



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 mai 2023

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. Examen extension d'indication : IMFINZI 50 mg/ml (CVB) (durvalumab) (CT-20175) ASTRAZENECA

M. le P^r COCHAT, Président.- On reprend avec le dossier IMFINZI qui va nous être présenté par le chef de projet, avec Hugues Blondon comme rapporteur.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Madame Basse ne participera ni au débat, ni au vote.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui la spécialité IMFINZI, le durvalumab 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion dans le cadre de sa demande d'extension d'indication sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication : IMFINZI, en association avec la gemcitabine et le cisplatine est indiqué pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires non résécable ou métastatique. Cette demande fait suite à l'obtention d'une AMM européenne le 16 décembre 2022. Pour rappel, le Collège de la HAS a émis, le 22 septembre 2022, un avis favorable à l'accès précoce pré-AMM pour IMFINZI dans une indication similaire à l'indication de l'AMM.

Pour cette demande d'extension de prise en charge, le laboratoire sollicite un service médical rendu important, une amélioration du service médical rendu d'un niveau 1 dans la stratégie thérapeutique et ne revendique pas d'intérêt de santé publique. Cette demande repose essentiellement sur des données d'efficacité et de tolérance de l'étude TOPAZ-1, étude de phase III de supériorité randomisée en double aveugle comparative versus placebo plus chimiothérapie par gemcitabine cisplatine ayant été menée chez 685 patients adultes non précédemment traités pour un cancer des voies biliaires au stade localement avancé non résécable récurrent ou métastatique.

Le critère de jugement principal était la survie globale. Sur ce critère, le durvalumab en association avec la gemcitabine/cisplatine a démontré sa supériorité par rapport à l'association gemcitabine/cisplatine seule avec un HR = 0,8. La médiane de survie globale était de 12,8 mois dans le groupe durvalumab/gemcitabine/cisplatine versus 11,5 mois dans le groupe placebo/gemcitabine/cisplatine, soit un gain en valeur absolue de 1,3 mois en faveur du groupe durvalumab/gemcitabine/cisplatine. Des résultats similaires ont été observés lors d'une analyse de suivi sur six mois de suivi supplémentaire dans lequel un HR = 0,76 a été observé.

Le critère de jugement secondaire était la survie sans progression. Durvalumab/gemcitabine/cisplatine a également démontré sa supériorité sur ce critère par rapport à l'association gemcitabine/cisplatine seule avec un HR = 0,75. La médiane de survie sans progression était de 7,2 mois dans le groupe durvalumab/durvalumab/gemcitabine et de 5,7 mois dans le groupe placebo/gemcitabine/cisplatine, soit un gain en valeur absolue de 1,7 mois en faveur du groupe durvalumab/gemcitabine/cisplatine.

La qualité de vie était un critère de jugement exploratoire. Concernant la tolérance, la fréquence des événements indésirables était similaire entre les deux groupes. Les événements indésirables les plus fréquemment signalés étaient d'ordre hématologique et gastro-intestinal dans les deux groupes de traitement. On retrouve des anémies, des nausées, de la constipation, de la neutropénie et des diminutions du nombre de neutrophiles. Des événements indésirables de type hypothyroïdie et éruptions cutanées maculopapuleuses ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe durvalumab/gemcitabine/cisplatine. De plus, des événements indésirables de type immuno-médiés ont été plus souvent rapportés dans le groupe durvalumab/gemcitabine/cisplatine, 12,7 %, contre 4,7 % dans le groupe placebo/gemcitabine/cisplatine.

Pour ce dossier, nous avons sollicité le Docteur Hugues Blondon et le Professeur Ariane Mallat pour

expertiser le dossier, ainsi que le Professeur Sylvie Chevret pour des questions sur la méthodologie et les résultats de l'étude TOPAZ-1. Je laisse à présent la parole au Docteur Hugues Blondon.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Merci. Comme cela vous a été dit, c'est un dossier qui a déjà été discuté largement au mois de septembre dernier lors de l'accès précoce pré-AMM. Et là, nous le revoyons après l'obtention de l'AMM pour le droit commun avec un dossier exactement similaire, donc les éléments de la discussion seront les mêmes. Je vais essayer d'être rapide pour permettre à Ariane et Sylvie de donner leur opinion.

