



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 décembre 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. KEYTRUDA - Examen – Extension d’indication

Pierre Cochat, Président.- Nous allons démarrer avec KEYTRUDA. Nous avons comme experts Hugues Blondon, Sylvie Chevret et Julien Péron. Julien est-il là ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Il arrive.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Il n’y a pas de déport sur ce dossier.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous attendons peut-être Julien Péron avant que je ne commence.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Il ne devrait pas tarder.

Pierre Cochat, Président.- Je vous laisserai à 16 heures.

(Julien Péron rejoint la séance.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Julien vient de nous rejoindre.

Julien Péron, membre de la CT.- Bonjour à tous.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous pouvons commencer. Vous évaluez une demande d’inscription de KEYTRUDA sur la liste collectives pour deux extensions d’indication qui font suite à l’obtention en avril 2022 d’une AMM centralisée en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de multiples tumeurs avec instabilité microsatellitaire :

- le cancer de l’endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade, dans le cas où ils sont non éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie ;
- le cancer gastrique de l’intestin grêle ou des voies biliaires non résécable ou métastatique dont la maladie progresse pendant ou après au moins un traitement antérieur.

Les revendications du laboratoire sont les suivantes. Pour le cancer de l’endomètre, c’est un SMR important, une ASMR III, un ISP et une place dans la stratégie en traitement de référence de deuxième ligne. Pour le reste des indications, c’est une même revendication, mais avec une ASMR qui est de niveau IV dans la stratégie.

Pour cette évaluation, nous disposons de KEYNOTE-158, qui est une étude de phase 2 non comparative de type basket évaluant l’efficacité et la tolérance de multiples cancers solides. Nous allons nous intéresser notamment à la cohorte K de KEYNOTE-158, qui étudie les cancers de l’endomètre, de l’estomac, de l’intestin grêle et des voies biliaires avec des effectifs réduits de patients, de 22 à 83, en deuxième ligne de cancer non résécable ou métastatique. Le taux de réponse objective était le critère de jugement principal. Il était compris entre 37 % et 56 %, avec des réponses complètes approximativement de 15 %.

La survie globale était un critère de jugement secondaire. Celle-ci était de 27 mois pour l'estomac et de 20 mois pour les voies biliaires. En revanche, elle n'était pas atteinte pour l'endomètre et l'intestin grêle, mais on note tout de même une survie à 2 ans respectivement de 67 % et 63 %.

La qualité de vie était exploratoire. Les durées de suivi médianes étaient comprises entre 14 et 30 mois. Les effets indésirables rapportés de façon agrégée pour l'ensemble des indications étaient notamment caractérisés par le prurit, l'asthénie et les épisodes diarrhéiques. Pour les événements de grade 3 et plus, on avait de l'anémie. Pour les événements graves, on note 4 pneumonies inflammatoires et 2 syndromes de Guillain-Barré. On note aussi des dysthyroïdies pour les événements indésirables d'intérêt particulier. Enfin, on note 3 décès liés au traitement, dont 1 myocardite, 1 pneumonie et 1 syndrome de Guillain-Barré.

Pour le cancer de l'endomètre, nous disposons en plus d'une comparaison indirecte. Celle-ci s'est basée sur l'étude KEYNOTE-158, dont nous venons de faire mention, et sur KEYNOTE-775 qui a récemment comparé l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab en association en lenvatinib par rapport à une chimiothérapie paclitaxel ou doxorubicine laissée au choix de l'investigateur. Cependant, cette étude a été réalisée de façon indépendante vis-à-vis du statut MSI.

Ces données sont les données individuelles de l'étude KEYNOTE-158 et les données agrégées de KEYNOTE-775 qui ont été utilisées pour réaliser cette comparaison indirecte. La population de comparaison est donc bien celle des patients atteints de cancer de l'endomètre avancé ou récidivant MSI dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur, avec une comparaison vis-à-vis de chacun des deux bras de l'étude KEYNOTE-775.

Pour l'analyse, il y a eu ajustement par pondération afin d'apparier au mieux aux caractéristiques des patients des deux bras de l'étude KEYNOTE-775 en prenant en compte les facteurs suivants : l'âge, le phénotype, le score ECOG, le nombre de lignes de traitement systémique antérieures et l'histologie.

Au final, ce sont 65 patients dans KEYNOTE-775 et 83 patients dans KEYNOTE-158 qui ont été utilisés dans l'analyse. Les résultats sont non significatifs pour le groupe pembrolizumab + LENVIMA versus pembrolizumab en monothérapie. En revanche, ils sont significatifs versus la monochimiothérapie avec des hazard ratios à 0,35 pour la survie sans progression et 0,23 pour la survie globale.

Les limites que l'on peut néanmoins mettre en évidence, tout d'abord dans le cadre de l'essai non comparatif KEYNOTE-158, sont :

- le fait qu'il s'agit d'un essai non comparatif ;
- le fait que le critère de jugement principal soit non cliniquement pertinent puisqu'on s'appuie sur un taux de réponse objective ;
- le nombre de patients traités qui est restreint dans chaque indication ;
- la durée de suivi relativement courte.

Dans le cadre de la comparaison indirecte maintenant, on note :

- un faible nombre de facteurs de confusion et de modificateurs d'effet retenus ;
- le choix du groupe contrôle choisi par le médecin ainsi que sa possible hétérogénéité entre doxorubicine et paclitaxel ;
- la réduction des traités de plus de 50 %, ce qui suggère des populations initiales un peu différentes ;
- l'absence d'étude de non-infériorité permettant de situer la monothérapie KEYTRUDA vis-à-vis de KEYTRUDA-LENVIMA, actuel standard.

Pour cette évaluation, je laisse les experts continuer.

Pierre Cochat, Président. - J'ai l'habitude de solliciter les cliniciens d'abord, donc c'est au tour de Julien, puis Hugues, puis Sylvie.

Julien Péron, membre de la CT. - Le dossier a déjà été bien présenté. Je vais rappeler le contexte de la maladie uniquement du cancer de l'endomètre. C'est un cancer assez fréquent. Ce sont souvent des femmes âgées qui en sont touchées, mais son incidence reste non négligeable à un âge plus jeune.

