



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 29 juin 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 (TNE intestinales) - Examen – Réévaluation SMR et ASMR

(Elif Hindié rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Monsieur Hindié, et merci d'avoir accepté de participer à cette évaluation. Nous allons voir LUTATHERA sur deux aspects.

Elisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Monsieur Hindié en situation de conflit d'intérêts.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Le produit va d'abord nous être présenté par le chef de projet. Ensuite, nous vous laisserons la parole. Nous avons aussi un expert interne, qui est le Docteur Hugues Blondon. Ensuite, nous aurons une contribution d'association de patients, APTED.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez ce jour la demande de réévaluation de l'ASMR de la spécialité LUTATHERA, qui est de l'octrotréotide radiomarqué au lutécium, un radiopharmaceutique, dans le périmètre restreint des tumeurs neuroendocrines intestinales.

Pour rappel, l'indication AMM est le traitement des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées, et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes.

Lors de la demande d'inscription en 2013, la commission avait conclu à un SMR important et une ASMR de niveau III par rapport à l'octrotréotide dans les TNE intestinales seulement, et donc un SMR insuffisant dans le périmètre des TNE non intestinales.

La commission, en 2018, avait demandé à être destinataire des données finales de la survie globale de l'étude pivotale NETTER-1. Le laboratoire, au décours de cette demande de données, sollicite aujourd'hui un SMR inchangé, donc important, et une ASMR III par rapport à l'octrotréotide mais dans la stratégie thérapeutique dans son ensemble.

Je fais un rapide rappel sur les données qui avaient été évaluées en 2018. Nous avons l'étude pivotale NETTER-1, une étude de phase 3, randomisée en ouvert versus octrotréotide à libération prolongée 60 milligrammes, avec 229 patients inclus atteints de TNE de l'intestin moyen. Le critère de jugement principal était la survie sans progression qui, comme vous le voyez dans le tableau ci-dessous, a montré une différence significative en faveur du traitement LUTATHERA, une médiane non atteinte et, dans le groupe octrotréotide, une médiane de 8,5 mois.

Les nouvelles données que le laboratoire nous a fournies à la date d'analyse finale du 18 janvier 2021 sont les suivantes. Il est à noter que durant cette période de suivi, les patients du groupe octrotréotide pouvaient faire un cross-over et être traités soit par LUTATHERA, soit par un autre traitement radioligand. Cela a concerné environ 38 % des patients du groupe octrotréotide.

Sur la survie globale, qui était un critère de jugement secondaire hiérarchisé, les données matures sont les suivantes. Après un suivi médian d'environ 6 ans, nous avons une médiane de 48 mois dans le groupe LUTATHERA et de 36,3 mois dans le groupe octréotide. Cette différence ne ressort pas comme significative.

S'agissant de données de tolérance en 2018, les événements indésirables les plus fréquents étaient assez classiques : nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées. Les événements indésirables d'intérêt particulier inhérents au mécanisme d'action de ce médicament étaient de type hématotoxicité, néphrotoxicité, cardiotoxicité et cancer secondaire.

A la date de l'analyse finale de janvier 2021, il n'y a pas de nouveau signal de tolérance. Les cancers secondaires continuent à être suivis. 3 patients du groupe LUTATHERA ont présenté 5 nouvelles tumeurs au total sur cette période de suivi allant de 2016 à 2021.

- un adénocarcinome œsophagien d'issue fatale ;
- un mélanome, un carcinome basocellulaire et un carcinome épidermoïde de la peau résolu pour un patient ;
- un autre carcinome épidermoïde de grade 2 résolu pour un troisième patient.

Il n'y a donc pas finalement de nouveau signal de tolérance.

Je vais tout de suite laisser la parole au Professeur Hindié, que je remercie d'avoir accepté d'expertiser le dossier, et au Docteur Hugues Blondon, qui est notre rapporteur interne.

Elif Hindié.- Merci beaucoup. Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs, je vous remercie de votre confiance pour cette réévaluation de LUTATHERA.

Pour rappel, il s'agit d'une radiothérapie interne vectorisée. Cette radiothérapie interne vectorisée est associée à une imagerie préalable qui permet de vérifier l'expression des récepteurs de la somatostatine sur l'ensemble des sites métastatiques, ce qui permet d'éviter ce traitement à des patients qui ont des cibles froides, qui ne bénéficieraient pas du traitement.

Il s'agit bien, dans la demande, des patients avec des tumeurs neuroendocrines intestinales progressives, exprimant les récepteurs de la somatostatine. La population cible avait été estimée, lors de la précédente évaluation, à 510 patients. Les chiffres indiqués par le laboratoire indiquent des ventes aux alentours de ■■■ à ■■■ patients. Je pense que l'on peut projeter 400 patients traités par an, ce qui me paraît raisonnable.

Je parlerai des analyses de données de NETTER-1, notamment des analyses récentes, et j'illustrerai aussi quelques points récents de la littérature. Je ne reviendrai pas sur le schéma de l'étude, déjà exposé.