Je ferai juste un rappel très rapide sur les tumeurs des voies biliaires au stade non résécable ou métastatique pour dire que c'est un groupe très hétérogène de tumeurs, puisqu'il y a trois types de tumeurs de pronostics et d'histoires naturelles assez différentes, des tumeurs des voies biliaires intra-hépatiques, des tumeurs des voies biliaires extra-hépatiques et les adénocarcinomes de la vésicule biliaire qui sont très souvent traités de façon similaire et surtout traités dans les mêmes essais thérapeutiques, sans distinction.

Par ailleurs, un autre point épidémiologique important est le fait que ce sont des tumeurs relativement rares en Occident et beaucoup plus fréquentes dans les pays orientaux d'Asie, notamment du sud-est, avec une incidence jusqu'à 20 fois plus élevée à la nôtre, probablement une épidémiologie et des facteurs de risque très différents des nôtres et peut-être une histoire naturelle différente.

Au stade métastatique ou non résécable, ce sont des tumeurs qui peuvent bénéficier d'une chimiothérapie. Longtemps, la chimiothérapie a été une mono-chimiothérapie à base de gemcitabine. Depuis une petite dizaine d'années, il a été démontré que l'adjonction de cisplatine, une très vieille drogue, à la gemcitabine permettait une augmentation en médiane de la survie globale de quatre mois par rapport à la gemcitabine seule. Cette nouvelle combinaison est devenue le standard thérapeutique. Jusqu'à présent, il n'a pas été dépassé, malgré de nombreux essais d'adjonctions de biothérapies ou des protocoles renforcés de type folfirinox. Il reste à ce jour la référence en première ligne thérapeutique.

Là, nous avons un médicament qui arrive sur le marché avec un petit changement thérapeutique puisqu'il apporte la preuve d'une efficacité supplémentaire avec l'adjonction à ce protocole du durvalumab qui est une immunothérapie. C'est la première immunothérapie qui arrive dans cette indication, en sachant qu'il y en a une autre qui va suivre prochainement puisque les résultats d'un essai thérapeutique positif ont été publiés tout récemment avec une autre immunothérapie dans la même indication.

Les revendications de la firme reposent sur un essai thérapeutique robuste, une étude de phase III comparative contre placebo sur près de 700 patients randomisés en deux groupes, la chimiothérapie de référence et selon le protocole de référence, c'est-à-dire gemcitabine/cisplatine pour huit cycles et le nouveau protocole qui associe la chimiothérapie avec le durvalumab, donc l'immunothérapie, avec ensuite la poursuite du durvalumab après huit cycles en monothérapie seule.

Cette étude est robuste puisque son critère de jugement principal était la survie globale. Sur ce critère de jugement principal, un bénéfice statistiquement significatif a été démontré dont nous avons déjà discuté lors de la discussion de l'accès précoce. L'amplitude d'effets, en médiane, ce bénéfice est un gain de 1,3 mois. Pour information, dans l'étude d'immunothérapie concurrente faite avec un protocole et une population similaires, c'est à peu près la même ampleur de gain que nous obtenons. Cela semble être un effet de classe relativement limité en termes de bénéfice clinique.

Les données reposent sur la deuxième analyse intermédiaire qui a été considérée comme l'analyse principale, mais on a aussi quelques données exploratoires réalisées avec six mois de suivi

supplémentaires et qui sont superposables.

Je passe rapidement sur les critères de jugement secondaires qui montrent des bénéfices statistiquement significatifs, mais très modestes sur la survie sans progression et pas de différence très palpable sur le taux de réponse.

Sur le plan de la tolérance, la tolérance est globalement similaire dans les deux groupes avec des effets indésirables immuno-médiés attendus avec le durvalumab, mais d'intensité plutôt modeste par rapport à d'autres immunothérapies, notamment des effets essentiellement cutanés et endocriniens.