Nous allons passer la phase non métastatique, les stades précoces de la maladie ou localisés, qui correspondent à l'essentiel des diagnostics pour nous intéresser à la phase métastatique ou avancée qui concerne l'indication que nous évaluons aujourd'hui. Le traitement universellement recommandé en première ligne est une association de chimiothérapies carboplatine-paclitaxel, en sachant qu'il y a une option, dans certaines formes diagnostiques, pour une hormonothérapie. Les patients qui sont considérés comme éligibles à une hormonothérapie sont plutôt les patients avec un carcinome épidermoïde, plutôt de bas grade, avec des récepteurs hormonaux positifs, et avec un profil évolutif relativement indolent de la maladie.

En deuxième ligne de traitement, c'est l'association pembrolizumab-lenvatinib, le lenvatinib étant un inhibiteur de tyrosine kinase multicible qui a démontré son bénéfice par rapport à une deuxième ligne de monochimiothérapie. Ce traitement est accessible depuis plusieurs mois, depuis que l'accès précoce a été prononcé en mars 2022, et nous avons attribué à l'association pembrolizumab-lenvatinib un SMR important et une ASMR III par rapport à une monochimiothérapie. Maintenant, on peut le considérer comme le vrai standard en deuxième ligne de traitement quel que soit le statut MSI et quelles que soient les caractéristiques de la maladie.

La problématique, qui est une vraie problématique, est que la tolérance du lenvatinib est médiocre, demande de très nombreux ajustements de dose, et malgré cela, la prescription est gênée par l'asthénie induite, des diarrhées induites, des douleurs musculaires, une hypertension, une toxicité hépatique, une anorexie induite et des problèmes de cicatrisation induits. C'est dans ce contexte que se positionne l'immunothérapie en monothérapie.

Pourquoi ? C'est parce que du coup, il y a un rationnel biologique et expérimental fort pour penser que le fait d'avoir un statut MSI va être associé à une grande charge en néo-antigènes, avec donc des chances de succès de l'immunothérapie plus importants. Une première immunothérapie s'est positionnée en monothérapie dans cette pathologie. C'est le dostarlimab, qui avait fait l'objet d'un développement qui s'était arrêté à une phase 2 non comparative, et qui avait en fait démontré à peu près la même chose que les données que nous voyons aujourd'hui.

Pourquoi est-ce que je dis cela ? C'est que dans cette étude, qui était une grosse étude non comparative, étaient inclus des patients avec une déficience du mismatch repair, donc des patients MSI, ainsi que des patients MSS. Il y avait 129 patients MSI et 161 patients MSS. Le taux de réponse était de 44 % dans la cohorte MSI et bien plus faible, de 14 %, dans la cohorte MSS. Forts de ces données, ils avaient obtenu une AMM et été évalués par notre commission, et nous lui avons octroyé un SMR insuffisant compte tenu du caractère préliminaire de l'étude et de l'absence d'étude comparative.

Actuellement, nous évaluons le pembrolizumab, qui a été évalué dans une phase 2 multicohorte qui est bien connue, qui est l'étude KEYNOTE-158. Elle est bien connue parce que c'est une étude que nous pouvons proposer à un grand nombre de malades, en tout cas que nous pouvons proposer à un grand nombre de malades, même si c'est une étude qui continue d'inclure d'ailleurs. En tout cas, certaines cohortes continuent d'inclure. C'est une étude multicohorte non comparative. En réalité, là nous nous intéressons à une sous-population d'une des cohortes, la cohorte K. La cohorte K, c'était tous les patients quel que soit le type de cancer qui avaient un statut MSI. Là, je m'intéresse à l'endomètre, mais nous nous intéressons collectivement à l'endomètre et aux cancers digestifs, qui sont une sous-partie de cette grande cohorte K.

Vous imaginez que nous ne sommes donc pas dans une démarche hypothéticodéductive et qu'il n'y a pas eu de test préétabli sur la population qui nous intéresse, puisqu'il s'agit d'une sous-population. Le schéma expérimental, et d'ailleurs il était prévu pour cela, me semble essentiellement descriptif et là pour générer des hypothèses.

Le critère de jugement principal est le taux de réponse, ce qui n'est d'ailleurs pas illogique quand le but est de générer des hypothèses. Il faut reconnaître que les résultats sont intéressants avec 51 % de réponses objectives dont 16 % de réponses complètes. C'est bien. Quand on s'intéresse à la durée de cette réponse, qui peut être appréciée notamment par la survie sans progression, qui a été évaluée de façon correcte par un comité de revue indépendant, on a l'impression effectivement que les réponses sont d'une part fréquentes et d'autre part assez prolongées, avec une médiane de survie sans progression de 24 mois, ce qui semble, comme cela, plutôt positif.

Au niveau de la tolérance, nous connaissons bien le traitement pembrolizumab. Ce qui est clair, c'est qu'il est plus facile de supporter le pembrolizumab en monothérapie que le pembrolizumab et le lenvatinib. C'est un peu enfoncer une porte ouverte, mais c'est une vraie grande réalité.

Est versée à ce dossier une comparaison indirecte dont vous avez déjà eu les résultats, dont on peut remarquer que forcément le niveau de preuve pourra être discuté notamment du fait

que c'est indirect, évidemment, mais qu'en plus les effectifs sont de relativement petite taille. Cela a consisté, en gros, à comparer l'étude non comparative de l'étude KEYNOTE-158 aux deux bras expérimentaux et contrôle de l'étude qui avait comparé une monochimiothérapie à l'association pembrolizumab-lenvatinib, en extrayant de cette étude les patients qui étaient MSI.

En conclusion, le pembrolizumab en monothérapie est clairement un traitement prometteur. Ses résultats en termes numériques sont attrayants. Le taux de réponse est élevé et on a l'impression que ce sont des réponses plutôt durables, donc c'est bien. Néanmoins, les données sont très fragiles. Il n'y a pas de comparaison directe par rapport à la monochimiothérapie, qui était l'ancien standard, ou par rapport à l'association pembrolizumab + lenvatinib, qui est donc le nouveau standard.

