



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 21 juin 2023

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. Examen - Pré-AMM - Première demande - DABRAFENIB 10mg, TRAMETINIB 0,05 mg/mL (CT AP-210)

M. Le Pr COCHAT, Président.- L'expert est là, Jacques Grill, on va le faire rentrer.

(Jacques Grill rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Jacques, merci de te rendre disponible pour l'évaluation du dossier DABRAFENIB TRAMETINIB qui va nous être présenté d'abord par notre chef de projet. Ensuite, on te laissera la parole. Ensuite, il y aura un temps d'échange avec l'ensemble de la CT. Stéphanie va nous donner les liens d'intérêts.

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Ce dossier, il n'y a pas de déport. Concernant les liens du Docteur Grill, il n'a pas été identifié de liens susceptibles de le placer en situation de conflit d'intérêts.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- L'ANSM est présent également Pierre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Il y aura aussi l'ANSM. Merci. Je laisse la parole au chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui l'association DABRAFENIB, dix milligrammes comprimés dispersibles et TRAMETINIB 0,05 milligramme par millilitre poudre pour solution buvable dans le cadre de sa demande d'accès précoce pré-AMM. Les indications évaluées sont les suivantes : traitement des patients pédiatriques âgés d'un an et plus atteints d'un *gliome* de bas grade, porteur d'une mutation BRAF V600E, qui nécessite un traitement par voie systémique. La deuxième indication : traitement des patients pédiatriques âgés d'un an et plus atteints d'un *gliome* de haut grade porteur d'une mutation BRAF V600E, qui ont reçu au moins un traitement antérieur par la radiothérapie et/ou la chimiothérapie.

L'association était disponible à l'aide du dispositif d'ATU nominative et d'accès compassionnel depuis le 17 juillet 2018. À la date du 15 mars 2023, 35 patients atteints d'un *gliome* de bas grade porteur d'une mutation de BRAF V600E et 4 patients atteints d'un *gliome* de haut grade, porteurs d'une mutation de BRAF V600E ont reçu cette association dans le cadre de l'accès compassionnel.

La demande d'accès précoce de l'association DABRAFENIB TRAMETINIB repose essentiellement sur des données d'efficacité et de tolérance de l'étude CDRB436G2201. Il y a une étude de phase II en ouvert, composée de deux cohortes :

- une cohorte non comparative de 41 enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans atteints d'un *gliome* de haut grade muté BRAF V600, réfractaire ou en rechute,
- et une cohorte comparative versus la bichimiothérapie carboplatine/vincristine randomisée avec un ratio 2 : 1, de 110 enfants et adolescents atteints d'un *gliome* de

bas grade muté BRAF V600, après une chirurgie ou ne pouvant pas faire l'objet d'une chirurgie et devant commencer une première ligne de traitement systémique.

Il est à noter que certains patients inclus dans l'étude ont reçu les formulations pédiatriques concernées par la présente demande et que d'autres ont reçu la formulation adulte, les comprimés ou gélules.

L'ANSM est présente en commission pour répondre aux éventuelles questions sur la pharmacocinétique.

Le critère de jugement principal pour les deux cohortes était le taux de réponse globale évalué par un CRI selon les critères RANO, qui est défini par la proportion des patients présentant la meilleure réponse globale, soit une réponse complète, soit une réponse partielle, confirmée selon les critères RANO. Ces critères RANO sont composés de deux sections : une section évaluant l'évolution clinique et une section évaluant l'évolution radiologique.

Sur ce critère, dans la cohorte non comparative de gliomes de haut grade, le taux de réponse globale était de 56,1 %, dont 12 patients avec une réponse complète, soit environ 30 % des patients de la cohorte et 11 patients avec une réponse partielle.

Dans la cohorte comparative du gliome de bas grade, le taux de réponse globale était de 46,6 % dans le groupe de l'association DABRAFENIB TRAMETINIB, dont 2 réponses complètes et 10,8 % dans le groupe de la bichimiothérapie carboplatine/vincristine, dont une réponse complète, soit une différence significative de 35,8 %.

Pour la cohorte non comparative du gliome de haut grade, les autres critères de jugement étaient exploratoires. Dans la cohorte comparative du gliome de bas grade, la survie sans progression a été analysée étant donné de la différence significative du taux de réponse globale. Ainsi une différence significative a également été démontrée sous le critère de la survie sans progression avec un HR de 0,31 et une médiane de 20,1 mois dans le groupe DABRAFENIB TRAMETINIB et de 16,4 mois dans le groupe bichimiothérapie carboplatine/vincristine.

La survie globale a également été testée suite à ce résultat significatif sur la SSP, mais au vu du faible nombre de décès dans les deux groupes, c'est-à-dire zéro dans le groupe DABRAFENIB TRAMETINIB et un seul dans le groupe bichimiothérapie, aucune différence significative n'a été observée.

La qualité de vie est un critère de jugement exploratoire uniquement dans la cohorte du gliome de bas grade. Concernant la tolérance, elle est principalement marquée par des événements indésirables de type cutané et de la fièvre.

À noter que nous n'avons pas de plan de développement adapté, seulement une étude de phase IV ayant pour objectif d'évaluer l'effet à long terme du DABRAFENIB et/ou du TRAMETINIB chez des patients pédiatriques.

Je laisse à présent la parole à l'expert, le Docteur Jacques Grill.

M. Le Dr GRILL.- Excusez-moi, j'ai eu un coup de fil en même temps. Ce sont deux situations qu'il est un peu compliqué d'évaluer en même temps. Je vais vous séparer les deux situations.

On peut considérer qu'un gliome de haut grade en rechute après un traitement, qui est habituellement radiothérapie et TEMODAL, est une pathologie incurable.

L'essai considéré n'a pas été organisé pour démontrer de la survie, mais de la réponse. C'est déjà un élément important dans cette situation d'avoir un taux de réponse aussi élevé. On peut raisonnablement penser que ceci comble un manque dans nos possibilités thérapeutiques pour ces patients.