Voici les courbes de survie sans progression qui avaient été publiées dans le New England et dans l'analyse intermédiaire demandée par la FDA et l'Agence européenne du médicament. Dans cette analyse non protocolaire intermédiaire, on avait atteint la survie sans progression

de 28,4 mois dans le groupe LUTATHERA versus 8,5 moins, ce qui correspondait à un bénéfice en survie sans progression de 20 mois chez ces patients.

Aucun des groupes de patients prédéfinis ne paraissait ne pas bénéficier de ce traitement, qu'il s'agisse de tumeurs de grade 1 ou 2, de patients de moins ou de plus de 65 ans, de patients qui ont des métastases uniquement hépatiques ou hépatiques et extrahépatiques.

La survie globale était une survie qui n'avait pas atteint le seuil de la significativité prédéfini pour l'analyse intermédiaire, bien qu'elle paraissait très prometteuse. Comme l'a indiqué le chef de projet à partir de la publication de ces résultats, les patients avaient le droit au cross-over à partir du moment où ils avaient progressé ou s'ils avaient terminé 18 mois de traitement.

On voit bien que dans cette analyse finale de la survie globale, la différence des médianes de survie est de 11 mois. Cette différence n'est pas significative et les courbes se rejoignent par la suite.

Si l'on regarde par intervalle de temps, on voit que le pourcentage de décès est plus élevé dans le groupe contrôle à 2 ans, à 3 ans, puis les différences s'amointrissent au cours du temps pour retrouver l'absence de différence à 5 ans. Bien sûr, le fait que 36 % des patients du groupe contrôle aient reçu du lutécium a probablement eu une influence sur les résultats, donc les auteurs avaient également effectué une analyse avec ajustement pour ce cross-over. On voit des courbes qui s'écartent, un hazard ratio qui est meilleur, mais qui n'atteint pas le seuil de significativité.

Un point qui me paraît très important est la qualité de vie, parce qu'à l'époque de la précédente évaluation, les articles n'étaient pas parus. Là, on a les données que l'on peut étudier in extenso, notamment cet article du JCO de 2018. On voit que l'on a des questionnaires délivrés de l'EORTC, les questionnaires classiques, qui étaient des questionnaires plus spécifiques. On a six grands domaines où il y a une différence significative de survie avec une bonne qualité jusqu'à détérioration, notamment la différence dans l'état de santé général, comme indiqué par le patient, qui est une différence très significative de 22,7 mois jusqu'à détérioration.

Voici les six grands domaines où le p est hautement significatif en faveur du LUTATHERA. Aucun p n'atteint la significativité pour le bras contrôle.

Voici les courbes qui montrent le temps écoulé jusqu'à détérioration de 10 points de qualité de vie pour les patients.

Maintenant, je vais parler des résultats à long terme pour la tolérance. Les deux points importants à vérifier étaient la fonction rénale et le risque hématologique. On a un cas où le taux de créatinine a augmenté, atteignant un grade 3 d'augmentation. Je n'arrive pas à bien préciser s'il s'agit d'un ou deux cas, mais sur l'ensemble des deux bras il n'y a pas de différence significative.

Concernant le risque de myélodysplasie, ce risque est réel. Il y a deux patients qui ont développé une myélodysplasie, donc ce risque est à 2 %, dont un à l'issue fatale. Il y a un troisième patient qui a une cytopénie réfractaire.

Je me suis aidé d'une publication toute récente qui définit encore mieux le risque de myélodysplasie et de leucémie aiguë myéloblastique. C'est une étude de pharmacovigilance de l'Organisation mondiale de la santé dans laquelle ils colligent 1 647 cas de patients ayant reçu LUTATHERA et placent le taux de myélodysplasies à environ 1 % et le risque de leucémie à environ 0,3 %.

Je me permets d'attirer l'attention de la commission sur un point important. Certaines études dans la littérature indiquent un risque de myélodysplasie nettement plus élevé. Il faut savoir que toutes ces études sont issues d'essais cliniques qui ont combiné la radiothérapie interne vectorisée avec la chimiothérapie. Or, notamment la chimiothérapie pour le pancréas, dans ces tumeurs neuroendocrines, contient souvent le témozolomide, un alkylant, ce qui augmente considérablement le risque de myélodysplasie.

Sur la diapositive suivante, cet article m'a paru important également parce que l'étude NETTER s'était arrêtée à 75 ans pour les inclusions. Cette étude montre que pour des patients de plus de 79 ans, la tolérance est également extrêmement bonne.

Quelles sont les alternatives thérapeutiques ? Bien sûr, on a l'évérolimus ou les analogues à forte dose. Pour l'évérolimus, les limites sont bien connues. D'une part, c'était une étude qui n'était pas sous groupe à forte dose, mais contre placebo. Elle était limitée aux tumeurs non fonctionnelles. Elle mélangeait les tumeurs gastrointestinales et les carcinoïdes pulmonaires, et on voit que le hazard ratio pour la survie sans progression est nettement moins bon que pour le LUTATHERA.