Concernant l'analyse plus fine des données de survie, malheureusement, je ne peux pas vous la montrer, mais peut-être que le chef de projet peut la montrer. On voit une petite particularité de la courbe de survie globale qui montre que les courbes sont totalement superposables jusqu'à six mois et qu'elles commencent à s'écarter après six mois, ce qui pose question et qui peut éventuellement appeler deux analyses différentes :

- La première, comme pour d'autres immunothérapies, l'effet est retardé par rapport à la mise en œuvre du traitement.
- Une deuxième explication, le fait que la chimiothérapie est administrée pendant six mois, huit cycles, cela fait grossièrement six mois. Après l'administration de la chimiothérapie, il y a une pause thérapeutique, il n'y a pas de poursuite de la chimiothérapie. Donc le bras chimiothérapie seule n'a plus de traitement au bout de six mois, alors que le bras chimiothérapie plus durvalumab a une poursuite d'un traitement qui est le durvalumab. Cela pose la question de savoir si le durvalumab seul n'est pas mieux que le placebo, mais le bénéfice du durvalumab associé à la chimiothérapie.

Le deuxième type de questions posée par cet essai vient de l'analyse du sous-groupe. Là encore, c'est purement exploratoire et ce sont des questions pour lesquelles nous n'aurons pas la réponse, mais elles sont quand même interpellantes. La première est de savoir si le bénéfice observé en population globale est un bénéfice vrai pour toutes les sous-populations de cet essai, en sachant qu'un peu plus de la moitié des patients ont été recrutés dans des pays asiatiques où l'épidémiologie de la maladie est très différente de celle observée en Occident. Les analyses de sous-groupes montrent que le bénéfice est principalement porté par les populations asiatiques et il pourrait ne pas y avoir de bénéfice, du moins un bénéfice beaucoup plus faible pour les populations de type occidental, ce qui pose le problème de la transposabilité des résultats en population française.

L'analyse de sous-groupe pose aussi la même question pour les différents sous-types de tumeurs puisque dans cette analyse, il est suggéré que le bénéfice n'est pas observé pour les adénocarcinomes de la vésicule biliaire qui, parmi toutes les tumeurs des voies biliaires, sont les plus agressifs et pour lesquelles le besoin est le moins couvert.

Enfin, puisque l'étude n'a pas été stratifiée sur l'expression du PD1, se pose la question de savoir si les groupes qui ont une faible expression, si le groupe qui a une faible expression de PD1 a les mêmes résultats que le groupe qui a une forte expression. Là encore, les analyses en sous-groupe pourraient suggérer que le résultat est moins bon. Ce serait logique d'ailleurs pour le groupe qui a une plus faible expression de PD1. Là encore, ce sont des analyses critiques purement exploratoires.

Voilà les éléments de la discussion. Pour moi, on a un traitement qui, sur une étude de phase III

robuste, a indubitablement démontré un bénéfice statistiquement significatif en survie globale acquis sans dégradation de la qualité de vie, ni de majoration significative des événements indésirables, mais un effet qui reste quand même très modeste. Je l'avais qualifié d'incrémental quand on en avait parlé en accès précoce puisque c'est un bénéfice d'environ un mois en médiane de survie globale.

À côté de cela, se posent des problèmes de transposabilité dans notre population occidentale, ce qui rend difficile de trancher. Toutefois, je pense que tout progrès, même incrémental, doit bénéficier aux patients. Il y a une présomption d'efficacité. Pour moi, ce médicament, malgré ce bénéfice modeste, doit être rendu accessible en pratique clinique aux patients. Cela me paraît tout à fait important. C'est pour cela que, malgré les réserves que j'ai soulignées et sur lesquelles je pourrais répondre à vos questions, je recommande plutôt de soutenir les revendications de la firme, en l'occurrence un SMR important et une ASMR IV. Je vous remercie.

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci Hugues. On peut prendre l'avis d'Ariane, puis de Sylvie.

M^{me} le P^r MALLAT, membre de la CT. - Merci Pierre. Hugues a absolument tout dit. J'ai regardé attentivement le dossier. On avait discuté de façon approfondie lors de l'accès précoce et les réserves qui ont été mises en avant par Hugues restent les mêmes puisque les données sont identiques, à la seule exception près que l'on dispose maintenant de données avec six mois supplémentaires de suivi qui montrent que les courbes ont tendance à s'écarter plutôt qu'à se rapprocher, donc en faveur du bénéfice de la survie globale.

