sens.

Ma deuxième question, c'est pour les oncologues, par rapport au statut PD-L1. Il a été demandé de manière systématique, puisque c'est le mécanisme d'action du médicament, donc il est assez logique. Ma première question, c'est pourquoi ne pas avoir choisi que des patients qui représentent tout de même les deux tiers de la population, qui avaient un statut PD-L1. Cela aurait donné encore plus de poids au bénéfice, puisqu'on voit bien que quand le statut est négatif, le bénéfice est moins important. D'une manière globale, puisque c'est un mécanisme d'action de médicament qui est utilisé pour d'autres cancers, pour les autres cancers qui utilisent l'action sur l'inhibition du PD-L1, le médicament est-il systématiquement réservé que pour ceux qui expriment ce statut ? Ne faut-il pas le réserver à ces patients ? Merci.

Patrick Dufour.- Hugues va répondre également, mais pour moi, l'étude n'est pas stratifiée selon le taux d'expression de PD-L1, déjà cela pose un problème. Ils ont fait une étude par sous-groupe qui avait été demandée par l'ANSM en fonction d'un seuil qui est de 1, 5 ou 10 %. Mais quand on regarde le taux inférieur à 1 %, effectivement, le gain n'est pas significatif.

Même si en valeur absolue, il y a un gain, il n'est pas significatif, pour les populations ce n'est pas la même quantité et surtout, ce n'est pas stratifié. Dans les autres tumeurs, cela dépend des tumeurs. Il y a des tumeurs pour lesquelles effectivement, c'est réservé à des patients qui expriment la cible et d'autres, où ce n'est pas le cas, c'est très variable.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je n'ai pas grand-chose à ajouter. Je trouve que c'est très difficile d'avoir une idée sur cette étude dans les sous-groupes, sur l'influence de l'expression de PD-L1, sur l'efficacité. On ne peut pas en tirer d'éléments démonstratifs. Par ailleurs, sur les cancers digestifs, effectivement, c'est très variable selon les types de cancers, ou même au sein des mêmes cancers, avec des seuils selon les études qui ne ressortent pas, et selon les molécules qui ne sont pas exactement les mêmes. Il y a encore pas mal d'incertitudes là-dessus. Sans compter qu'il peut y avoir plusieurs modalités d'évaluation de l'expression de PD-L1. Cela complique encore les choses.

Patrick Dufour.- Comme l'a souligné Hugues, nous n'avons pas de données en fonction des facteurs de risque. On a parlé des infections virales qui sont effectivement plus fréquentes en Asie et pas du même type qu'en Europe. Il y a également en Asie beaucoup plus de causes parasitaires que ce que l'on a en Europe. Effectivement, cela peut peut-être poser des problèmes, mais on n'a aucune donnée là-dessus. Pour les hépatites, elles devaient avoir été traitées non actives.

Pierre Cochat, Président.- Sylvie.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- Je voulais revenir, Hugues en a parlé, sur la pertinence du bras contrôle, et le fait que si on compare un traitement continu à un traitement qui a une durée limitée dans le temps. Je voulais vérifier parce que c'est un essai en double aveugle, or il y a un l'arrêt de la chimio à six cycles. C'est ce que je n'ai pas compris, comment c'est possible dans un essai en double aveugle ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Cela correspond au protocole qui a été décrit initialement, avec le protocole CISEM dans la description, la publication initiale, et un protocole qui a une durée limitée, comme cela se fait dans certains pays. Il a une durée de, si mes souvenirs sont bons, huit cycles, ce qui fait exactement six mois. Cela a été appliqué de façon tout à fait légitime, à mon avis, du fait de cette référence dans cet essai. C'est un comparateur qui est pertinent, mais cela ne correspond pas nécessairement aux pratiques qu'on a en France. Chez les oncologues digestifs, on a plutôt tendance à poursuivre une chimiothérapie dont on considère qu'elle est efficace et bien tolérée.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- Ma question c'est : est-ce un essai en double aveugle, ou non ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est en double aveugle, absolument oui.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- Si, c'est en double aveugle, comment tu sais que le malade doit arrêter plutôt qu'il doit continuer ? C'est ce que je n'ai pas compris. La durée de traitement n'est pas la même dans les deux bras.