En tant qu'oncologue, les deux choses qui me manquent pour ce groupe de patients, c'est d'une part la question du bénéfice qu'on pourrait obtenir pour ces patients en mettant cette thérapeutique en première ligne. Puisque là, l'indication recherchée est uniquement en rechute. Ce sont des études qui, pour l'instant, n'ont pas pu être conduites avec aucun des médicaments de ce type, mais il faudra, je pense, exercer une vigilance pour ne pas aboutir à une dérive qui conduirait à utiliser cette association en première ligne, sans preuve de bénéfices.

Pour les gliomes de bas grade, il existe un grand nombre d'options thérapeutiques pour ces patients, mais qui sont pour la plupart aussi peu efficaces que le bras contrôle qui a été utilisé pour ces patients au diagnostic. Grâce à cette association, on a un taux de réponse, mais surtout un taux de contrôle de la maladie qui est très important. Même si le critère taux de réponse est important dans cette maladie, c'est surtout la survie sans progression qui est regardée. Les patients qui bénéficient de ce traitement, puisque l'on ne traite que des patients évolutifs, sont encore plus nombreux que seulement ceux qui répondent au traitement. Là, le bénéfice est beaucoup plus clairement démontré puisqu'on a un essai randomisé.

Ce qui nous manque, et je veux rendre attentive la commission sur ce point, c'est que nous n'avons pas de données extrêmement précises sur la durée optimale du traitement. On a défini des durées de traitement dans les essais qui étaient relativement, en anglais, on dirait *loose*, en français, relâché. C'est-à-dire que les patients éventuellement étaient autorisés à continuer le traitement par l'association DABRAFENIB TRAMETINIB, si le clinicien pensait qu'il avait un bénéfice, ce qu'on ne fait jamais avec la chimiothérapie. C'est là un flou.

Je voudrais, sur ce point, rendre attentive la commission qu'un certain nombre d'enfants, très rapidement après arrêt de la combinaison, voient leur maladie réévoluer. On a un certain nombre de patients qui ont des traitements prolongés. Ce n'est pas rare que l'on ait des patients sous traitement actuellement de six ans, par exemple après le diagnostic, sans avoir pu arrêter le traitement. À chaque arrêt du traitement, la maladie repart en quelques jours, et on remet en place le traitement et la maladie répond de nouveau. Dans la mesure où on commence à traiter un patient, on ne sait pas toujours comment on va pouvoir arrêter son traitement.

On peut espérer, mais c'est juste un espoir que les patients, une fois devenus suffisamment âgés, c'est-à-dire vers l'adolescence, ont la possibilité d'arrêter ce traitement sans avoir de récurrence. Parce que ce sont des maladies dont souvent le profil évolutif se ralentit à

l'adolescence, ensuite à l'âge adulte. C'est un élément qui me semblait important de porter à votre connaissance.

Là, on est dans la situation inverse du gliome de haut grade, c'est que l'indication recherchée est en première ligne et c'est justifié par les résultats. Mais il y a un certain nombre de patients qui n'auront pas ou pas eu ce traitement en première ligne et qui peut-être en auraient besoin dans une ligne ultérieure.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Si tu as terminé, on va passer aux questions. Il y en a déjà pas mal. Je commence par Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Bonjour. Merci beaucoup de votre rapport qui était très clair. J'avais une question sur la maladie de haut grade. Vous dites qu'elle est incurable. Comment vous comprenez que le critère de jugement soit simplement la réponse et non la survie ? C'est quoi la médiane de survie de ces enfants ?

M. Le Dr GRILL.- Ce n'est pas la maladie en elle-même qui est incurable. Je voudrais être précis sur ça, parce que ce sont des patients qui peuvent être guéris par une chirurgie complète associée à une radiothérapie, et éventuellement du TEMODAL. En situation initiale, diagnostique, ce sont des pathologies qui sont curables lorsqu'elles ont pu être opérées complètement. Elles deviennent incurables au moment de la rechute. En fait, la médiane de survie de ces patients lorsqu'ils n'ont pas de traitement possible à la rechute, c'est de trois mois.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Cela vous satisfait un critère de réponse uniquement sur ces enfants plutôt que d'avoir... ? A-t-on des résultats en survie sur cette cohorte ?

M. Le Dr GRILL.- Oui, je suis sûr qu'on a des résultats. Je sais aussi qu'il y a des patients qui sont dans cette étude encore en traitement, chez qui on n'a pas osé arrêter le traitement. Ce n'est pas très facile de baser une étude sur un critère de suivi sans avoir de bras comparateur. Je comprends la position pragmatique prise par le laboratoire sur l'établissement d'un taux de réponse. Mais c'est beaucoup mieux que ce qu'on peut avoir avec les traitements de deuxième ligne classiques dans cette indication.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ma deuxième question concerne la deuxième cohorte des malades opérés. Comment mesure-t-on la réponse sur des malades qui sont opérés ? Autant je comprends que l'on peut mesurer la progression, mais s'ils ont été opérés, on a retiré leur gliome, non ? Ou je n'ai pas compris.

M. Le Dr GRILL.- Dans les gliomes de haut grade, c'était des malades avec des maladies évaluables, il me semble que ce n'était pas des patients...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je parle de ceux qui sont de bas grade, qui sont opérés et qui ont été randomisés.

M. Le Dr GRILL.- C'est autre chose. Effectivement...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Inaudible 1.07.38 la réponse après chirurgie chez des enfants qu'on a opérés – c'était ma deuxième question.