Ce qui est encore plus important et que je n'ai pas montré sur la précédente diapositive, c'est que le profil de toxicité est nettement moins bon pour l'évérolimus, et qu'il n'y a eu aucun impact sur la qualité de vie des patients. C'est-à-dire qu'il n'y a pas eu de différence de détérioration entre les deux.

Lorsque l'on augmente les taux, c'est-à-dire que l'on utilise de l'octréotide à forte dose ou du lanréotide à doses rapprochées, on voit que l'effet sur la médiane de survie sans progression est finalement assez faible.

Sur cet article dans le JAMA, qui est relativement intéressant, ils reprennent une grande série de patients en regardant leur survie sans progression en fonction du type de traitement qu'ils ont reçu dès lors qu'ils avaient une progression. Ils comparent la PRRT à la chimiothérapie et aux thérapies ciblées, évérolimus et autres, et le hazard ratio est très en faveur de la radiothérapie interne vectorisée. Vous voyez que ce hazard ratio est de 0,41 pour le pancréas et de 0,19 pour les tumeurs intestinales. On voit ici les courbes de différence de survie sans progression en fonction du type de traitement que les patients ont reçu à progression, et c'est très en faveur de la radiothérapie interne vectorisée.

Enfin, il y a cette revue systématique qui est parue très récemment et qui montre que la radiothérapie interne vectorisée est le seul traitement à ce jour qui apporte un bénéfice en qualité de vie.

Je termine en montrant que le référentiel français, qui est le Thesaurus de cancérologie digestive, place LUTATHERA en première ligne lors de la progression, donc en premier traitement. C'est également le cas pour l'ESMO, qui accorde à ce traitement le niveau de 4 sur l'échelle de bénéfice.

Ma conclusion repose sur le fait que pour ces patients avec une très forte morbidité, une qualité de vie détériorée et des symptômes qui pénalisent leur mode de vie, ce gain substantiel en survie sans progression est majeur. La différence de médiane de survie globale n'est pas significative mais on ne peut pas ignorer le fait qu'il y a eu ce cross-over. La tolérance du produit est excellente. L'apport sur la qualité de vie est excellent. Depuis la dernière commission, l'organisation des soins fait que ces patients sont très facilement traités dans différents points du territoire et les recommandations françaises de l'ESMO placent ce traitement en premier. Je conclus donc personnellement à une forte amélioration du service médical rendu.

Je vous remercie pour votre confiance.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup. Hugues Blondon ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Bonjour. Je ne vais pas revenir sur tout ce qui a été fort bien exposé ni reprendre ce que je vous avais écrit dans mon rapport. Je vais essentiellement essayer d'analyser la demande précise du laboratoire, c'est-à-dire le maintien de l'ASMR III et sa demande d'ASMR en stratégie versus l'octréotide retard à double dose.

Juste pour éclairer un peu les choses, il faut bien comprendre que les tumeurs neuroendocrines du midgut métastatiques sont des tumeurs d'évolution très lente. On voit par exemple dans cette étude que la médiane de survie dans le groupe traité est de 48 mois, et non pas semaines, donc 4 ans. On estime que la survie des patients qui ont ce type de pathologie peut s'étendre de 5 à 10 ans. Il faut être conscient également qu'y compris pour les patients métastatiques, l'observation peut être une alternative thérapeutique et que d'ailleurs, en général, la prise en charge commence par une période d'observation avant d'envisager une thérapeutique. C'est un point très, très important à comprendre pour analyser les résultats.

L'autre point important est que dans ce type de maladie, il n'y a pas que le syndrome tumoral qui est problématique pour le patient et qui altère sa qualité de vie, mais il y a également le syndrome sécrétoire qui est constant dans les tumeurs du grêle neuroendocrines, que l'on appelle les tumeurs carcinoïdes en français. Le syndrome carcinoïdien, qui entraîne notamment des diarrhées parfois très invalidantes, des flushs très inconfortables, mais également des cardiopathies qui peuvent être extrêmement sévères, est un élément très important de la prise en charge.

Enfin, comme l'a montré Monsieur Hindié, cette prise en charge est réalisée dans des RCP spécialisées. On a vu l'algorithme qui est complexe parce que plusieurs lignes thérapeutiques

sont possibles et la place respective de ces lignes est compliquée, et elle est discutée au cas par cas, comme c'est rappelé dans le Thesaurus. La prise en charge est au cas par cas, ce qui veut dire qu'il est quand même difficile de faire des algorithmes très précis pour tous les cas de prise en charge.