Un intervenant, membre de la CT.- C'est le durvalumab qui est en double aveugle.

Patrick Dufour.- Il ne continue pas. La chimiothérapie est interrompue, c'est placebo versus le traitement.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- D'accord.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Protocolairement, après six mois, chez les gens qui n'ont pas été progressifs auparavant.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- D'accord. Et le fait d'arrêter la chimio, c'était protocolaire, comme j'ai entendu ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, c'était protocolaire à six mois.

Patrick Dufour.- Ce n'est pas une habitude.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- D'accord, mais je trouve que dans l'interprétation de ce que l'on voit de la différence des courbes qui apparaît au moment où la chimio s'arrête, c'est un peu perturbant tout de même. Vous insistez beaucoup sur le fait que la différence est minime, le fait que sûrement les risques ne sont pas proportionnels, mais même si des gens disent que le HR qu'on estime globalement c'est une moyenne sur l'ensemble du suivi, cela revient tout de même. Ce qui m'interpelle, c'est l'interprétation que l'on peut avoir d'une différence qui survient quand la chimio s'arrête.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Nous sommes tous d'accord là-dessus. Patrick et moi avons souligné ce point. C'est clairement intéressant.

Pierre Cochat, Président.- De manière générale, cette histoire de différences des courbes qui apparaissent après six mois, serait-ce aussi rapide malgré tout ? Là, c'est vraiment juste après les six mois. Si ce n'était qu'un effet de l'arrêt de la chimiothérapie, aurait-on tout de suite comme cela une différence ?

Patrick Dufour.- C'est-à-dire qu'on ne sait pas quel est le statut des patients au moment de l'arrêt de la chimio. Sont-ils en réponse tumorale ou sont-ils stables avec un contrôle à trois mois ? On ne sait pas. Je ne l'ai pas trouvé dans l'étude initiale, la publication de l'ensemble de l'étude. Je n'ai pas trouvé ce résultat. Je ne sais pas si quelqu'un l'a, je ne l'ai pas. C'est très perturbant. Quelqu'un qui est en réponse, on n'arrête pas la chimio, très clairement, on continue. Avec des patients qui sont stables dans une pathologie qui est aussi grave, c'est déjà un résultat satisfaisant. Arrêter le traitement, sous réserve de le reprendre quand il y a une évolutivité, mais on n'est même pas sûr de cela. Il y a tout de même pas mal d'inconnus dans cette étude, je confirme également.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- J'insiste sur le fait que quand vous parlez de gain, même s'il est petit ou substantiel, n'oubliez pas de dire que c'est un gain sur la médiane, ce n'est pas individuel. Ce n'est dans chaque sujet qui va gagner six semaines.

Patrick Dufour.- Cette histoire de faire des études avec de l'immuno, d'abord en association à la chimio et on arrête la chimio et on continue l'immuno seul, on l'a déjà vu dans d'autres indications. Ce n'est pas la première comme cela. En hématologie, il y a déjà eu des choses comme cela, on s'était posé la question. Mais pour répondre clairement à la question, il faudrait un essai à trois bras ou à quatre bras pour arriver à répondre. Mais ils ne le feront pas.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- Ou il aurait fallu ne pas proposer d'interrompre la chimio après six cycles.

Patrick Dufour.- Oui, tout à fait. Je suis d'accord.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- Cela pose plein de questions, je trouve de comparer un traitement à un mauvais comparateur.

Patrick Dufour.- On compare un traitement à un placebo.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Encore une fois, ce comparateur est internationalement le comparateur utilisé. L'étude pivotale qui a permis d'adopter le protocole CISGEM, très clairement, le protocole s'arrête à huit cycles, donc six mois. Nos pratiques françaises sont un peu différentes de ces données. Le fait que ce soit le protocole de référence qui a été pris comme comparateur me paraît recevable, mais cela nous pose un problème vis-à-vis de nos pratiques locales. D'autant plus que, comme on l'a dit, le bénéfice dans la population caucasienne est également moins assuré que dans la population globale, asiatique, de l'étude.