J'ai la même opinion qu'Hugues sur l'intérêt de ce médicament qui apporte tout de même quelque chose dans une maladie dont je voudrais resouligner le pronostic très sombre puisqu'on a une survie médiane de 12 mois à l'heure actuelle. Comme on l'avait discuté la dernière fois, un mois, un mois et demi, cela est peu au regard de 12 mois. Il est dommage que l'on ne puisse pas identifier qui sont les patients répondeurs. Il n'y a aucun élément dans le dossier à ce sujet. Il est dommage aussi que l'étude n'ait pas été stratifiée sur l'origine des patients ou l'ethnie, ce qui aurait permis de répondre à la question que tout le monde se pose sur la transposabilité des données.

Enfin, Hugues l'a déjà dit, mais je voudrais le souligner. Une nouvelle étude est sortie dans le Lancet il y a quelques semaines avec une autre immunothérapie, qui donne des résultats voisins et un gain de survie significatif. Il s'agit d'une étude stratifiée sur l'origine des patients pour laquelle la durée de la chimiothérapie par gemcitabine/cisplatine a été plus prolongée que dans le présent dossier. Cela avait été un point de discussion. Finalement, les résultats sont sensiblement les mêmes.

Pour conclure, j'ai les mêmes conclusions qu'Hugues. Dans une maladie de pronostic sombre pour laquelle il n'y a pas eu d'avancée depuis maintenant 13 ans puisque les études qui ont conduit à recommander gemcitabine/cisplatine datent de 2010, il paraît intéressant d'offrir une nouvelle possibilité thérapeutique à ces patients, donc un SMR important avec un ASMR IV devant une étude robuste avec un critère de jugement pertinent.

M. le P^r COCHAT, Président. - Sylvie, j'ai hâte que tu nous donnes ton interprétation de la courbe.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT. - Cela m'a étonnée parce que ce matin, on a aussi vu des courbes comme cela. Ce n'est pas la première fois qu'on voit des courbes avec des effets retardés. Selon les situations, la même allure de courbe est traitée de façon différente par les laboratoires. Là, on a l'exemple d'un laboratoire qui a modifié sa stratégie d'analyse au cours de l'amendement huit au protocole, en mars 2021, ce qui coïncide avec l'analyse intermédiaire planifiée uniquement sur le taux de réponse global. Cela m'a laissé penser que possiblement, ils avaient aussi regardé les courbes de survie.

La deuxième chose, contrairement à ce qui vient d'être dit, je voulais vous enlever une idée fausse de la tête. Le fait que les courbes s'éloignent au cours du temps sous l'hypothèse du risque proportionnel, c'est normal. Quand les risques sont proportionnels, la différence, si vous regardez sur des courbes de survie, elles vont avoir l'impression de s'écarter de plus en plus. C'est normal. Je ferme la parenthèse.

C'était l'analyse intermédiaire deux qui est intervenue après l'observation de 424 décès, alors qu'elle était planifiée pour 397. L'analyse finale doit avoir lieu quand il y en aura 496. Là, c'est une date de point du mois d'août 2022. On est en mai 2023. Vu ce que vous dites sur la pathologie, je pense qu'on doit avoir les 496 événements. En termes d'écartement des courbes, le laboratoire a planifié deux choses. D'abord, le fait que sur l'analyse terminale, ils vont changer le test. Ils vont prendre un test qui a été décrit par deux Anglais, Fleming et Harington, qui vise à donner un poids plus important aux différences tardives. Chaque différence va être pondérée par la proportion de décès. Forcément, plus on avance dans le temps, plus la proportion de décès dans chaque bras sera importante, plus les différences apporteront un point important dans la statistique de test. On risque donc d'avoir une différence significative la prochaine fois puisque tous les points initiaux contribueront beaucoup moins à la statistique de différence de test.

L'hypothèse de risques proportionnels avait été évaluée dans le dossier uniquement sur des procédures graphiques qui sont très subjectives, notamment le point d'inflexion, est-ce que c'est six mois, est-ce que c'est avant ? Il y a des courbes qui ont l'air de se croiser, etc. On leur a demandé une statistique de test qui existe et qui a le mérite d'être plus formelle, même si ces tests sont peu puissants. Les tests ne sont pas significatifs. J'aurais tendance à donner une mesure du bénéfice sur le hazard ratio global qui est à 0,80.