Pour me recentrer sur la demande du laboratoire, je constate que lors de la première évaluation, il avait été accordé une ASMR de niveau III, ce qui est assez inhabituel pour une pathologie cancéreuse dans laquelle il n'y a pas de bénéfice démontré en survie. Je pense que la commission avait été à l'époque extrêmement sensible au fait que le bénéfice en survie sans progression était tout à fait majeur. On a rappelé que l'odds ratio était à 0,18, tout à fait considérable, avec une augmentation de la survie sans progression de 20 mois, et que par ailleurs, à mon sens — et je voudrais insister là-dessus et c'est pour cela que j'ai fait un long rappel sur l'histoire naturelle de la maladie —, la survie sans progression, c'est cliniquement pertinent puisque c'est autant de temps où le patient qui survit longtemps est, on peut le penser, indemne de progression tumorale et indemne de symptômes.

Le fait que le patient soit indemne de symptômes et indemne de symptômes sécrétoires n'apparaissait pas très clairement dans les premiers résultats de l'étude NETTER mais apparaît beaucoup plus clairement dans les résultats qui ont été publiés secondairement, dédiés spécifiquement à la qualité de vie, qui ont été rappelés précédemment. Ce sont des résultats un peu difficiles à interpréter parce que c'est une étude en ouvert, on comprend bien pourquoi, mais ils sont très démonstratifs puisque pour la quasi-totalité des items de qualité de vie qui ont été explorés, il y a un retard à la dégradation, notamment pour les critères spécifiques liés au syndrome sécrétoire présent en rapport avec la maladie, c'est-à-dire la diarrhée. En effet, le délai à la réaggravation de la diarrhée est tout à fait prolongé avec ce traitement.

Je pense que sur le plan de l'ASMR j'ai dit tout ce que je voulais dire. Le fait que la survie globale n'atteigne pas le seuil de significativité, même si dans les deux bras on voit qu'il y a pratiquement un an de différence de survie globale, n'est pas fondamental à mon avis parce que j'insiste, la survie sans progression me paraît tout à fait cliniquement pertinente. En plus, il y a une pollution de l'interprétation de cette survie globale par le cross-over, avec le LUTATHERA mais également avec d'autres thérapeutiques, avec d'autres radioéléments qui ont été utilisés chez ces patients, et il faut voir également que chez ces patients souvent âgés qui ont une survie longue, il y a aussi une pollution de l'analyse de la survie globale liée au fait qu'il y a aussi une mortalité sans doute liée aux décès d'autres causes et que la mortalité spécifique est difficile à capter dans ce type d'étude.

En résumé, sur la base de ces données, et malgré le fait que les données de survie globale dans l'étude actualisée ne soient pas statistiquement significatives, il me semble que l'ASMR III reste tout à fait justifiée, et je rejoins là-dessus ce qui a été dit précédemment. Le bénéfice de cette thérapeutique pour les patients dans cette pathologie me paraît tout à fait important.

La deuxième revendication du laboratoire concernait le comparateur. Bien entendu, l'ASMR avait été accordée vis-à-vis du comparateur de l'étude, qui est l'octréotide retard à dose majorée, à dose doublée, qui était une alternative tout à fait acceptable du moins dans les maladies qui n'étaient pas très progressives, en sachant que la somatostatine retard dans ce

type de pathologie a un double effet : un premier effet qui est le contrôle du syndrome sécrétoire, mais également un effet sur la progression tumorale qui est parfaitement démontré. Il est donc logique d'accorder l'ASMR contre le comparateur de l'étude.

Y a-t-il des raisons de changer et d'accorder l'ASMR en stratégie ? Il s'agirait de changer versus les autres propositions thérapeutiques possibles, qui peuvent être par exemple :

- l'évérolimus dont a parlé Monsieur Hindié, en sachant que le bénéfice d'évérolimus n'est pas forcément très bien assis et que les effets secondaires sont tout à fait considérables ;
- les chimiothérapies, en sachant que ce sont des tumeurs peu chimiosensibles et que les chimiothérapies ont une très importante toxicité, notamment les allongements qui sont utilisés ;
- des thérapeutiques variables, puisqu'il faut savoir aussi que l'on peut faire du debulking tumoral ou des chimioembolisations, pour essayer de diminuer la masse tumorale.

Pour reprendre le fil, je ne vois pas d'élément nouveau de démonstration très clair sur la place du LUTATHERA vis-à-vis de ces autres thérapeutiques possibles, et pour ma part, je ne vois pas réellement de raison de le positionner, malgré le positionnement des sociétés savantes, autrement que nous l'avions fait lors de la dernière évaluation.

Je suis ouvert aux questions.

Pierre Cochat, Président.- Merci.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Nous avons une contribution de l'Association de patients porteurs de tumeurs endocrines diverses. Elle est née en 2009. Elle est non agréée, mais elle a rejoint l'Alliance maladies rares en 2011. Elle est membre plénière de l'International neuroendocrine cancer alliance. Ce sont 200 adhérents dont 126 patients. Ils précisent qu'il n'y a pas de professionnel de santé ni d'industriel.