Le design non randomisé est non justifiable. Pour preuve, il y a deux essais en cours de recrutement dans le cancer de l'endomètre MSI, des essais randomisés de grande taille qui sont en train de se dérouler plutôt bien en première ligne de traitement qui vont comparer le pembrolizumab pour l'un et le dostarlimab pour l'autre au carboplatine-paclitaxel, donc la population existe.

Il me semble que les données sont finalement assez proches de celles du dostarlimab, ce qui devrait par cohérence nous pousser à proposer un SMR insuffisant, mais je tiens quand même à faire entrer dans la discussion et à faire remarquer le paradoxe de donner un SMR insuffisant à un produit qui est par ailleurs déjà disponible, autorisé et avec un SMR important en association au lenvatinib. Il y a ce côté paradoxal, je trouve.

Néanmoins, si jamais il n'y avait pas cet antécédent de l'évaluation de l'association pembrolizumab-lenvatinib, le niveau de preuve fourni me semblerait assez peu acceptable du fait des limites sus-citées.

J'en ai fini.

Pierre Cochat, Président Très bien. Merci, Julien. Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT. - Je vais vous parler de l'aspect gastroentérologique de ce dossier, qui est un dossier compliqué par le fait que la firme revendique un accès en droit commun sur des études qui sont manifestement des études préliminaires sur des cohortes non comparatives de patients, et qui plus est, pour les cancers digestifs, dans trois cancers différents : l'adénocarcinome de l'estomac, l'adénocarcinome de l'intestin grêle et les cancers des voies biliaires.

Il s'agit de cancers qui posent des problèmes très différents et que je vais essayer de vous exposer de façon séparée et le plus simplement possible pour essayer de vous éclairer un peu la problématique.

Tout d'abord, cela a déjà été dit mais il est important de voir que cela s'adresse à des tumeurs particulières, dites MSI, microsatellites instables, c'est-à-dire des tumeurs qui ont des défauts de réparation des mésappariements de l'ADN, et on sait que cette situation, qu'elle soit acquise ou constitutionnelle, entraîne des charges mutationnelles élevées dans les cellules

tumorales, et avec de nombreux néo-antigènes qui confèrent probablement une sensibilité particulière de ces tumeurs à l'immunothérapie. C'est ce qui est observé pour certains cancers, notamment le cancer du côlon.

Concernant le cancer de l'estomac, nous avons des données d'une cohorte non comparative qui comprend 51 patients, ce qui est à mon sens tout à fait injustifiable puisque le cancer de l'estomac n'est pas un cancer rare. Il y a plus de 3 000 nouveaux cas en France. Certes, les tumeurs MSI ne sont pas majoritaires, puisque ce sont environ 10 % des tumeurs, et même un peu moins pour les tumeurs avancées ou métastatiques parce que le phénotype MSI confère un bon pronostic, néanmoins ce ne sont pas des tumeurs rares et il n'est pas justifié de ne pas avoir d'étude comparative.

Le traitement actuel du cancer de l'estomac ne diffère pas jusqu'à présent selon le phénotype MSI ou pas des autres lésions. En revanche, la première ligne est déterminée soit par l'expression du PD1, soit par l'expression du HER2. Il faut se souvenir que les patients qui expriment le PD1 avec un score CPS supérieur à 5 % bénéficient maintenant, et c'est pratiquement la moitié des cancers, d'un traitement par immunochimiothérapie en première ligne, donc ont déjà eu de l'immunothérapie quel que soit par ailleurs leur phénotype MSI, positif ou non. La deuxième ligne fait appel à des chimiothérapies ou à des chimiothérapies avec un anticorps anti-VEGF, le ramucirumab.

Pour revenir à l'étude KEYNOTE-158 non comparative sur 51 patients, donc un nombre très, très faible de patients, on peut noter effectivement qu'elle donne un taux de réponse intéressant, comme cela a été dit pour le cancer de l'endomètre, avec 37 % de réponses et 14 % de réponses complètes. Ce n'est pas mal, mais ce n'est pas totalement exceptionnel puisque la première ligne d'immunochimiothérapie chez des patients qui ne sont pas spécifiquement MSI positifs donne 50 % de réponses globales et quand même 12 % de réponses complètes. Nous ne sommes donc pas dans des chiffres totalement inédits contrairement à ce qui est dit par le laboratoire pour présenter ses résultats.

La survie sans progression n'est pas extraordinaire, puisqu'elle est de 4 mois seulement dans cette cohorte, et la survie médiane globale est estimée à 27 mois, ce qui est bien, mais ce qui est un peu étonnant, c'est que le suivi médian est d'un peu moins de 14 mois. Ces résultats ne sont donc pas très robustes. On peut dire que l'on a quelques patients qui sont des répondeurs à long terme, puisqu'on a une toute petite poignée de patients - et je ne sais plus si ce sont 3, 4 ou 5 patients - qui sont encore en vie au-delà de 3 ans, ce qui n'est pas très habituel dans le cancer de l'estomac métastatique ou avancé mais qui néanmoins peut s'observer occasionnellement avec les cancers tout-venant. Il est donc très difficile, en l'absence de comparaison, de préciser exactement le bénéfice de ce traitement par rapport aux deuxièmes ou troisièmes lignes traditionnelles dans le cancer de l'estomac.

J'ajoute qu'il y a une autre problématique. C'est celle d'une étude comparative, qui s'appelle KEYNOTE-061, qui a comparé en deuxième ligne des cancers gastriques en général, quel que soit leur phénotype MSI, entre KEYTRUDA seul, c'est-à-dire ce qui est donné dans cette cohorte et ce qui revendique actuellement le remboursement, et le paclitaxel, qui est une chimiothérapie de deuxième ligne acceptable.

Ce qui est étonnant, c'est que cette étude n'a pas mis en évidence de bénéfice en survie du KEYTRUDA et a arrêté son développement dans cette indication, mais surtout, a montré, comme c'était le cas pour d'autres cancers, un croisement des courbes de survie au cours de l'étude, c'est-à-dire un surrisque de décès dans les premiers mois du traitement avec le KEYTRUDA par rapport à la chimiothérapie standard.