M. Le Dr GRILL.- En général, ces patients, lorsqu'ils ont une chirurgie complète, n'ont jamais besoin de traitement médical. À ce moment-là, ils ne rentreraient pas dans l'étude. Ne sont rentrés dans l'étude que des patients qui avaient un résidu tumoral postopératoire soient suffisamment conséquents, avec des risques fonctionnels importants qui justifiaient leur traitement d'emblée, soit des patients qui avaient un résidu post-opératoire qui réévaluait dans les suites de la chirurgie. On est à chaque fois chez des patients qui avaient une maladie évaluable.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- OK. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Albert Trinh Duc.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Merci beaucoup. Je reviens sur les hauts grades et notamment sur le critère de jugement principal, qui est un critère clinico-radiologique. Quel est le poids de l'un par rapport à l'autre ? Le critère radiologique est-il pertinent dans la mesure où l'on ne sait rien sur la qualité de vie, sur la partie clinique du critère de jugement ? Quel est le poids de l'un par rapport à l'autre pour donner ces chiffres ? Quel est l'intérêt d'avoir ajouté le critère radiologique ?

M. Le Dr GRILL.- C'est encore à moi cette question, j'imagine. Le critère radiologique est choisi parce que c'est le critère de base utilisé en oncologie dans des phases II, en récurrence, parce qu'on a une façon objective de l'évaluer. Cela peut être revu de façon centralisée.

Les autres critères sont plus subjectifs puisqu'une amélioration clinique est quelque chose qui est perçu par le patient, et par le médecin. C'est un peu plus difficile à quantifier. On a des mesures beaucoup plus précises avec la radiologie en termes de réponse partielle, réponse mineure, etc. Ce qui est plus difficile à évaluer pour une réponse clinique.

Même si je suis d'accord avec vous, ce qui est important, c'est le bénéfice clinique et le bénéfice en termes de radiologie, s'il n'est pas soutenu par un bénéfice clinique, est de peu d'intérêt pour les patients. Mais c'est plutôt parce que c'est le critère le plus solide, le plus reproductible, probablement que c'est ce critère qui a été mis en avant.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- J'ai bien entendu, j'ai bien compris. Là, en particulier, étant donné du pronostic particulièrement péjoratif de la maladie dans les hauts grades, quel est le bénéfice clinique qui a été identifié ?

M. Le Dr GRILL.- Dans la mesure où on n'a aucune drogue suffisamment efficace chez un patient qui rechute après radiothérapie, avoir un taux de réponse de 56 %, c'est quelque chose qui est largement au-dessus de ce que l'on peut obtenir par ailleurs. En comparaison de ce taux de réponse, avec les taux de réponse à rapporter dans les rechutes, je pense par exemple, mais je n'ai pas les données en tête de ce bras, que le laboratoire peut sûrement fournir des données concernant la survie sans progression à six mois. On pourrait tout à fait les comparer avec d'autres essais, parce que cela a été un critère de jugement aussi intéressant.

La survie sans progression à six mois tient compte à la fois des progressions cliniques et des progressions radiologiques. Cela pourrait être une information qui viendrait compléter utilement le dossier avec la difficulté que la plupart des essais faits dans ces pathologies n'ont pas tenu compte de la mutation BRAF-V600E comme critère de sélection. C'est-à-dire qu'on va pouvoir vous donner des survies rechutes de gliome malin post irradiation tout-venant, auxquels on peut comparer la survie sans récurrence de ce sous-groupe de patients particuliers.

Mais je ne connais pas de données de patients traités avec d'autres thérapeutiques porteurs de cette mutation, sur lesquelles on pourrait se baser pour confirmer le bénéfice obtenu avec l'association DABRAFENIB TRAMETINIB dans les gliomes BRAF V600E mutés, et gliome malin, bien entendu.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. J'avais deux questions. Tu as tout de même fait allusion à cette notion d'arrêt ou d'imprécision sur l'arrêt du traitement. C'était pour les bas grades, je crois que tu l'as dit. Mais finalement, aussi bien pour les bas grades que pour les hauts grades, la question n'est-elle pas de ne pas arrêter tant que ces patients ne sont pas en rémission ? Si c'était le cas, de ne pas arrêter, à quoi cela exposerait comme risque ? C'est une situation assez inhabituelle.

M. Le Dr GRILL.- Absolument, c'est pour cela que je me suis permis de mettre le doigt sur cet aspect qui est pour les cliniciens, une vraie question, qu'on résout de façon extrêmement pragmatique. C'est-à-dire qu'au bout de deux ans de traitement, on va arrêter le traitement et voir ce qu'il se passe. Cette question se pose pour cette association parce qu'elle est particulièrement bien tolérée eu égard à tous les comparateurs possibles dans ces indications.

Quand on a un risque élevé de récurrence à l'arrêt du traitement, avec un traitement qui est bien toléré, on est souvent conduit à le continuer. La question est plus simple, quand le patient a des effets secondaires. Mais quand le patient tolère bien le traitement, comme c'est le cas habituellement, on se retrouve dans cette impasse. C'est une situation qu'on est content d'avoir parce qu'on a des traitements efficaces, mais pour lequel, il y a déjà eu des précédents.

Les médicaments de la famille du GLIVEC dans les leucémies myéloïdes chroniques ont eu le même questionnement dans la suite de la prise en charge de ces patients, une fois que l'efficacité avait été démontrée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'ai une autre question qui est plus d'ordre stratégique. On est sur un accès précoce pour lequel on sait qu'on accepte un peu moins de niveaux de démonstration que dans le cadre du droit commun. On a des éléments assez convaincants pour les bas grades puisque l'on a une étude comparative. Pour les hauts grades, on n'a pas d'étude comparative. La méthodologie est clairement vraiment insuffisante, mais tu sembles dire tout de même que les résultats te satisfont.

Comment envisagerais-tu de valoriser les données qu'on a sur les hauts grades, puisqu'on n'a même pas de comparaisons indirectes ? Une comparaison indirecte aurait pu être intéressante, mais tu l'as donnée par rapport à l'évolution naturelle. Tes propos, ce n'est pas ce qui nous vient du laboratoire. Comment verrais-tu les choses ? Parce que c'est vrai qu'il serait logique de se dire que cela marche dans les deux groupes et que l'on aurait envie de

donner ce traitement aux hauts grades puisqu'ils n'ont pas de thérapeutique satisfaisante, mais comment l'argumenter ?