Pierre Cochat, Président.- Serge.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je me pose la question de la futilité des résultats de cet essai dans le contexte européen pour les raisons suivantes. La première, c'est que les effectifs sont très importants, c'est à verser au crédit de cette étude. Il y a grosso modo 300 à 340 Européens dans cette étude, alors que sur 700 patients, le bénéfice est de 1 et quelques mois en termes de survie. Très clairement, il n'y a pas de bénéfice dans les 300 et quelques patients européens. Sans parler du fait que Hugues mentionnait le fait que ce sont probablement deux maladies différentes selon les continents, que les pratiques sont différentes avec la tendance de poursuivre la chimiothérapie en France. Très clairement, et personnellement, je pense que les résultats sont déjà minimes dans l'agrégat global, mais en ce qui concerne la France, ce sont des résultats négatifs et non applicables, puisque la stratégie thérapeutique n'est pas celle qui est appliquée en France.

Patrick Dufour.- C'est peut-être vrai, mais cela va poser un problème dans la conclusion. Parce que si l'on dit que c'est réservé à la population asiatique, parce que c'est ce qui est dit entre les lignes, quid de la population asiatique qui est en France, de première ou deuxième génération ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Personnellement, je trouve que déjà 1,3 mois, c'est à la limite de la futilité.

Patrick Dufour.- C'est ce que j'ai dit. Mon problème est là sur l'accès précoce, il est sur l'amplitude de l'effet. Je suis d'accord là-dessus.

Pierre Cochat, Président.- Dans un contexte d'un cancer très grave pour lequel tu disais qu'il y a tout de même 18 mois de survie. Rapporté à 18 mois de survie, ce n'est tout de même pas négligeable non plus.

Patrick Dufour.- Simplement, ce n'est pas spectaculaire. Cela a été rappelé dans l'étude GEMCIS versus GEM, le gain est de quatre mois. On a des résultats qui sont plus significatifs dans les autres études antérieures. 1,3 mois, je suis d'accord que c'est toujours bon à prendre. Je n'ai pas de problème là-dessus.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je reviens sur ce que j'ai dit bien, mais je pense vraiment qu'il y a quasiment un point doctrinal à avoir sur : un bénéfice, quel qu'il soit, en termes de survie globale, même minime, doit-il être considéré comme une innovation ? À mon avis, c'est le point dont nous devons discuter aujourd'hui.

Pierre Cochat, Président.- Là aussi c'est à ramener avec la survie globale de ce cancer.

Patrick Dufour.- Je suis d'accord, mais il faut tout de même à un moment qu'il y ait une discussion doctrinale sur le rapport : une survie à 18 mois, alors 2 mois, c'est bon. Si la survie est de cinq ans, ce n'est pas bon. Je n'en sais rien mais il faut tout de même se positionner. Sinon vous allez être inondés, j'exagère, mais vous allez avoir beaucoup de demandes avec des gains qui sont faibles. Une semaine est-ce bon ? 15 jours est-ce bon ? Avoir un traitement dans le pancréas qui faisait gagner 15 jours. C'est un problème de fond.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- D'autant que la démonstration statistique de la différence va dépendre beaucoup du nombre de patients inclus. Plus on aura des pathologies fréquentes, plus on aura la possibilité de détecter les toutes petites différences.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est toute la question de la fragilité des données. D'ailleurs, l'ESMO a publié un index de fragilité des données. Il va falloir qu'on se penche là-dessus.

Pierre Cochat, Président.- OK. Francis.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Je reviens une dernière fois sur les différences observées entre les populations. Pour reprendre la remarque de Patrick, finalement, il y a tout de même une population asiatique très minoritaire qui va être soignée en France. Comment doit-on formuler l'appréciation de l'intérêt aux réserves méthodologiques que j'ai entendues, sur lesquelles je ne reviens pas ? Comment doit-on formuler cela par rapport à la population ? Imaginons qu'il y ait un intérêt en population asiatique, et pas en population caucasienne. Doit-on prendre cela en compte ?

Sylvie Chevert, membre de la CT.- Il n'y a pas une baisse d'interactions. Si cela a été fait, les tests d'interaction ?