En fait, c'est un complément de la contribution qu'ils avaient déjà produite pour l'examen du 10 septembre 2021. Cela s'appuie sur les données administratives et donc les accès avec remboursement spécifique dans les tumeurs neuroendocrines pancréatiques.

Le fardeau de la maladie n'est pas rappelé. Simplement, notamment en toute confiance dans le réseau Renaten, l'association indique qu'elle a compris que la maladie n'est pas curable mais contrôlable, et donc qu'en cas de dépassement des traitements de première ligne, évidemment, le LUTATHERA, pour eux, est positionné comme une thérapie de recours qui est caractérisée par la simplicité du mode d'administration, une faible durée d'hospitalisation, une récupération/réhabilitation accélérée et un retour à une vie quasi normale pendant deux à quatre années. Ils citent les études NETTER-1 et OCCLURANDUM.

Vient ensuite le gros de leur contribution sur la problématique de l'accès. Ils rappellent que depuis 2015, la radiothérapie interne vectorisée fait partie de l'arsenal thérapeutique disponible en France, mais n'a pas été accessible à tous les patients (les patients en

progression exprimant des récepteurs à la SST), et en tout cas, pas accessible de façon équitable. Ils rappellent que l'AMM a été donnée à l'ensemble des tumeurs gastroentéropancréatiques de grade 1 et 2 évolutives, mais que dans un premier temps, son autorisation a été restreinte via une ATU de cohorte pour les tumeurs primitives du grêle et en ATU nominative pour les tumeurs pancréatiques, avec un délai de réponse très variable pour chaque dossier selon les régions et en fonction de la disponibilité dans quelques centres dispensant le traitement.

Depuis 2017, l'accès a été limité à une inclusion dans une étude clinique de phase 2 pour les tumeurs en comparaison avec le sunitinib après tirage au sort, et cette étude n'est pas ouverte aux inclusions depuis 2019.

Ils rappellent que c'est une pathologie rare d'environ 1 000 cas par an et qu'il y a peu d'armes.

En fin de compte, l'accès à la radiothérapie, pour eux, introduit une iniquité et une perte de chance qui peut résulter de la localisation de la tumeur, de la région où vivent les patients, et notamment de la présence d'un centre de référence, du poids exercé auprès des ARS notamment pour l'accès à des budgets en sus, de l'ancienneté du diagnostic et du pays où les patients vivent. Ils rappellent en effet le cas particulier de la France puisque la thérapie est accessible sans distinction de localisation en Allemagne, en Belgique, aux Pays-Bas, en Italie et en Espagne pour ne citer qu'eux.

Malgré les recommandations, et ils citent notamment la SNFGE, les patients français se voient proposer la chimiothérapie SSA, sunitinib/évérolimus, la radiologie interventionnelle et la chimiothérapie de seconde ligne, et, pour les plus « chanceux », la radiothérapie RTIV, suivant la région où ils vivent et le centre de référence où ils sont suivis, selon les accords de l'ARS et les budgets supplémentaires consentis.

Des patients et familles sont en plein désarroi et certains ont lancé des appels aux dons pour permettre le financement de la RTIV en changeant de région, et d'autres ont arrêté et ont donc, dit l'association, abandonné tout espoir de stabilisation/régression ou n'ont pas eu le temps d'attendre et sont aujourd'hui décédés.

Pour toutes ces raisons, l'association appuie fortement la demande de remboursement en instance pour tous les patients TNEp, en espérant une réponse positive.

Ils s'inquiètent aussi des différents reports de prestations liés à la crise sanitaire Covid. Ils craignent qu'il y ait des difficultés d'accès liés à la disponibilité des équipements et des chambres radioprotégées. Pour finir, ces délais sont clairement perçus comme une injustice profonde. Des liens vers des articles de presse et des études sont inclus dans la contribution.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je me demande si cela ne s'applique pas plutôt à la deuxième partie que nous allons voir tout à l'heure concernant l'extension d'indication, Jean-Pierre.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Je croyais que nous voyions les deux en même temps.

Pierre Cochat, Président.- Non, parce que c'est le pancréas pour l'autre. C'est peut-être mieux que nous les voyions en deux fois.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- D'accord. Dans ce cas, c'est fait.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Tu pourras rebondir éventuellement sur un point précis, si tu veux. Jean-Claude a une question.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- J'avais une question spécifique sur les atteintes cardiaques évoquées tout à l'heure. On sait qu'elles sont fréquentes. Pour ceux qui ne le savent pas, il s'agit de fibroses endocardiques spécifiques localisées au cœur droit, et en particulier aux valves tricuspides et pulmonaires, entraînant des fuites majeures et quasiment incurables. Ces atteintes cardiaques dans les grandes séries sont responsables de 30 % à 40 % des décès. Je voulais savoir si, dans les études sur le LUTATHERA, il y avait eu des analyses spécifiques de l'atteinte cardiaque, en termes d'incidence et d'évolution, lorsqu'elle préexistait.