La deuxième question que l'on m'avait demandée, c'est la prise en compte des analyses répétées. Cela est bien fait. Je ne sais pas si vous l'avez noté, mais l'intervalle de confiance qui a le mérite d'atteindre 0,99 en borne supérieure d'intervalle de confiance, donc un effet compatible avec une absence d'effet quasiment, repose sur un intervalle de confiance non pas à 95 %, mais à 97 %, puisqu'ils ont adapté le seuil de signification de l'analyse intermédiaire deux selon la méthode de O'Brien et Fleming. Je vous la fais courte.

Une prise en compte d'une potentielle non-proportionnalité des risques intervenue en cours d'étude laisse suggérer qu'il y a eu une analyse intermédiaire sauvage de la survie. Sinon, je ne vois pas pourquoi ils auraient modifié sans voir les courbes. Cela me semble impossible. En revanche, sur l'analyse proposée, c'est fait correctement.

M. le P^r COCHARD, Président. - Est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires ? Il n'y avait pas d'association.

C'est en fait ce que tu viens de dire sur le fait qu'il y ait une analyse intermédiaire qui n'est pas du tout signalée.

M. le P^r CHEVRET, membre de la CT. - Ils auraient pu justifier sur le fait que sur d'autres données, il y aurait une non-proportionnalité des risques. Ils l'ont changé lors de l'amendement en mars 2021. Comme c'est la même date que l'analyse intermédiaire.

Je voulais tempérer, je suis désolée, l'optimisme et l'enthousiasme. La borne supérieure est à 0,99 en HR. 0,99, ce n'est pas 1, mais cela n'est pas très éloigné. Je trouve qu'on devrait demander des mesures de RMCT, surtout sur des maladies aussi sévères où les courbes à la fin atteignent quasiment zéro. On pourrait leur demander des différences pour quantifier le bénéfice en moyenne de durée de survie pour la population des malades traités, pas pour l'individu. Je ne suis pas sûre que ce soit énorme. Si on avait un intervalle de confiance sur ces gains en survie moyenne, cela me semblerait compatible

avec le fait qu'il n'y ait pas de gain.

On peut aussi noter, je trouve que c'est important à souligner pour tout le monde, c'est le fait qu'il n'y a pas de censure précoce. Cela prouve que c'est possible. Oui, ils meurent vite, mais cela veut dire qu'ils sont suivis.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Je voulais rebondir sur ce que vient de dire Sylvie. Effectivement, c'est apparu clairement dans la discussion. Tu parles de notre enthousiasme. Tu comprends que notre enthousiasme est modéré parce que le point, ce n'est pas la significativité statistique acquise malgré les toutes petites réserves que tu as faites, le point, c'est la pertinence clinique de ce gain qui existe sans doute, mais qui reste clairement modeste. Ce n'est pas une révolution thérapeutique que l'on pouvait espérer. C'est un bénéfice incrémental, je reviens là-dessus. Le problème est comment le valoriser, mais il existe sans doute.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Est-ce que tu ne veux pas revenir sur la qualité de vie offerte par ce bénéfice potentiel en survie puisque les courbes vont finir par se rejoindre manifestement sur 0 en moins de trois ans ? En termes de tolérance.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- La tolérance, malgré le fait qu'il y ait une immunothérapie, les événements indésirables observés avec le durvalumab semblent moins importants que ceux qui étaient à craindre avec d'autres immunothérapies, avec une tolérance globalement similaire à celle de la chimiothérapie. C'est un point important. Cela ne semble pas nuire la qualité de vie avec toutes les réserves.