Francis Bonnet, membre de la CT.- Je ne crois pas.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est une analyse en sous-groupe complètement exploratoire. Le *Forest Plot* que je vous ai fait apparaître, était présent dans le *clinical study report*. A ma connaissance, non, il n'y avait pas de test d'interactions.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Cela veut dire qu'il n'y a pas d'argument fort pour faire une différence d'appréciation entre les deux populations aujourd'hui.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- On n'a pas d'argument fort pour se dire que l'hétérogénéité que l'on voit dans ces résultats est peu compatible avec le fait que les faits soient identiques dans toutes les populations.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Néanmoins, c'est tout de même une question qu'on peut être amené à se poser de façon récurrente, par ailleurs, de temps en temps.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je voudrais aussi amener un point là-dessus. La problématique n'est peut-être pas celle du fond génétique de la population, mais peut-être celle de l'épidémiologie de la maladie, comme cela a été déjà dit, et des facteurs de risque de ces cancers qui sont très différents en Asie et en Europe.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Oui, mais il y a une population asiatique qui vit en Europe.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, mais cette population qui vit en Europe n'est pas exposée aux mêmes facteurs de risque que la population native en Asie, c'est ce que je veux souligner.

Patrick Dufour.- Cela dépend quand ils viennent en Europe. On ne va (*inaudible 2.07.21*), cela va être ingérable ce truc.

Pierre Cochat, Président.- Une dernière question de Jean-Christophe Mercier.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je souscris complètement à la discussion. Ce qui me pose problème, c'est que c'est un bénéfice si court pour une population qui est hétérogène. Puisque manifestement, dans l'article non pas du *New England*, mais du *New England evidence*, c'est pour cela que j'ai mis un peu de temps avant de retrouver l'article que j'avais d'ailleurs lu au mois de juin, il y a effectivement une grande différence entre les populations asiatiques et européennes. Le groupe européen, c'est 350 patients. Peut-on donner un accès précoce pour un bénéfice aussi court ? Deuxièmement, peut-on donner un accès précoce qui soit différencie les populations, puisque l'évidence n'est pas claire pour les populations européennes dans ce qui est publié. Je ne sais pas, mais cela me frappe et me pose problème.

Pierre Cochat, Président.- S'il n'y a pas d'autres questions pour l'instant, Patrick, on te remercie pour ta présentation et tes interventions.

Patrick Dufour.- Merci. Je vous souhaite bon courage pour la discussion. Au revoir.

(*Monsieur Dufour quitte la séance.*)

Pierre Cochat, Président.- Il y avait des petites demandes de questions résiduelles. Il y avait Catherine Simonin et Michel.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Merci Pierre. Je voudrais intervenir sur les populations asiatiques. En effet, on ne peut pas stigmatiser une population qui vit en France, qui arrive à des temps différents et ne pas pouvoir les soigner.

Un intervenant.- Ce n'est pas le sujet.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Oui, mais justement. Toute innovation incrémentale en oncologie, j'ai rarement vu des innovations de rupture, mais cela peut amener un bénéfice. C'est une solution pour certains patients. C'est ce que je voulais rajouter. En oncologie, les révolutions n'existent pas forcément, à part sur des immunothérapies sur le mélanome, c'est vraiment la seule révolution. Il y a aussi quelques thérapies ciblées, mais c'est toujours incrémental. On avance à petits pas.

Pierre Cochat, Président.- Michel.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je fais deux commentaires. Le premier concerne ce que vous avez dit, c'est-à-dire qu'il y a une certaine robustesse dans cette étude, avec tous les éléments que j'ai entendus. Si on veut être cohérent, on est en train de dire qu'on ne va peut-être pas donner l'accès précoce, pour des raisons tout à fait entendables, à ce médicament, alors qu'on a pris d'autres médicaments sur l'accès précoce avec des données méthodologiquement plus faibles. C'est le premier point.