M. Le Dr GRILL.- Aujourd'hui, la plupart de mes collègues souhaiteraient pouvoir donner cette association au diagnostic. Ce qui donne un peu une idée de ce que la communauté des neuro-oncologues a envie de faire avec cette association thérapeutique. À l'heure actuelle et avec les données qui sont disponibles, on ne pourrait disposer de cette association qu'en rechute, mais ne pas en disposer du tout serait une perte de chance pour les patients, je pense.

Ce qui me paraît plus complexe, c'est que l'on ne peut pas sauter des résultats de la phase II en rechute vers une implémentation en première ligne de ce traitement. Il y a des besoins qui ne sont pas couverts et qui ne seront pas simples à faire. Cela fait des années que l'on discute avec les RTC pour essayer de faire un essai commun adultes/enfants.

C'est l'autre point que je n'ai peut-être pas évoqué, c'est que cette pathologie existe chez les adultes. Je ne sais pas ce que l'accès précoce signifie pour les patients adultes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On n'est pas dans le cadre de l'adulte, on est uniquement dans le pédiatrique, en plus, parce qu'on n'a pas de demande du laboratoire.

M. Le Dr GRILL.- Non, mais ce que l'on risque d'avoir, parce que là, il y a une ATU. Je ne sais pas si elle a une limite d'âge, mais même je voudrais juste vous rendre attentifs qu'il y a un besoin du côté des adultes également. Je ne sais pas comment ce sera géré. Habituellement, en oncologie, on a plutôt l'inverse, c'est que la demande adulte est traitée avant la demande pédiatrique. Mais pour une fois.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On est d'accord.

M. Le Dr GRILL.- Pour en revenir sur l'indication dans les gliomes de haut grade, la situation de ces patients est tellement catastrophique qu'on est convaincu de l'efficacité de cette association chez les gliomes de haut grade avec mutations V600E de BRAF, même avec une étude qui méthodologiquement n'est pas aussi solide que celle qui a pu être faite dans les gliomes de bas grade.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Merci. Fabien Carré de l'ANSM.

M. CARRE, ANSM.- Juste pour faire suite à vos questions sur les données de PFS et d'OS dans la cohorte des gliomes de haut grade. En tenant compte du fait qu'il y a le caractère pronostic du facteur BRAF qui n'est pas pris en compte, on a des données : une médiane de survie de 32 mois et un taux de survie à 24 mois qui était de 58 %. Je dois avoir la PFS qui était de 9 mois. Là, il y avait une grosse variabilité de 9 mois par le comité de revue indépendant et de 17 mois par l'investigateur.

Sinon, par rapport à la question sur les ATU, effectivement, les ATU actuellement ne sont aussi possibles que sur la forme buvable. Elles sont donc faites pour les enfants et chez les adultes qui ne peuvent pas avaler de comprimés. Pour le reste, cela relève de l'usage hors AMM de inaudible 1.20.46, bref les formes solides.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Merci. Eu égard aux ATU, peut-être en as-tu parlé, mais je n'en ai pas de souvenir. Avons-nous eu un bilan de l'utilisation de ces ATU ?

Un chef de projet pour la HAS.- Pour les ATU, on a les données d'utilisation sur 35 patients, sur le gliome de bas grade, et 4 patients atteints du gliome de haut grade. En effet, ça n'incluait que les patients âgés de 6 à 17 ans.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On ne va pas en faire grand-chose.

Un chef de projet pour la HAS.- Après, on n'a pas plus de données que ça.

M. Le Pr COCHAT, Président.- 4 haut grade, ça ne nous aidera pas. Michel Clanet.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci de votre présentation. J'ai un peu l'expérience de neuro-oncologie de l'adulte, pas de l'enfant. Vis-à-vis des hauts grades, effectivement, on reste toujours dans ces résultats et des améliorations incrémentielles qui sont toujours très compliqués dans le contexte des hauts grades.

Je voudrais revenir sur les bas grades. Première question, ne faites-vous pas de différence entre les histologies, quelle que soit s'il y a une mutation, mais considérez-vous que l'évolution d'un astrocytome pilocytique, par exemple, c'est identique à l'évolution des astrocytomes infiltrants de grade 1 ou de grade 2. Chez l'enfant, je n'en ai pas beaucoup d'expérience. C'est la première question.

La deuxième question, quand il y a une réponse partielle sur des tumeurs qui sont des tumeurs de bas grade, suivant la localisation, n'y a-t-il pas à nouveau des possibilités de chirurgie ? Dans ces cohortes, avez-vous eu ces expériences ?

M. Le Dr GRILL.- La réponse à la première question : la mutation V600E de BRAF est très largement associée au gangliogliome en termes d'histologie et plus exceptionnellement aux astrocytomes pilocytiques, et à d'autres histologies comme les gangliogliomes d'astrolabique infantile ou certaines tumeurs dysembryoplasiques neuro-épithéliales, les fameuses DNET. La mutation V600E de BRAF n'est pas exclusivement présente dans un seul sous-type tumoral, même si c'est grandement le plus fréquemment représenté.

Les astrocytomes pilocytiques sont de meilleurs pronostics que les autres gliomes de bas grade de l'enfant. Ce sont des tumeurs qui sont plus souvent résécables, qui peuvent être infiltrantes, mais la plupart du temps elles sont circonscrites. Elles sont éventuellement susceptibles d'être réopérées après un premier traitement qui a pu en réduire le volume. Cela peut être un autre bénéfice de ces traitements.

Ce n'est pas quelque chose qui arrive hyper fréquemment dans les gangliogliomes, car si ce sont des patients qui sont soumis à la chimiothérapie, c'est qu'en général, on s'est retrouvé dans une impasse chirurgicale, et pour soit l'infiltration ou l'engagement d'une zone cérébrale où les conséquences de la chirurgie sont majeures. Dans les gliomes de bas grade, on a beaucoup de thérapeutiques possibles et donc on essaye de ne pas avoir des séquelles définitives avec la chirurgie.