Elif Hindié.- Je ne sais pas si c'est à moi de répondre. Ce qui est important à prendre en compte pour ces patients, c'est d'avoir une analyse complète cardiologique avant de démarrer le traitement, c'est-à-dire de ne faire prendre aucun risque qu'au moment du traitement il y ait une possibilité d'exacerbation transitoire par libération d'hormone, ou qu'il y ait une exacerbation par l'apport de fluide ou d'acides aminés administrés.

Tous ces patients ont une analyse cardiologique complète, une échographie, une analyse de leur risque, une analyse des valves, et en général le résultat par la suite est bon, mais il n'y a pas d'étude qui ait regardé spécifiquement l'évolution au niveau des valves pour les patients traités et non traités. Il n'y a pas eu une analyse spécifique par groupe à ce niveau-là. La seule chose que l'on fait, c'est une précaution de bien regarder, de stabiliser l'état cardiologique avant le traitement.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Si je peux compléter, durant la période de suivi de 2016 à 2021, en termes de collecte de données de tolérance, la cardiotoxicité faisait partie des événements indésirables d'intérêt, mais il est à noter que durant cette période de suivi, seuls les événements indésirables d'intérêt particulier considérés comme liés au traitement, dont les cardiotoxicités, ont été collectés. Du coup, on n'a pas eu une collecte exhaustive pendant la période de suivi.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je ne parlais pas tellement de cardiotoxicité mais d'effet sur l'histoire naturelle des atteintes cardiaques.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- D'accord.

Pierre Cochat, Président.- Julien ?

Julien Péron, membre de la CT.- Merci. Sait-on, dans l'étude princeps, quel était le pourcentage de patients qui avaient des symptômes cliniques du syndrome sécrétoire ? A-t-on une idée de l'évolution de ces syndromes cliniques ?

Elif Hindié.- Les syndromes où il y a eu un effet qui était positif sont les diarrhées. Je ne pense pas qu'il y ait eu une différence significative entre les deux groupes en termes de flush, mais il faut savoir que le bras contrôle était le bras octréotide à forte dose, donc c'est un traitement qui en soi est un traitement des symptômes. Par conséquent, du fait que l'on ait doublé la

dose, il n'est pas étonnant que dans un premier temps on n'ait pas remarqué de différence sur cet aspect. La différence significative était sur les diarrhées. C'est ce que je peux dire. Je n'ai pas le pourcentage exact de patients avec symptômes et sans symptômes.

Julien Péron, membre de la CT.- Il y avait eu une démonstration en critère secondaire d'une meilleure réduction de la proportion de patients avec diarrhées ?

Elif Hindié.- Oui. Il y avait un hazard ratio pour la diarrhée de 0,473, donc un p de 0,071, en temps à détérioration des symptômes de diarrhée.

Julien Péron, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, Président.- J'ai une question pour Hugues. Tu as dit tout à l'heure que l'évérolimus était particulièrement mal toléré. Est-ce particulièrement dans cette indication ou y a-t-il d'autres raisons ? Ce n'est pas que j'en fais un traitement de choix mais c'est juste pour comprendre.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Non, ce n'est pas spécifique à cette pathologie. L'évérolimus est un traitement qui a beaucoup d'effets secondaires, notamment les mucites importantes, les effets secondaires pulmonaires. C'est un médicament qui n'est pas bien toléré, mais ce n'est pas spécifique.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ?

Dans ce cas, Monsieur Hindié, je vous propose que nous vous laissions un petit moment pour que nous votions sur ce dossier intestinal, et nous vous recontactons ou vous revenez dans la salle d'attente directement, et comme cela nous vous ferons rentrer dès que nous serons sur le pancréas.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Le Professeur Hindié intervenait pour les TNE intestinales mais n'intervient pas pour les TNE pancréatiques. Nous avons Hugues Blondon avec nous.

Pierre Cochat, Président.- Pardon.

Elif Hindié.- Je vous souhaite un bel après-midi, merci.

Pierre Cochat, Président.- Excusez-moi, merci beaucoup. Je suis désolé de cette erreur.

(Elif Hindié quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Michel a un commentaire.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je voudrais revenir sur l'ASMR III ou IV. Hugues, j'ai bien entendu le fait que tu considères que la SSP est effectivement, dans le cas particulier, le critère pertinent. Je voudrais interroger Sylvie sur le commentaire qui est fait et sur l'explication du fait qu'il n'y ait pas de survie globale parce qu'on a utilisé le médicament chez ces patients et qu'il y a des comorbidités, mais il me semble que c'est le sujet en général dans toutes les études de cancérologie.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'avais deux choses à dire. C'est ce que les Anglo-Saxons ou la FDA appellent le treatment policy effect. C'est-à-dire que là, on est en train de mesurer l'effet d'une stratégie thérapeutique qui consiste à commencer par ce traitement, et non pas à vouloir essayer de comprendre forcément l'effet pharmacologique du produit. C'est la première chose et c'est d'ailleurs ce qui justifie le fait que l'analyse première de ce type d'essai randomisé repose sur une analyse en intention de traiter. C'est le premier point.