Reste donc toujours cette interrogation concernant les immunothérapies seules quant à savoir si le bénéfice potentiel en termes de répondeurs à très long terme n'est pas obéré par une surmortalité initiale, et cela s'était déjà observé, nous l'avions déjà discuté dans d'autres cancers avec le pembrolizumab. C'est une vraie question à laquelle nous ne pouvons pas vraiment répondre en l'absence de comparaison directe.

Mon sentiment dans cette indication particulière est que le KEYTRUDA pourrait relever éventuellement d'un accès compassionnel ou précoce, mais que clairement, je ne vois pas comment soutenir un SMR, ou a fortiori une ASMR.

La vraie problématique qui s'ajoute à cela est que je n'ai pas vu de plan de développement au-delà de cette cohorte non comparative et qu'on peut quand même souhaiter, en tant que clinicien, que ce traitement puisse être à la disposition des patients, sûrement pas en deuxième ligne mais peut-être en dernier recours et chez des patients qui seraient informés de toutes les incertitudes concernant l'efficacité. Je me demande s'il n'y a pas un tout petit créneau en dernière ligne pour ce traitement.

Voilà pour le cas des adénocarcinomes gastriques.

Ensuite, le remboursement est également demandé dans les adénocarcinomes de l'intestin grêle, et là la situation est très différente, en ce sens que les adénocarcinomes de l'intestin grêle, pour le coup, sont des tumeurs tout à fait rares, parmi lesquelles les tumeurs MSI sont aussi relativement rares. C'est à peu près 20 % de ces tumeurs. C'est tellement rare que nous n'avons pas d'étude de bonne qualité prospective comparative pour la prise en charge de ces cancers et qu'en fait, les recommandations actuelles se fondent essentiellement sur l'analogie avec le cancer du côlon et sur quelques études rétrospectives, mais il n'y a pas d'étude de bonne qualité pour valider les traitements en première ligne. En deuxième ou troisième ligne, il n'y a même pas de recommandation valable.

Il faut vraiment comprendre que là il y a une réelle rareté et que cela peut éventuellement justifier l'absence d'étude comparative directe, puisque les autres médicaments utilisés n'ont pas non plus de comparaison directe.

Là nous avons une cohorte, avec là aussi très peu de patients. Ils sont 21 ou 27, je crois. Je ne sais plus, je recherche dans mon document. Là encore, ce sont encore très peu de patients, et là encore avec des résultats que l'on qualifierait d'encourageants, puisqu'il y a quand même un taux de réponse de 56 %, avec 15 % de réponses complètes et quelques réponses prolongées, puisqu'au-delà de 3 ans je crois qu'il y a 2 patients qui sont encore en vie. Là encore, c'est difficilement interprétable, mais il est vrai que des long-term survivors dans les adénocarcinomes du grêle métastatiques, c'est quand même très rare.

Par ailleurs, là il y a un suivi un peu plus long que pour la cohorte de l'estomac, puisque le suivi médian est de 29 mois et qu'on a une survie médiane non atteinte et une survie sans progression de 23 mois, ce qui est tout de même clairement encourageant pour ce sous-type particulier de tumeurs.

Que dire de plus ? Là encore, il est très difficile, en l'absence de comparaison, de positionner ce traitement, mais l'ampleur du bénéfice observé dans cette maladie très rare et très grave, malgré le faible niveau de preuve, pourrait justifier à mon avis la revendication du laboratoire parce qu'il me paraît utile que les patients puissent bénéficier de ce traitement en deuxième ligne ou dans les lignes au-delà en sachant qu'il n'y a pas de référentiel au-delà de la première ligne dans cette pathologie.

Ensuite, le dernier cancer digestif concerné par la demande de remboursement, ce sont les tumeurs des voies biliaires. Nous avons déjà eu l'occasion de parler à plusieurs reprises des tumeurs des voies biliaires, qui sont des tumeurs relativement rares en Europe, mais pas très rares. En revanche, au sein de ces tumeurs, les tumeurs MSI sont vraiment très rares et représentent quelques pour cent.

Le point très important que je vous avais déjà souligné à plusieurs reprises est que les tumeurs des voies biliaires sont des entités très hétérogènes qui comprennent des tumeurs qui n'ont pas la même épidémiologie, pas exactement la même prise en charge, et pas le même pronostic. Ces tumeurs sont ce qu'on appelle les cholangiocarcinomes intrahépatiques, les tumeurs de la voie biliaire principale et les adénocarcinomes de la vésicule biliaire.

Ce sont vraiment des entités très différentes qui sont différentes sur les points que je vous ai expliqués, mais qui sont aussi probablement différentes sur la réponse à l'immunothérapie, puisque nous avons vu récemment passer un dossier en première ligne d'immunothérapie dans les tumeurs des voies biliaires qui montrait un petit bénéfice en survie sur l'ensemble de la population quel que soit le PD-L1 et bien entendu sans tenir compte du phénotype MSI, et dans ces tumeurs il semblait qu'il y avait une hétérogénéité de réponse selon le sous-type de tumeur. Il n'y avait notamment pas de bonnes réponses pour les tumeurs de la vésicule biliaire. Il y a donc aussi une hétérogénéité potentielle en termes de réponse à l'immunothérapie.

Voilà un peu pour resituer le cadre. Concernant l'étude, là aussi, c'est un nombre de patients très faible. Ce sont 22 patients, donc un nombre extrêmement faible de patients, et j'insiste, pour une maladie très, très hétérogène. Par ailleurs, dans la cohorte, on ne connaît pas et je n'ai pas retrouvé la répartition des patients entre ces sous-populations sur lesquelles, j'insiste, le risque de décès, le risque évolutif, les prises en charge sont très différents. Il est donc vraiment très, très difficile d'avoir une idée précise de ce que sont les patients qui ont été inclus dans cette très petite cohorte.