Ce sont des patients pour qui on accepte qu'ils aient un résidu, qu'on surveille et qui ré-évoluent, éventuellement et qu'on traite. On a toujours, après échec de tous les traitements dont on a pu parler, la radiothérapie qui est, elle aussi, très efficace. Ce sont des patients pour lesquels on a plutôt une attitude en *crescendo* en termes de choix thérapeutiques.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je voulais simplement dire également que la valeur pronostic de la mutation va être variable suivant les types histologiques. Il y a une certaine hétérogénéité là-dedans, vous êtes bien d'accord avec ça ?

M. Le Dr GRILL.- Je suis d'accord. Mais si on prend tous les patients qui sont soumis à la chimiothérapie, des études ont été faites, ce sont des patients qui sont globalement dans des situations équivalentes en termes d'échec de la première ligne de traitement chirurgical. La mutation de BRAF est plutôt un facteur de mauvais pronostics par rapport à la réponse à la chimiothérapie, et par rapport au contrôle que l'on peut obtenir chez ces patients avec la chimiothérapie. C'est vrai que pour nous, l'apparition de cette association thérapeutique et avec un taux de réponse clairement plus important que la chimiothérapie est un bénéfice important pour cette catégorie de patients.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- J'ai compris.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je reviens sur les hauts grades, je suis désolé. Actuellement, en l'absence de cette bithérapie, qu'y a-t-il comme alternative ?

M. Le Dr GRILL.- En fait, ce sont des patients, en général, ils ont eu radiothérapie TEMODAL comme première ligne de traitement, et en deuxième ligne de traitement, on va leur administrer du CCNU. C'est une drogue que les plus jeunes ne connaissent même pas, et de l'AVASTIN, selon une coutume issue de quelques essais randomisés en rechute chez l'adulte, où on a montré un contrôle. Finalement, ce n'est pas très évident que la combinaison au CCNU AVASTIN soit mieux que CCNU tout seul, mais c'est un peu l'habitude de proposer ça. Ce sont des traitements qui ne seront pas du tout spécifiques et qui sont administrés de façon identique à toutes les rechutes de gliome de haut grade, y compris chez l'adulte.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Qu'a-t-on comme taux de réponse global, comme ça, à la louche avec cette association ?

M. Le Dr GRILL.- Je ne peux pas vous donner un chiffre précis. Ce n'est pas terrible, mais je ne peux pas vous donner un chiffre précis, parce que dans cette catégorie de patients spécifiquement, je ne connais pas d'étude. Parce qu'en fait, la difficulté qu'on a là, c'est qu'on raisonne par rapport au gliome tout-venant. Ce que fait l'association dans les gliomes avec une mutation BRAF V600E est très largement mieux que ce que font tous les traitements disponibles pour les gliomes de haut grade en général. Et comme le pronostic des patients avec des gliomes V600E mutés est un peu moins mauvais, mais pas tellement moins mauvais que celui des autres, on ne peut pas être sûr. Mais je pense qu'en rechute un gliome V600E de BRAF est tout aussi mauvais que les autres gliomes. La différence en termes de survie globale de ces gliomes, c'est quand ils peuvent être opérés d'emblée au diagnostic. Si ça n'a pas pu être fait ou si le patient récidive, il se retrouve dans une situation à mon avis aussi catastrophique qu'un gliome de haut grade tout-venant. C'est pour ça que la combinaison

avec les taux de réponse qu'on a trouvés dans la communauté fait considérer ce traitement comme un traitement qu'il faudrait même essayer de placer première ligne pour ces patients.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Merci. Sylvie Castaigne.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Initialement, j'avais levé la main pour demander quelle était l'expérience que l'on avait chez l'adulte. Mais je vois que c'est difficile d'avoir des chiffres, probablement parce que c'est très rare. Chez l'enfant, je voulais vous demander, par exemple par an, combien voyez-vous de ces gliomes de haut grade, à peu près ;

M. Le Dr GRILL.- Dans mon service, entre 5 et 10.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- D'accord. De toute façon, ce seront des études européennes qui seront nécessaires. Là, vous avez du mal à vous accorder tous, c'est ça ?

M. Le Dr GRILL.- Non, on n'aurait pas du mal à s'accorder. Il faut que l'on ait un industriel. Déjà pour nous, que ces essais aient pu être faits, menés à leur terme et donnent un résultat, c'est plus que ce que l'on obtient d'habitude avec ces nouveaux médicaments. Bien évidemment, on serait intéressé de pouvoir faire un essai européen pour tester cette association en première ligne, mais dans les gliomes de haut grade s'entend.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Catherine Simonin.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Merci. Bonjour à tous. Vous avez parlé d'incurabilité pour certaines chirurgies. Pensez-vous ou faites-vous ce protocole, chimiothérapie avant chirurgie pour réduire la tumeur et essayer d'opérer, puisque résécable plus si on fait une chirurgie complète ? Ce médicament pourrait-il avoir un intérêt avant la chirurgie ou ce type de patients ? Je vous remercie.

M. Le Dr GRILL.- Excusez-moi. Juste pour préciser votre question, vous parlez des hauts grades, ou des bas grades, ou des deux ?

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Les deux.

M. Le Dr GRILL.- D'accord. Dans le gliome de haut grade, on rechute. Obtenir une exérèse chirurgicale, c'est effectivement quelque chose qui est bénéfique pour le patient. Effectivement, on pourrait imaginer avoir ce traitement avant une chirurgie et même une réirradiation, puisqu'on ré-irradie parfois les patients. C'est une possibilité.