Le deuxième point, c'est sur le comparateur. On parle France et étranger. Vous avez dit qu'en France, on ne faisait pas pareil. J'ai tout de même entendu que le comparateur, c'est ce que dit Hugues Blondon, est celui qui est reconnu internationalement. Qu'est-ce qui nous prouve qu'en France, on fait mieux que les autres ? Effectivement, la façon dont on fait en France est une expérience pratique, est-elle démontrée être meilleure que ce qui est considéré comme le comparateur de référence ? Voilà mes deux questions.

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'ai perdu la première, mais je vais répondre à la deuxième. Non, nous n'avons aucune évidence là-dessus. C'est clairement, je l'ai dit, une pratique. D'ailleurs, pour certains cancers, les pratiques entre les oncologues généraux et les oncologues digestifs ne sont pas nécessairement totalement superposables. Il y a un côté de pratique.

Et la première question, Michel ?

Michel Clanet, Vice-Président.- La première question, c'est que je disais simplement qu'il faut qu'on soit cohérent dans ce qu'on fait. On a tout de même une étude qui a une certaine robustesse. On discute un certain nombre de sujets comme on le discuterait et comme on les discutera dans le droit commun. Mais il y a une présomption d'efficacité. On a pris des médicaments avec des données beaucoup plus faibles, et dans lesquelles il y avait une plus grande hypothèse de présomption, que dans celle-là où il y a un effet. Effectivement, après, je suis d'accord avec tout le reste, mais c'est pour une cohérence intrasèque.

Pierre Cochat, Président.- Je suis de l'avis de Michel. On a une étude qui est tout de même bien faite, comme on disait, une phase III, comparative, grande échelle, un effet global qui est relativement peu important, mais qui existe, même s'il est ciblé sur une population, on ne peut pas négliger cet aspect. Je pense aussi. Julien.

Julien Peron, membre de la CT.- Un commentaire rapide qui va dans le même sens. Dans l'accès précoce, on accepte souvent la présomption d'innovation, et en cancérologie, souvent la présomption de bénéfices en survie globale. Là, on a la démonstration d'un bénéfice en survie globale qui, en valeur médiane, est très faible, mais c'est toujours un peu le cas avec les immunothérapies. On peut clairement regretter le fait que la population des patients qui ont l'air de répondre à l'immunothérapie est bien plus faible que dans d'autres modèles tumoraux, néanmoins, elle n'est pas à zéro. Il me semble qu'il y a une démonstration d'efficacité faible, c'est clair, mais une démonstration d'efficacité. Par rapport à d'autres situations où on est sur la présomption d'une démonstration, on espère que dans le futur, une fois que les données seront nature, il y aura un bénéfice en survie globale qui apparaisse. Là, le bénéfice est démontré, c'est un peu mieux.

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

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je voudrais faire le commentaire en sens inverse. C'est-à-dire qu'on va avoir en droit commun exactement la même chose. On aura le même dossier avec 700 patients. Là, on a une robustesse de preuves, c'est clair, mais la question, c'est la taille de l'effet thérapeutique. Cette taille est-elle cliniquement pertinente ou est-elle futile ? Sachant que sur la moitié de la population, et ce n'est pas du tout de la stigmatisation, sur une moitié de population, c'est-à-dire 350 patients, il n'y a pas d'effet thérapeutique. Si on le prend en accès précoce, la discussion pour le droit commun va déjà être pliée.

Pierre Cochat, Président.- OK. Sur toutes ces données qui restent vraies, je vous propose malgré tout que l'on vote, dans la mesure où la discussion de l'accès précoce ne concerne finalement que le dernier point sur le caractère innovant. On est d'accord là-dessus. Je propose que l'on vote malgré tout la globalité de l'accès précoce, sachant que c'est sur ce dernier point que les éventuelles divergences pourront porter. On peut y aller si vous êtes d'accord. On vote pour ou contre ?

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Pour : 12 voix

Contre : 5 voix

Abstention : 4 voix

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Pierre, peut-on demander au laboratoire que justement, dans le cadre de la continuité de la démarche du dossier, qu'il s'engage à mettre des données caucasiennes européennes.

Pierre Cochat, Président.- Si on peut le faire, si réglementairement c'est possible, ce qui n'est pas forcément certain, j'y suis favorable. Sophie, qu'en penses-tu ? Comme il y a une connotation ethnique, et ce genre de choses, c'est toujours un peu difficile.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui, c'est un peu...