Par ailleurs, on sait que dans les tumeurs des voies biliaires, en première ligne, l'immunothérapie est devenue un standard depuis peu, depuis que nous avons accordé le remboursement pour l'immunochimiothérapie, mais qu'en deuxième ligne il est maintenant recommandé de traiter en fonction d'anomalies génétiques ciblables, et qu'un certain nombre d'anomalies génétiques, qui sont toutes rares, sont recherchées maintenant systématiquement et ciblées. Bien entendu, elles sont ciblées quand elles sont ciblables. Dans

un certain nombre de cas, pour ces populations très faibles, on dispose d'études comparatives randomisées de phase 3 en double aveugle, et donc même si les populations sont très faibles, manifestement, les études comparatives sont possibles puisqu'elles ont été faites. Il est donc difficile d'accepter la justification du laboratoire de se fonder sur la rareté de ces tumeurs pour arguer de l'absence de comparaison directe.

Je reviens à la cohorte, avec 22 patients et là encore des résultats que l'on peut qualifier d'encourageants. Il y a 41 % de réponses. Là encore, on ne sait pas s'il y a un différentiel de réponse selon les sous-types de tumeurs, puisqu'on ne connaît pas ces sous-types. Il y a 14 % de réponses complètes, un suivi médian de 19 mois avec une survie globale médiane de 19 mois, ce qui n'est pas mal, une survie sans progression tout de même très faible, comme pour le cancer de l'estomac, et qui est de 4 mois. Ce sont des résultats non comparatifs dont on peut difficilement dire plus.

Faut-il s'arrêter là et considérer là aussi que le SMR doit être insuffisant ou faut-il, eu égard à ces résultats relativement encourageants et au fait qu'il n'y aura pas de développement dans cette pathologie a priori, réserver tout de même une place en deuxième ligne pour les patients MSI atteints de cancer des voies biliaires ? C'est un sujet de débat.

Je voudrais ajouter également, parce que je n'en ai pas parlé, que bien entendu les traitements par immunothérapie ont des effets indésirables qui sont bien connus mais qui sont importants et potentiellement fatals, et que cela doit bien sûr être mis en balance avec la gravité de la pathologie et le fait que dans ces pathologies, en deuxième ligne ou en lignes plus avancées, le but du traitement est entre autres d'améliorer la qualité de vie, et que là nous n'avons pas de données de qualité de vie.

Pour finir, nous avons vu que dans un certain nombre d'adénocarcinomes gastriques et dans la quasi-totalité des adénocarcinomes biliaires, l'immunochimiothérapie était devenue le standard en première ligne, peut-être même dans les adénocarcinomes du grêle en dehors de toute recommandation pour les tumeurs MSI par analogie avec les tumeurs coliques. Probablement que cela se fait en pratique hors de toute recommandation et de toute data brute, mais je pense que cela se fait dans la pratique courante.

De ce fait, si jamais nous donnions une place en deuxième ou en troisième ligne au pembrolizumab dans l'une ou l'autre des pathologies dont nous venons de discuter, je pense bien entendu qu'il faudrait le réserver aux patients qui n'ont pas eu d'immunothérapie en première ligne, parce qu'il ne me paraît pas du tout logique de faire une immunothérapie seule en deuxième ligne chez des patients qui ont déjà eu une immunochimiothérapie en première ligne, même s'il ne s'agit pas de la même immunothérapie.

Je crois que j'ai dit à peu près tout ce que j'avais à dire. Je suis là pour les questions si vous en avez.

Pierre Cochat, Président. - Très bien. Auparavant, nous allons écouter Sylvie.

Sylvie Chevret, membre de la CT. - Je vais aller vite. Je vais peut-être vous surprendre, je trouve que ce sont des comparaisons indirectes de bonne qualité quand même. Le seul bémol, en effet, est la taille de l'échantillon, mais ils sont allés chercher les données d'un essai

randomisé, donc le comparateur externe est quand même de meilleure qualité que ce que nous avons l'habitude de voir, où il s'agit habituellement de données reconstruites à partir de données rétrospectives. Là, ce sont des données a priori de bonne qualité. Le seul bémol, c'est ce que viennent de dire les deux cliniciens, ce sont les comparateurs en tant que pertinence clinique, puisque ce sont les données d'un essai randomisé qui comparait un bras standard de chimiothérapie choisie par le médecin, la doxorubicine ou le paclitaxel, au lenvatinib en association avec le pembrolizumab.

En fait, ils ont fait deux comparaisons indirectes, deux MAIC, puisqu'ils ne disposaient pour cet essai randomisé que d'une publication, de données agrégées sur la publication. Cela consiste donc à estimer l'effet du traitement sur chaque groupe externe. La seule différence est qu'en définitive, comme il s'agit de deux bras d'un essai randomisé, c'est la même population. Nous disposons donc de deux estimations dans une population qui est celle de l'essai randomisé, mais avec deux comparateurs différents que sont d'une part la chimiothérapie et d'autre part le pembrolizumab en association avec le lenvatinib. Nous avons donc deux effets moyens du traitement dans cette population de l'essai, pour lesquels effectivement ils n'ont retenu que le sous-groupe des malades MSI.

La limite principale, pour moi, est liée aux données de l'essai qui sont effectivement sur de faibles effectifs. Dans la MAIC, le seul échantillon pondéré est celui de l'essai initial, et ici l'essai non comparatif KEYNOTE. On avait 83 malades au départ, mais une fois pondérés, on a abouti à des tailles d'échantillon effectives qui sont inférieures à 50, ce qui est la limite principale de ces méthodes qui ont été évaluées et dont les propriétés ont été validées sur des échantillons bien plus grands. Sinon, concernant leurs conclusions, on vous l'a déjà dit, ils ne trouvent pas de bénéfice par rapport à l'association, et uniquement par rapport à la chimiothérapie.

Pierre Cochat, Président. - D'accord. Merci, Sylvie. Il y a une question de Serge.

Serge Kouzan, membre de la CT. - J'avais deux groupes de questions, l'une pour Julien et les autres pour Hugues. Pour Julien, je voulais savoir si dans l'association pembrolizumab-lenvatinib, qui était pour les endomètres tout-venant non MSI, il y avait eu une preuve que le pembrolizumab seul était moins efficace que cette association.

Pour Hugues, si je comprends bien, il y a trois indications à discuter. Si j'ai bien compris, celle du milieu, c'est-à-dire le grêle, se distingue des deux autres par le fait que c'est plus rare et qu'il est plus difficile de faire des groupes contrôle comparatifs. D'autre part, il me semble que le taux de réponse et le taux de survie sont plus frappants que dans les deux autres. Est-ce que je me trompe ? Est-ce que nous allons avoir quatre votes in fine ?