Dans les gliomes de bas grade, on y réfléchit systématiquement. Mais comme je vous l'ai dit souvent, si les gliomes de bas grade sont soumis à la chimiothérapie, c'est qu'on est dans une impasse chirurgicale. Parce que globalement, on essaye de pousser la chirurgie. Ce sont des patients, qui lorsque l'on arrive à faire l'exérèse de leur tumeur, ils sont guéris et n'ont pas besoin d'autres traitements. En fait, quand ils arrivent en oncologie ou pour un traitement complémentaire, c'est qu'on n'y est pas arrivé, et souvent qu'on n'y arrivera pas. Mais on essaye de se reposer la question de temps en temps, quand c'est faisable.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. On se pose une question au niveau de ceux qui sont à la HAS : la comparaison indirecte pour les hauts grades qu'on aurait aimée, vous pensez qu'elle était faisable ou qu'elle ne l'était pas ? Parce que vous avez dit à un moment : je comprends l'industriel qui a fait ce type d'essai. Nous aurions aimé une comparaison indirecte, au moins. Cela aurait valorisé ces résultats de 56 %.

M. Le Dr GRILL.- Je pense qu'on pourrait. Le problème c'est la valeur qu'on va accorder à ça. Il existe des patients qui ont atteint ces gliomes, qui n'ont pas été traités à la rechute par la combinaison historiquement, lorsqu'elle n'était pas disponible et qui pourraient servir de comparateurs. Ou l'on pourrait aller chercher, dans les séries de phases II de gliome malin, les patients qui avaient une mutation V600E de BRAF et récupérer leurs données de survie.

Il y a eu, y compris en pédiatrie, la combinaison irinotecan AVASTIN, mais on va se retrouver avec, je ne sais pas, 5 patients dans un essai à droite, 5 patients dans un essai à gauche, et ce ne sera pas très simple de tirer des conclusions solides.

Quand on a rapporté une survie médiane de 32 mois, par rapport à une survie médiane de 3 mois dans une rechute de gliome malin, c'est mieux que ce qu'on a d'habitude, mais encore une fois, en considérant que tous les gliomes malins à la rechute ont une médiane de survie très réduite. Mais spécifiquement pour cette catégorie de patients, cela ne va pas être simple de sortir leur médiane de suivi. Il y a un registre français. Je ne sais pas si on peut récupérer ce type de données.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Depuis quand recherchez-vous ces mutations ?

M. Le Dr GRILL.- Je pense que ce n'est même peut-être pas toujours fait systématiquement aujourd'hui, mais elles sont recherchées depuis plus de cinq ans, très certainement, et peut-être même dix ans. Parce qu'on ne retrouve pas la mutation de BRAF dans un glioblastome tout-venant de l'adulte. On la trouve dans des gliomes circonscrits, on a tout de même des indications. Mais ce sont des tumeurs qui ne sont pas si fréquentes que ça. Je ne sais pas la solidité qu'on aurait d'avoir un comparateur historique dans ce contexte.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, et techniquement, comme le soulignait Michel, là, on n'aura pas les données génétiques suffisantes pour conclure.

M. Le Dr GRILL.- Oui, cela voudrait dire qu'on est capable de vous fournir des cohortes de patients via le registre, qui ont des mutations V600E. Après, il faut vérifier qu'ils n'aient pas été traités par la combinaison DABRAFENIB TRAMETINIB et/ou équivalent, après, pouvoir comparer les taux de survie.

Personnellement, je haie les contrôles historiques parce qu'on a de très nombreux biais. Dans un contrôle historique, par exemple, on va passer à côté de tous les protocoles de réirradiation qui sont actuellement utilisés dans les gliomes malins, et que dans le passé, on ne faisait pas. Pour moi même un petit effet randomisé, c'est toujours plus valable qu'une comparaison historique.

Mais là, ce n'est pas comme si on avait un taux de réponse de 20 % et on se dit qu'on va comparer pour savoir si ça fait mieux que CCNU AVASTIN. Là, on est presque dans la situation des premiers essais mélanome où l'arrivée, à l'époque, ce n'était que le DABRAFENIB, mais il a donné un taux de réponse en rechute, qui était tellement spectaculaire que l'autorisation *fast track* a été obtenue. On est plutôt dans ce genre de contexte.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Pierre, une dernière brève question. Vous avez fait référence effectivement au fait que dans les glioblastomes, on ne trouvait pas la mutation. Mais on sait très bien que quand les gliomes se malinisent et qu'ils évoluent, ils se différencient. Effectivement la mutation BRAF dans les récidives, la retrouve-t-on encore de manière significative et donc elle peut avoir un impact thérapeutique ? Ou est-on dans cette situation où on est dans le cadre du glioblastome et à ce moment-là où la mutation ne joue plus ?

M. Le Dr GRILL.- Nous n'avons pas la preuve que la mutation de BRAF était présente à la rechute chez tous ces patients, je suis d'accord avec vous, et que peut-être que parmi les patients qui n'ont pas répondu, c'étaient des patients qui avaient perdu la mutation de BRAF. C'est une question subsidiaire : a-t-on des données sur la persistance de la mutation de BRAF chez tous ces patients ? Mais cela n'irait que dans un sens, si on n'avait pris que des patients qui avaient des mutations de BRAF, à la rechute, on aurait peut-être un taux de réponse encore plus grand.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Merci beaucoup, Jacques, pour ta présentation et tes réponses à nos nombreuses questions. Merci beaucoup et bonne fin de journée.

(Jacques Grill quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des questions ou des commentaires complémentaires.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Pour les hauts grades, vous voyez effectivement, depuis 25 ans ou 30 ans, on n'a pas fait de progrès dans le gliome. Le Témodal a été aussi une amélioration incrémentielle pour les hauts grades. Les gliomes malins restent un pronostic épouvantable. Vous avez entendu toutes les incertitudes qu'il peut y avoir par rapport au haut grade.

Par rapport au bas grade, là aussi, il y a incontestablement une grande hétérogénéité. Il est certain que même si la tumeur présente la mutation, il est clair que suivant l'histologie, le pronostic de cette tumeur est différent.