Je pense que dans toutes les pathologies notamment hématologies, et je pense qu'Étienne et Sylvie auraient beaucoup à dire, c'est toujours le cas du fait que quand les maladies progressent, on peut leur donner autre chose.

La deuxième chose que je voulais dire est qu'il nous a présenté brièvement une comparaison secondaire, il nous a montré une courbe où l'analyse a pris en compte ces changements de traitement dans le bras expérimental, et elle ne montrait pas non plus de bénéfice significatif. J'ai envie de dire que pour ces deux raisons, non seulement la stratégie ne permet pas de bénéficier en survie, mais en plus, quand on prend en compte les changements de traitement par une méthodologie qui m'avait l'air adéquate, on ne trouve pas non plus de bénéfice. Je ne sais pas si j'ai répondu à ton interrogation.

Michel Clanet, Vice-Président.- Tout à fait.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je voudrais répondre aussi à Michel. Nous ne sommes pas dans la situation habituelle de cancérologie où on a une médiane de survie de 1 an, 2 ans ou 3 ans. On n'est pas dans un cancer du poulmon. On est dans un cancer où l'espérance de vie des patients est longue, avec le fardeau de la maladie. Je pense qu'au-delà de la survie, l'un des objectifs cliniques pour le praticien est d'assurer la qualité de vie pendant ce très long délai de survie. C'est un élément.

Effectivement, peut-être qu'en stratégie on peut avoir d'autres traitements et d'autres ordres de traitement, toutefois, là encore, même s'il n'y a pas de comparaison directe, les praticiens prennent nécessairement en compte les effets secondaires des thérapeutiques. Là, pour ce traitement-là, outre le fait que ce soit un traitement transitoire et non pas jusqu'à progression, puisque c'est un traitement limité dans le temps, les effets secondaires sont limités par rapport aux alternatives que je peux vous détailler mais qui à mon sens peuvent dégrader la qualité de vie et ne contrôlent pas forcément le syndrome sécrétoire, et nécessitent donc en plus un contrôle du syndrome sécrétoire.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais cela contredit ta conclusion de tout à l'heure.

Hugues Blondon, membre de la CT.- En quoi ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'ai cru comprendre que tu disais que les résultats présentés ne remettaient pas en cause le fait que dans la stratégie on n'avait pas d'élément déterminant pour changer l'ASMR versus octréotide plutôt que dans la stratégie.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, parce que nous n'avons pas d'élément déterminant factuel pour le faire. Là, je pense plutôt à la suite de l'évolution du dossier.

Après, il y a deux aspects dans notre évaluation. Il y a l'évaluation pour le réglementaire et pour la suite du dossier, et il y a l'évaluation par rapport à la prise en charge des patients. C'est vrai qu'il n'y a pas de data objective pour soutenir cela en l'absence de comparaison directe. Après, il est clair que si tu disposes de deux thérapeutiques dont l'une semble avoir plus d'effets indésirables, tu préféreras celle qui a le moins d'effets indésirables.

Pierre Cochat, Président.- Étienne ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'était juste deux petits commentaires assez proches de la question de Michel pour alimenter la discussion sur la gradation de l'ASMR. J'ai relu un peu l'évaluation initiale, et notamment les verbatim des débats qu'il y avait eu pour justifier l'ASMR III. En fait, la commission avait octroyé une ASMR IV qui avait été montée à une ASMR III après l'audition du laboratoire sur la base d'une présomption de début d'effet sur la survie globale. Il avait été jugé qu'il fallait attendre trop longtemps pour avoir un effet sur la survie globale compte tenu du caractère assez indolent de l'évolution de cette maladie et que les courbes commençaient à se séparer, même si ce n'était pas statistiquement significatif. En tout cas cela avait pas mal joué dans l'octroi de l'ASMR III. C'est un point.

C'est vrai que dans un autre contexte plus récent, nous avons vu ixazomib dans le myélome avec un peu le même genre de dossier, avec une ASMR IV qui avait été donnée sur une augmentation de la PFS, et quand nous l'avons revu à l'aune des résultats finaux sans effet sur la survie globale, nous avons d'abord mis un SMR insuffisant puis une ASMR V après l'audition, avec également une influence que l'on peut juger comme cliniquement pertinente d'avoir une rechute de myélome.

J'étais plutôt parti pour dégrader l'ASMR avec une ASMR IV, en sachant qu'en termes d'accès au médicament, ce sera toujours possible avec une ASMR IV. C'est vrai que l'on est quand même un peu déçu qu'il n'y ait pas de résultat sur cette survie globale malgré toutes les remarques qui ont été évoquées précédemment.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Julien Péron ?