Julien Péron, membre de la CT. - Je peux commencer. Il n'y a pas eu de niveau de preuve de supériorité ferme, si une preuve est un essai de phase 3 comparatif. Par contre, le pembrolizumab en monothérapie dans la MSS n'est pas allé jusqu'à la phase 3 — et d'ailleurs c'est surtout le dostarlimab qui avait réalisé ce développement — parce que le taux de réponse de l'immunothérapie en monothérapie dans les tumeurs MSS avait été considéré comme trop faible pour justifier le développement de la phase 3.

Hugues Blondon, membre de la CT. - Je vais répondre à la question de Serge. Je pense que malgré la complexité du sujet, j'ai réussi à faire passer un peu ce que je pensais. À mon sens,

pour les raisons que tu as très bien soulignées, il faut distinguer les adénocarcinomes du grêle des deux autres indications. En gros, une cohorte non comparative me semble justifiable dans cette pathologie alors qu'elle ne me semble pas justifiée dans les deux autres. Effectivement, les résultats sont encourageants, encore que c'est toujours pareil, une cohorte non comparative, c'est compliqué.

Pierre Cochat, Président.- Je suis de ton avis. Après t'avoir entendu, c'est clairement ce que j'allais proposer, c'est-à-dire qu'on stratifie en mettant le grêle à part. Avez-vous d'autres questions ou commentaires ?

Julien Péron, membre de la CT.- J'ai une question d'ordre un peu administratif. Est-ce que cela pose problème de mettre un SMR insuffisant à une molécule qui est autorisée dans la même indication mais en association ? Je trouve cela un peu bizarre, mais bon, on a toujours le droit d'arrêter un des traitements pour toxicité quand on met un combo, ça se retrouve donc avec une monothérapie.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ce n'est pas la même cible de patients.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce n'est pas la même stratégie.

Julien Péron, membre de la CT.- Disons que les patients MSI sont une sous-partie de la population de l'indication de pembrolizumab-lenvatinib, donc si, ces patients sont couverts par les deux indications.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais c'est une association, et nous ne faisons pas l'évaluation d'une association, sauf quand c'est dans la même galénique. Je crois qu'on peut tout à fait les évaluer différemment, cela ne me choque pas. Ce sont des stratégies différentes.

Julien Péron, membre de la CT.- La stratégie est différente. Le résultat pratique peut être le même, c'est-à-dire du pembrolizumab en monothérapie, mais la stratégie est différente.

Pierre Cochat, Président.- À ce titre, je pense que nous pouvons. Es-tu d'accord, Sophie ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui, nous avons la possibilité de le faire, en effet.

Pierre Cochat, Président.- Je ne sais pas si vous êtes d'accord et je ne sais pas si réglementairement nous devons voter tous les cancers séparément ou si nous pouvons grouper les cancers non-intestin grêle d'une part et l'intestin grêle d'autre part. Si tout le monde est d'accord pour faire cette dichotomie, nous pouvons partir là-dessus. Nous pouvons voter entre un SMR suffisant et insuffisant pour le non-grêle et voir ce que vous souhaitez faire pour le grêle, en votant quand même entre suffisant et insuffisant, ou alors nous votons d'abord entre suffisant et insuffisant. Non, il vaut mieux séparer d'emblée. Excusez-moi, je réfléchis à voix haute. Si nous revenons dessus, cela va compliquer.

Hugues, tu voulais intervenir ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui. J'aimerais bien que nous discussions un point que j'ai soulevé, pour lequel je n'ai pas la réponse mais qui à mon avis appelle une discussion de chacun d'entre nous, et j'aimerais bien avoir l'avis de Julien là-dessus et éventuellement de

Clémence. Dans la mesure où il n'y aura pas de plan de développement, quid des patients dans l'estomac et la voie biliaire et y a-t-il la possibilité d'un accès compassionnel, ou que sais-je pour ces patients, encore une fois en ligne avancée ou en dernier recours ?

Pierre Cochat, Président.- Si nous lui mettons un SMR insuffisant, non.

Julien Péron, membre de la CT.- C'est la pire des situations, en pratique, parce qu'il n'a accès ni au hors AMM, ni au compassionnel, ni à l'accès précoce, ni à rien.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je reste donc quand même sur la proposition, même pour l'estomac et les voies biliaires, de le mettre en dernière ligne. C'est très discutable, et là encore il y a un bénéfice clinique potentiel putatif, non démontré, mais en tant que clinicien, j'y suis forcément sensible.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce sont les critères de l'accès précoce. Non ?

Julien Péron, membre de la CT.- Oui, mais du coup il n'y aura pas d'accès précoce.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Absolument, et il n'y a pas de plan de développement. Nous sommes pris en otage. Nous pouvons dire que les patients et nous sommes pris en otage par l'industriel, en l'occurrence.

Pierre Cochat, Président.- De toute façon, nous n'aurons jamais d'élément de démonstration pour la dernière ligne, en tout cas pas avec ce que nous avons.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'allais poser la même question. On peut toujours mettre les traitements pour lesquels il n'y a pas eu de démonstration en énième ligne en disant que ce sera le traitement de recours, mais sur quelles data ?

Pierre Cochat, Président.- Clairement, nous n'en avons pas et nous n'en aurons pas. Il faut poser la question autrement. Est-ce que nous, CT, fermons la porte à l'accès à ce traitement en dernière ligne dans l'estomac, les voies biliaires ? Moi, cela m'ennuie un peu. Je suis assez sensible à ce que dit Hugues dans la mesure où nous n'aurons pas d'accès précoce, pas de liste en sus, rien du tout.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Après, cela risque de faire jurisprudence. Pourquoi s'ennuyer s'il suffit d'une présomption dans une maladie ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais en dernière ligne de traitement, Sylvie.