Il y a un dernier point qu'il faut prendre en considération, peut-être, et je m'arrêterai là, c'est qu'il y a un troisième élément qui joue dans le pronostic de l'ensemble de ces tumeurs, c'est bien sûr la localisation dans le cerveau. Une tumeur qui est peut-être bénigne, si elle est placée dans les zones fonctionnelles, elle est inopérable. C'est ce qui fait le troisième élément de critère de pronostic de la maladie, c'est la localisation. La localisation fait que les tumeurs bénignes ne sont pas toujours bénignes. Je m'arrête là.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis bien d'accord avec toi. La question qu'on se posait, c'est de savoir si on coupe l'indication en deux : bas grade/haut grade. Parce qu'on a un niveau de démonstration qui n'est pas du tout le même, qui est tout à fait acceptable pour le bas grade, qu'il l'est beaucoup moins pour le haut grade. On a bien perçu le besoin qu'il y a dans le haut grade, malgré le faible niveau de démonstration, une solution pourrait être de grouper les deux, de maintenir le groupement des deux et de le voter d'un bloc. Si on le sépare, je crains qu'en le séparant, on dise oui pour le bas grade et non pour le haut grade. Si on prend un regard patient et si on écoute ce que vient de nous dire expert, on aura peut-être un manque à ce niveau.

Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Pour compléter ton propos, Pierre, je n'ai pas eu ma réponse. Peut-être que le chef de projet l'a ou l'ANSM : quel est le poids du critère radiologique ? Parce que si on a une réponse radiologique, mais qu'on n'a pas de réponse clinique, je ne vois pas trop l'intérêt. Peut-être que Michel a une remarque à faire là-dessus.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Albert, oui, je te réponds. Il a situé dans une situation où tu as une tumeur placée dans une zone fonctionnelle, ce qui est malheureusement assez souvent le cas dans le cerveau. Tu as effectivement l'importance de l'imagerie justement pour juger de l'évolution clinique. Ce d'autant plus que dans les tumeurs de bas grade, il faut savoir qu'il y a une discordance fonctionnelle entre le volume lésionnel et l'approche symptomatique. Le cerveau ne devient symptomatique que lorsqu'il ne peut plus compenser. Tu as parfois des tumeurs cérébrales de très gros volumes avec des patients qui sont totalement asymptomatiques. Si tu vois que les lésions continuent d'évoluer, il va arriver à un moment où elles vont devenir symptomatiques et ce sera trop tard. Dans le contexte de l'évolution des tumeurs en général et des lésions neurologiques en général, l'imagerie joue un rôle important.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Merci.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Le critère de réponse qui est utilisé, ce n'est pas que de l'imagerie.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce sont les deux critères.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est le critère clinique et imagerie. Comment s'appelle l'acronyme ?

Un chef de projet pour la HAS.- Les critères RANO. Ils sont composés de deux parties : une partie de réponses, critères cliniques et critères radiologiques.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce que l'on pourrait poser comme question ou ce que l'on pourrait dire tout de même, et c'est ce qu'il a dit à la fin, c'est peut-être lorsqu'il y a récurrence sur un haut grade, au moins de s'assurer que la mutation est toujours présente. C'est-à-dire assez souvent dans les reprises récidives, bien sûr, c'est un geste de biopsie cérébrale, mais on est amené à refaire une biopsie cérébrale. Faut-il éventuellement assortir cela du fait que

l'on est sûr que la mutation est exprimée toujours, sinon, on va traiter pour rien effectivement. C'est peut-être un élément qu'il faudrait prendre en considération, je ne sais pas. Ou on prend la globalité. Il y a toujours des RCP pour la prise en charge de ces patients. C'est toujours très discuté, par conséquent.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Cela passe par des RCP...

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Mais peut-être dans la stratégie thérapeutique, serait-il intéressant de dire qu'il serait intéressant ou utile de pouvoir s'assurer que lorsqu'il y a récurrence, la mutation est toujours présente ou toujours exprimée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Là, je ne sais pas s'il faut considérer que c'est un test compagnon, mais c'est vraiment présentant la mutation.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Mais si tu présentes la mutation au départ de la tumeur, il y a toujours une différenciation lorsque cela évolue dans le cerveau.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Sylvie, très rapidement.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce qui m'avait frappée, c'est la différence qui est très grande entre l'évaluation du comité indépendant et de l'investigateur. Puisque sur la PFS, on passe tout de même de 9 mois à 17 mois. Je me demandais quelle était la reproductibilité de cette mesure, puisque c'est tout de même énorme comme différence sur la première étude, pour mesurer le bénéfice, ou l'intérêt, ou la réponse.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ilhem, rapidement.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Pourriez-vous rappeler comment vont être levées les incertitudes, notamment sur le haut grade ? De ce que j'ai compris, il y avait de fortes incertitudes pour cette partie de la population. Des études en cours permettront-elles de lever... ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, il n'y en a pas *a priori*, et nous n'avons pas de comparaisons indirectes. C'est pour cela que je posais la question de grouper ou pas les deux indications, parce qu'en l'état, soit on fait passer le haut grade avec le bas grade, comme à l'air tout de même de le suggérer à l'expert, soit on les dissocie avec le risque que l'on n'ait pas de suite du côté du haut grade. Quelque part, cela me pose des petits problèmes.

M^{me} CHEKROUN, DSS.- Le risque, c'est aussi d'avoir une suite sans donner d'AMM dans le droit commun.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui bien sûr.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce qui est un peu étonnant, c'est qu'il n'y ait pas d'étude d'utilisation du produit en amont tout de même, comme il le disait : en première ligne. Il n'y a même pas ça, c'est très étonnant. Y a-t-il des études chez l'adulte ? Je ne sais pas.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Une cheffe de projet veut intervenir.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Si je peux intervenir rapidement sur la première ligne, qui ne fait pas l'objet du périmètre d'examen aujourd'hui, il y a une phase II institutionnelle que nous avons trouvée sur *Clinical*, qui s'intéresserait à l'association DABRAFENIB TRAMETINIB en cas de haut grade en première ligne versus une cohorte historique. Mais en première ligne des gliomes de haut grade, il y a déjà une population qui est un peu plus importante. C'est une étude institutionnelle et pour l'instant, nous n'avons pas les résultats.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mais c'est intéressant tout de même.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il y a tout de même un intérêt. Ça supporte ce que disait Docteur Grill dans l'intérêt de la première ligne, mais il semblerait que ce soit une étude institutionnelle. Nous n'avons pas plus d'informations.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. L'ANSM veut-elle faire des commentaires sur le dossier ?