Julien Péron, membre de la CT.- Mon commentaire rejoint un peu ce que disait Hugues, qui a déjà insisté une fois dessus, donc je vais aller vite. Dans ces maladies cancéreuses avec syndrome sécrétoire, le contrôle de la maladie est en soi un objectif que l'on peut considérer comme clinique. C'est-à-dire que contrôler le syndrome sécrétoire est évidemment absolument majeur et c'est peut-être le premier objectif, presque au-dessus de la survie.

Du coup, même si ce qui est démontré là n'est pas le bénéfice en qualité de vie, ce que nous aurions apprécié, il me semble acceptable de considérer que la survie sans progression devient un critère assez pertinent cliniquement, d'autant plus si jamais le temps jusqu'à dégradation de la diarrhée est lui aussi favorable.

Pierre Cochat, Président.- Je suis assez sensible à cet argument, oui.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, Julien, il y a une étude ancillaire avec des données de qualité de vie, et encore une fois c'est en ouvert donc c'est discutable, mais c'est une étude qui a été publiée séparément et qui montre sur la quasi-totalité des paramètres de qualité de

vie analysés, notamment sur ceux spécifiques, un retard statistiquement significatif à la dégradation, ce qui va dans le sens de ce que tu dis. C'est publié.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Je propose que nous passions au vote. Finalement, nous votons entre le maintien et le non-maintien, et si ce n'est pas un maintien non referons un tour de table.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Excusez-moi, mais que changerait le fait de le mettre dans la stratégie par rapport au comparateur octréotide ? Qu'est-ce que cela changerait pour le laboratoire et pour la commission ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Cela changerait le tarif de négociation. Actuellement, il est comparé à l'octréotide, donc si on le met dans la stratégie, ce sera face à toutes les thérapeutiques que nous avons évoquées.

Julien Péron, membre de la CT.- Dont l'évérolimus qui est plus cher, j'imagine.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Juste pour que ce soit clair, le maintien ne porte-t-il que sur la note d'ASMR ou aussi sur le comparateur de l'ASMR ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est ce qui n'est pas clair. J'allais poser la même question. Le maintien, c'est quoi ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Le laboratoire demande de changer le comparateur de l'ASMR.

Pierre Cochat, Président.- C'est vrai, ce sont deux items différents. Il y a le maintien de l'ASMR et il y a le comparateur.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Quand tu dis « maintien » ou « non -maintien », c'est quoi ?

Pierre Cochat, Président.- J'ai fait une erreur. Dans mon esprit, c'était le maintien des deux, mais si vous pensez qu'il vaut mieux séparer les deux votes, cela ne me gêne pas. Dans mon esprit, c'était le maintien des deux. Hugues, est-ce que cela te paraît logique de voter le maintien des deux ? Moi oui, mais bon.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Si jamais tout le monde est d'accord pour le maintien en l'état, oui, quoique ce sont deux demandes différentes du laboratoire. L'une, qui est évoquée par nous, est de dégrader l'ASMR. Celle du laboratoire est de modifier le comparateur, donc peut-être qu'il faut séparer les deux.

Pierre Cochat, Président.- Oui, tu as raison. Il vaut mieux séparer.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Le premier vote serait sur le maintien du niveau d'ASMR et le second serait sur le maintien du comparateur de l'ASMR. C'est cela ?

Pierre Cochat, Président.- C'est cela.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Sinon, nous votons directement l'ASMR et le comparateur.

Pierre Cochat, Président.- Sauf si tout le monde n'est pas d'accord sur le comparateur.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Il faudrait voter le comparateur en premier.

Pierre Cochat, Président.- Oui, il faudrait voter le comparateur en premier, mais faisons-nous un seul vote ? Je pense qu'il faut faire deux votes, parce que si nous avons à rediscuter sur le résultat du comparateur, cela peut ensuite influencer l'ASMR. Je pense qu'il vaut mieux faire deux votes parce que le vote global du comparateur pourra influencer l'ASMR de chacun. Je pense qu'il faut faire deux votes séparés.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Vous votez donc pour ou contre le maintien du comparateur, ou l'abstention.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 22 votants et 22 voix pour le maintien du comparateur. Nous passons maintenant au vote sur le maintien du niveau d'ASMR avec le comparateur.

Pierre Cochat, Président.- Comme Sophie a présenté « maintien » ou « non-maintien », nous revotons ainsi.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous pouvons peut-être voter directement le niveau d'ASMR. C'est peut-être le plus efficient.

Pierre Cochat, Président.- Habituellement, quand il y a eu une position avant, on vote entre le maintien et le non-maintien, mais nous pouvons voter le niveau d'ASMR, tout à fait.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est comme vous voulez.

Pierre Cochat, Président.- Nous votons sur le niveau d'ASMR directement.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 22 votants sur ce vote d'ASMR. Nous avons 7 voix pour une ASMR IV et 15 voix pour une ASMR III. C'est donc une ASMR III.

Pierre Cochat, Président.- Ok. Pouvons-nous l'adopter sur table ? Oui ? D'accord.