Un chef de projet, pour la HAS.- Tous les médicaments avec un SMR insuffisant peuvent postuler à la dernière ligne.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Tu veux dire qu'ils peuvent revenir après ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, ce n'est pas cela. C'est-à-dire qu'on ouvre une porte. Quand on raisonne avec cette logique, c'est-à-dire qu'on ne donne pas de SMR insuffisant à un traitement qui n'a pas assez montré de bénéfice au regard des exigences de la commission en deuxième ligne mais qu'on le place en énième ligne alors qu'on n'a pas les data qui

justifient de l'apport du traitement en dernière ligne, cela ouvre la porte à toutes les molécules qui ont déjà eu des SMR insuffisants.

Pierre Cochat, Président.- J'entends tout à fait ce que tu dis, mais en tant que clinicien, je suis sensible à ce que disent les cliniciens, et d'après ce que dit Hugues, je sens qu'il peut être coincé, lui, gastroentérologue, en dernière ligne sur les cancers gastriques.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il peut le donner en association.

Julien Péron, membre de la CT.- Non, ce n'est que dans l'endomètre.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Est-ce que c'est notre place, Pierre ?

Pierre Cochat, Président.- Non, clairement ce n'est pas notre place, mais je ne vois pas de plan B. C'est cela, le problème. Parfois, on a un plan B, notamment avec les autres précoces, mais là non. Vous savez que je vous ai dit la dernière fois que nous ne devions pas nous mêler de l'accès et je le maintiens, mais là nous sommes clairement dans la merde, il n'y a pas d'autre solution.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Ce n'est pas un produit nouveau. C'est un produit multi-utilisé dans de multiples indications et qui est validé dans différentes associations, nous l'avons vu.

Pierre Cochat, Président.- Est-il recommandé dans les recommandations d'hépatogastroentérologie, Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est ambigu. On a des révisions de 2022 pour certains d'entre eux. L'ESMO, oui. Le TNCD de juillet 2022 se contente de le citer sans prendre position.

Pierre Cochat, Président.- Dans quelle indication ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je vais te dire cela. Je n'ai plus cela en tête mais je l'ai noté. Pour l'estomac, c'est recommandé par l'ESMO en 2022 quand même. Cela en fait partie.

Pierre Cochat, Président.- En dernière ligne ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Non, je pense que c'est en deuxième ligne.

Pierre Cochat, Président.- C'est plus embêtant.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Pour le grêle, il n'y a pas de recommandation de l'ESMO mais le TNCD le décrit en 2022. Pour les voies biliaires, il n'y a pas de recommandation de l'ESMO récente, peut-être même pas du tout, et le TNCD se contente de décrire cette possibilité sans faire de recommandation.

Pierre Cochat, Président.- Il n'y a aucun plan de développement ? On ne peut pas mettre un conditionnel en attendant tel ou tel résultat ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Pas à ma connaissance. En tout cas dans le dossier, il n'y a pas de plan de développement prévu.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Les deux problèmes, c'est que dans l'estomac je suis toujours inquiet de l'immunothérapie seule sans chimiothérapie, parce qu'il y a clairement des signaux de croisement de courbes de survie, de possibilité de surmortalité initiale, et c'est un vrai problème, et dans les voies biliaires il y a aussi le problème de cette hétérogénéité qui fait que peut-être que cela ne sert à rien dans les adénocarcinomes de la vésicule mais que c'est utile dans les cholangiocarcinomes.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais le croisement des courbes dont tu parles ne concerne pas les dernières lignes. Nous ne saurons jamais. Nous n'aurons jamais de réponse à cela.

Hugues Blondon, membre de la CT.- De toute façon nous n'aurons jamais de réponse. Tu as raison.

Pierre Cochat, Président.- Je ne sais pas.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Pour dire les choses, je pense que c'est vrai qu'au moins en dernière ligne, on comprendrait mal de ne pas avoir la possibilité de l'utiliser, encore une fois chez les patients informés, mais ce n'est plus un problème d'évaluation, c'est vraiment un problème de clinicien.

Pierre Cochat, Président.- C'est ce qui est gênant pour la CT.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Et l'accès compassionnel ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, c'est le compassionnel, pour moi.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, typiquement.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais si nous mettons un SMR insuffisant, pourra-t-il avoir un accès compassionnel ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Non, il a l'AMM déjà.

Julien Péron, membre de la CT.- On n'a pas le droit au hors AMM quand il y a une AMM.

Un chef de projet, pour la HAS.- Le compassionnel en dehors du champ de l'indication que vous évaluez, oui, mais pas en deuxième ligne.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je n'ai pas compris. Cela veut dire qu'en dernière ligne c'est possible ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est possible, mais pas en deuxième ligne. Si vous donnez le SMR insuffisant en deuxième ligne, il n'y aura pas de compassionnel.

Pierre Cochat, Président.- Si on le donne en dernière ligne, c'est possible ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, cela n'a rien à voir avec l'indication que nous évaluons.

Julien Péron, membre de la CT.- Non, je ne suis pas d'accord.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Ce serait bien que l'ANSM valide, parce que pour moi, dès qu'un produit a une AMM dans n'importe quelle indication, le compassionnel n'est plus possible.

Julien Péron, membre de la CT.- Oui, c'est global. L'AMM couvre la deuxième et la troisième ligne, puisque c'est après platine.

Pierre Cochat, Président.- Et l'AMM n'est pas stratifiée, elle est globale.

Julien Péron, membre de la CT.- Voilà, c'est cela.

Pierre Cochat, Président.- Clairement, je suis embêté.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- On risque de ne plus jamais mettre de SMR insuffisant. En gros, dans quelle situation mettra-t-on des SMR insuffisants en oncologie, pour aller jusqu'au bout du raisonnement ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est exactement cela. Si on pousse le bouchon de l'aspect compassionnel des malades cancéreux, pourquoi même ont-ils fait une étude sur 20 malades ? Peut-être qu'on n'a pas besoin de données pour des que compassionnellement on va tout essayer. Par moments, et je vais pousser le bouchon encore plus loin, on dirait de la médecine vétérinaire. Je trouve cela un peu bizarre, votre attitude de médecin.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord. Je suis vraiment coupé en deux. J'écoute les experts. Nous avons des experts, et quand un expert me dit que malgré tout ils sont en situation difficile et qu'ils accepteraient un très faible niveau de preuve en dernière ligne, j'y suis sensible.