M. CARRE.- Pas d'éléments particuliers, mais on a tout de même eu le retour, comme l'a exprimé l'expert aussi, qu'il y avait tout de même une attente importante du côté des médecins. Je ne sais pas, Liora, si tu voulais rajouter quelque chose.

M^{me} BRUNEL.- Nous avons considéré une forte présomption bénéfice-risque dans les deux catégories, bas grade et haut grade. On confirme le besoin médical. Sur les ASC, on a fait un certain nombre de renouvellements sur les demandes. C'est aussi un signal d'efficacité que l'on a pris en compte. Pas de remarques. On est sur la fin de l'instruction du dossier d'AMM. Il restera vraisemblablement un tour.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, on va passer au vote. Je vais repasser la parole à la cheffe de projet pour les PUT d'abord, mais je vais vous proposer de voter d'abord si on fait séparément haut grade et bas grade, ou si on laisse grouper. Ensuite, on votera, mais je repasse la parole à la cheffe de projet d'abord.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, rapidement, merci Pierre. Pour les PUT-RD, en cas d'acceptation de l'accès précoce, nous voulions revenir avec vous rapidement sur les critères d'évaluation de l'efficacité que nous allions choisir pour ces gliomes. Le laboratoire proposait les critères RAPNO, qui sont des critères dérivés des critères RANO, mais en pratique courante, on en a discuté avec le Docteur Grill, la faisabilité est compliquée. C'est un critère très chronophage à renseigner et donc complexe à collecter. On vous proposait, quel que soit le vote, mais de façon systématique, la survie globale pour les gliomes de haut grade. Cela nous paraissait être un critère pertinent. Ce critère n'est pas pertinent pour les gliomes de bas grade.

Nous vous proposons également le critère classique que l'on utilise en oncologie, qui est le temps jusqu'à arrêt du traitement, à la fois pour le bas grade et le haut grade.

Ensuite, le Docteur Grill nous a informés qu'en pratique courante, certes, ils font des imageries de contrôle, mais ils s'appuient énormément sur l'amélioration clinique des patients de façon

générale, et sur l'évolution de la corticothérapie. Certes, ce n'est pas un critère habituel, c'est un peu un critère façonné à la minute, mais qui permettrait assez facilement, encore une fois, de collecter cette information en demandant que le médecin remplisse la question suivante : les signes cliniques se sont-ils améliorés ? Sont-ils restés stables, identiques ou se sont-ils aggravés depuis la dernière visite ? Et concernant la corticothérapie, si la posologie est identique, diminuée, ou arrêtée ? C'est vrai que c'est assez vaste comme question. C'est peu précis. On ne va pas demander la posologie, etc. Mais cela permet tout de même d'avoir une notion de l'amélioration clinique.

Enfin, sur le critère PROM, l'auto-questionnaire des patients, le laboratoire a proposé un questionnaire réalisé avec l'aide de l'association UNAPECLE, qui est un questionnaire selon l'âge du patient, qui peut être complété par le patient ou par les parents ou les aidants. De façon assez générale, c'est une échelle d'amélioration ou d'aggravation de plusieurs éléments tels que la qualité de vie globale, comment se sent l'enfant, son ressenti émotionnel et sa vie au quotidien ?

On vous proposait d'accepter ces modifications. Cela fait un certain nombre de variables d'efficacité, mais dans ce cas particulier du gliome, où vous trouvez des critères évaluables facilement en vie réelle, voilà ce que l'on vous propose.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec la proposition. Je trouve que la corticothérapie, c'est très indirect.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- La corticothérapie ne me paraît pas très pertinente. Je ne sais pas ce qu'on en fera.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si, j'étais en train de dire que je le trouvais...

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Quand tu suis des patients en neuro-onco, chez l'adulte, la corticothérapie n'a jamais été un critère. La variation de cortico, c'est peut-être vrai chez l'enfant, mais chez l'adulte, certainement pas.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Michel, c'est ce que m'avait dit Docteur Grill, c'est qu'apparemment, dans le cas présent des gliomes pédiatriques il y aurait un intérêt. Après, je vous laisse voir. On peut le requestionner là-dessus.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne sais pas très bien ce que l'on en ferait. Si c'est la règle chez l'enfant, très bien, je ne peux pas m'avancer. Mais chez l'adulte ce n'est pas comme ça qu'on suit l'évolution des gliomes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mais par rapport à la notion d'évolution clinique globale, ce n'est pas top non plus. Je trouve que cela rajoute un peu de quantification à l'évaluation clinique globale.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Sur un critère qui est tout de même très...

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, qui est un peu subjectif.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Docteur Grill avait précisé pour la clinique, les critères *better/same/worth* pourraient suffire, avec une identification des signes initiaux. Quel est l'impact ? Si ce sont des impacts neurologiques, impact sur l'acuité visuelle, etc., et de la corticothérapie, et il précise que chez l'enfant une baisse ou un arrêt des corticoïdes sous traitement est un bénéfice clair.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, Je vous propose d'abord qu'on vote le fait qu'on groupe les deux ou pas. Vous répondez groupé ou séparé et en fonction de ce vote, on votera chacun des deux ou l'ensemble.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Merci. Vous étiez 22. Il y a 16 voix pour groupé et 6 pour séparé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Maintenant, je vais vous demander de voter pour ou contre l'accès précoce, et si c'est contre, on reviendra sur chaque élément.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants et vous êtes pour l'autorisation d'accès précoce.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, très bien. Merci.

Index

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

ASC.....17