Julien Peron, membre de la CT.- En règle générale, la solution, c'est de passer par le pays plutôt que par l'ethnie. Dire Eurasie.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- D'ailleurs, c'est patients Asiatiques, patients non-Asiatiques, donc il n'y a pas de connotation de jugement de valeur sur l'ethnie.

Pierre Cochat, Président.- Il faudra peut-être voir avec les services juridiques, mais sur le principe, je suis entièrement d'accord. Il faudra le formuler différemment, en disant simplement qu'il faudrait inclure d'autres patients que ceux qui ont été inclus dans la première partie. Je suis d'accord, il faut qu'on trouve une solution.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Pardonnez-moi, mais dans l'article du *New England*, il y a effectivement quelque chose qui n'est pas passable en France, c'est *race asian*, *race non asian*, ensuite, il y a *region Asia*, *region Rest of the World*. C'est peut-être plus acceptable, la région et non pas l'ethnie.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Quand on parle de drépanocytose, on ne fait pas du politiquement correct. On dit que c'est les noirs, non ?

Pierre Cochat, Président.- Non, parce que la pathologie est directement liée aux noirs.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ce n'est pas plutôt la région que l'origine. D'après ce que disait Hugues, si ce sont des facteurs environnementaux, le fait qu'ils soient asiatiques, ce n'est pas le problème, c'est le fait qu'ils vivent en Asie. Et les Asiatiques qui sont nés en France...

Catherine Simonin, membre de la CT.- Oui, nous n'avons aucune donnée sur ce point. Je voudrais tout de même insister sur ce point. Nous avons une étude qui ne nous permet pas de conclure sur les facteurs de risque en France et les facteurs de risque en Asie, et sur une population donnée. Si les Asiatiques sont en France, on n'a aucune donnée pour savoir s'ils développent plus ou moins la maladie. Il faudrait tout de même des données épidémiologiques.

Pierre Cochat, Président.- On va trouver une solution, on ne va pas épiloguer là-dessus.

Hugues Blondon, membre de la CT.- O a des données épidémiologiques.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est la raison pour laquelle la formulation du *New England evidence* est peut-être pas mal. C'est *Rest of the Word* ou habitant l'Asie.

Pierre Cochat, Président.- Encore une fois, même cela, il faut qu'on le voie avec les services juridiques, mais on va introduire cette notion.

Michel Clanet, Vice-Président.- Vous parlez de quelles données ? Ce dont on a besoin, c'est peut-être des données en France, non ?

Pierre Cochat, Président.- La quantité d'effets.

Michel Clanet, Vice-Président.- Et chez les populations non asiatiques.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Pour répondre à Michel, c'est ce qui a été publié dans le *New England evidence*. C'est comme cela que les choses ont été présentées.

Un chef de projet pour la HAS.- On vous dira.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Dans l'accès précoce, on peut récolter des données via le PUT, mais dans ce cadre, on ne peut pas demander nouvelles données.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est pour cela que je ne comprends pas très bien de quelles données vous parlez.

Pierre Cochat, Président.- Celles du PUT, donc on aura forcément des patients non asiatiques, c'est évident.

Michel Clanet, Vice-Président.- Que va-t-on en faire et que va-t-on dire ? Dans le PUT, on va en avoir combien ? Je trouve que c'est se poser beaucoup de questions pour pas grand-chose.

Pierre Cochat, Président.- Oui, pour des données qui seront peu exploitables. Je suis d'accord.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Michel, je faisais allusion à une démarche avec l'ANSM et au niveau de l'EMA, parce que le problème va se poser avec les autres pays européens. Si on le fait au niveau franco-français, cela ne passera jamais au niveau du laboratoire. Alors que s'il y a une démarche au niveau du CHP, probablement que le poids sera tout autre, c'est ce à quoi je faisais allusion.

Pierre Cochat, Président.- Si on reste à l'échelle européenne, on aurait une partie de la réponse.

Index

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

embosénique.....8

Forest Plant14

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