Julien Péron, membre de la CT.- Je vais aller dans le sens de Hugues quand même. Pour l'instant, nous n'avons pas trop le problème parce qu'il y a la recherche clinique, mais dans le futur, il paraîtrait compliqué d'imaginer ne pas le proposer, quand il n'y a plus d'alternative, à un patient MSI, qui est probablement le meilleur biomarqueur de prédiction de la réponse à l'immunothérapie dont nous disposons. Néanmoins, je rejoins complètement le fait que la démonstration n'est pas faite, et dans l'endomètre je n'ai pas de remords à proposer un SMR insuffisant.

Pierre Cochat, Président.- Ce qui m'ennuie dans ce qu'a dit Hugues, c'est qu'il est dans les recommandations de l'ESMO en deuxième ligne et nous sommes en train de discuter de le rendre accessible en dernière ligne. Là, j'ai peur qu'il y ait de gros mélanges entre les recommandations et ce que nous allons faire.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Les recommandations ne sont pas toujours avec des niveaux méthodologiques importants. Je peux te sortir plein de recommandations dans les maladies auto-immunes où tu ne comprends rien.

Pierre Cochat, Président.- Oui, je suis d'accord avec toi. Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je voulais juste faire une remarque générale. Là, c'est typiquement l'essai basket, et lorsque nous avons vu il y a longtemps les essais basket, on préfigurait ce genre de conclusions inconclusives. De la même façon, nous avons les CAR-

T cells et compagnie qui, au nom de l'innovation, présentent toujours des essais non comparatifs. Nous sommes dans les mêmes difficultés. Finalement, nous avons mis le doigt dans l'engrenage de difficultés dont nous n'allons jamais sortir. Là, c'est vraiment l'illustration caractéristique. Je ne sais pas quoi vous conseiller et je suis hésitant comme vous, mais franchement, nous sommes dans une difficulté dont nous n'allons pas sortir si facilement.

Pierre Cochat, Président.- C'est exactement ce que disait Étienne au Bureau.

Michel Clanet, Vice-Président.- On est dans l'éthique, là. Je pense qu'il faut que vous regardiez l'un des avis du comité d'éthique de l'INCa, qui effectivement recommande qu'il y ait à un moment donné la possibilité d'avoir accès à ces médicaments sur le plan éthique pour des raisons de liberté et d'autonomie à pouvoir revendiquer ces traitements, et là nous sommes face au problème qui se pose vis-à-vis de nous, la solidarité et la protection des personnes. C'est ce que nous sommes en train de faire là, donc nous sommes carrément dans un dilemme purement éthique qui n'a rien à voir avec l'évaluation.

Pierre Cochat, Président.- Ce n'est pas le rôle de la CT, je suis d'accord.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Tu as tout à fait raison, Michel. L'éthique, c'est donner à chacun la meilleure chance individuelle, alors que nous défendons la collectivité.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est autonomie versus solidarité et protection.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je ne suis pas d'accord, nous ne défendons pas la collectivité, Jean-Christophe. Nous défendons l'individu et je pense que nos choix sont en fonction du bénéfice individuel que peuvent tirer les patients. Je ne pense pas du tout que nous défendions la collectivité. Ce n'est pas du tout mon avis.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Non, mais nous n'avons rien sur les effets individuels des médicaments.

Hugues Blondon, membre de la CT.- En l'occurrence, d'accord, bien sûr. Nous avons des niveaux de preuve qui sont très faibles et qui sont non comparatifs. Nous n'avons pas rien du tout. Nous avons quand même des taux de réponse et des réponses prolongées qui existent indubitablement. Ils sont à mettre en perspective, perspective que nous n'aurons pas, mais nous n'avons pas rien du tout. On ne peut pas dire cela.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, mais Hugues, tu dis en même temps que tu ne sais pas quel risque il peut y avoir au moment où tu vas mettre en route ce traitement, avec un risque de décès au début.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui.

Michel Clanet, Vice-Président.- Si un patient te demande comment tu vas chiffrer cela par rapport à son risque de mourir au début ou d'avoir une prolongation d'efficacité, tu n'en sais strictement rien.

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est pour cela que j'ai mis dans mon rapport qu'il fallait le proposer en dernière ligne à des patients qui soient clairement informés de ces incertitudes.

Michel Clanet, Vice-Président.- Sommes-nous dans notre rôle, là ? Je ne sais pas. Je ne suis pas sûr.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord. Je crois que nous allons passer au vote parce que nous avons déjà du retard. Je suis désolé pour Serge et Jean-Christophe, nous allons prendre trop de retard. Je propose que nous fassions un vote entre suffisant et insuffisant pour chacun des cancers. Ensuite, nous reviendrons dessus.

Nous le faisons dans l'ordre qui a été présenté, c'est-à-dire l'endomètre, l'estomac, l'intestin et la voie biliaire. Nous nous prononçons entre suffisant et insuffisant pour chacun d'eux. Nous commençons comme cela, et ensuite nous reviendrons sur celui qui éventuellement n'aura pas de SMR insuffisant. Cela fait donc quatre votes, Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Pour l'endomètre, il y a 20 voix pour un SMR insuffisant et 2 abstentions. Pour l'estomac, il y a 19 voix pour un SMR insuffisant, 1 voix pour un SMR suffisant et 2 abstentions. Pour le grêle, il y a 12 voix pour un SMR insuffisant, 8 voix pour un SMR suffisant et 2 abstentions. Pour la voie biliaire, il y a 19 voix pour un SMR insuffisant, 1 voix pour un SMR suffisant et 2 abstentions.

Pierre Cochat, Président.- Ok. C'est donc insuffisant

Serge Kouzan, membre de la CT.- Est-ce que le compte est bon pour le grêle ? En faisant le compte, cela ne me semblait pas faire 19.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 12 voix pour un SMR insuffisant, 8 voix pour un SMR suffisant et 2 abstentions.

Alice Desbiolles, pour la HAS.- Ça, cela aussi.

Pierre Cochat, Président.- C'est bon. C'est donc un SMR insuffisant pour l'ensemble.