M. le P^r COCHAT, Président.- François Lacoïn.

M. le D^r LACOIN, membre de la CT.- Je me pose une question sur l'évaluation. Le bénéfice est relativement modeste, même si on n'a pas de progrès depuis longtemps. Du coup, si on ajoute le problème de la transposabilité, j'avoue que je ne sais pas comment l'évaluer. Comment tenir compte de cette difficulté sur un bénéfice qui est modeste et dont on n'est pas sûr qu'il soit transposable à la population européenne ? Comment est-ce qu'on évalue ? Je ne sais pas si cela interfère sur le SMR. Je me pose des questions en me disant est-ce que c'est un SMR important ou modéré de ce fait ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Je trouve que c'est pertinent comme question. Je ne sais pas si Hugues ou Ariane ont un élément de réponse.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Pour tout vous dire, je m'étais posé la même question. Lorsqu'on intervient dans sa spécialité, on a toujours le côté clinicien où tout bénéfice, même modeste, peut bénéficier à mon patient, donc on a tendance à valoriser un bénéfice potentiel, putatif, même modeste. Je m'étais posé cette question également.

M. le P^r COCHAT, Président.- Catherine.

M^{me} SIMONIN, membre de la CT.- J'ai une question. Hugues, tu dis que c'est incrémental. Est-ce qu'un plan de développement est prévu ? Est-ce que d'autres études vont arriver avec une population qui sera peut-être plus en adéquation avec la nôtre ? En effet, comme il n'y a rien dans ces cancers, c'est peut-être une stratégie thérapeutique qui pourra bénéficier à un certain nombre de patients si on arrive à les identifier. S'il n'y a pas de détérioration de la qualité de vie, je pense qu'il faudrait le donner aux patients.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- À ma connaissance, avec ce médicament, il n'y a pas de plan de développement, mais il y a au moins une autre immunothérapie qui arrive dans la même indication.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ariane.

M^{me} le P^r MALLAT, membre de la CT.- Pour compléter, il n'y a pas d'étude contrôlée randomisée. Deux études en ouvert figurent dans le plan de développement du laboratoire, mais elles ne figuraient pas dans le dossier qu'on avait eu pour l'accès précoce. Ce sont des études observationnelles en vraie vie dont les résultats doivent être rendus, si je me souviens bien, en 2025.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Quand je regarde les courbes, je me dis, excusez le terme, qu'il y a quand même des survivants à deux ans dans la courbe bleue. Dans le bras contrôle, il y a aussi des non-survivants. Ma question, avant de parler de modificateur d'effets, est-ce qu'il y a des facteurs pronostics connus dans cette maladie ?

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Les sous-types sont des facteurs pronostics. La survie n'est pas la même selon qu'il s'agit d'un adénocarcinome de la vésicule biliaire, d'un adénocarcinome intra-hépatique ou d'un cholangiocarcinome des voies biliaires extra-hépatiques. C'est l'un des facteurs de pronostic. Il y a effectivement des facteurs de pronostic avec des tumeurs de très mauvais pronostics. Je pense aux adénocarcinomes de la vésicule biliaire d'emblée métastatique dont le pronostic est effroyable et des tumeurs qui peuvent être d'évolution beaucoup plus lente. Il y a quand même une hétérogénéité dans cette tumeur. Par exemple, certains cholangiocarcinomes intra-hépatiques peuvent ne pas être évolutifs pendant longtemps ou des tumeurs de la voie biliaire de Klatskin qui peuvent se traiter, notamment chez les gens âgés, par des traitements locaux sans chimiothérapie, avec une faible évolutivité.

Ariane a sans doute des choses à ajouter.

M^{me} le P^r MALLAT, membre de la CT.- Ajouter qu'après la tumeur de la vésicule biliaire, le pronostic le plus mauvais, c'est le cholangiocarcinome intra-hépatique par rapport à la localisation extra-hépatique. Dans l'analyse en sous-groupes préspecifiée, avec toutes les réserves qu'on peut avoir, il n'y a pas de différence selon la localisation. Je vous rappelle que c'était stratifié selon la localisation de la tumeur.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est vrai que la notion d'incrémental introduite par Hugues, on ne doit pas la perdre de vue si on tient compte de cet élément-là, du peu de marqueurs pronostics, avec peut-être même comme marqueur pronostic l'origine ethnique. Je n'en sais rien, mais peut-être que cela intervient aussi avec le problème de la transposabilité et la faiblesse des arguments de qualité de vie, je veux bien que l'on maintienne du poids sur cette valeur incrémentale. Dans ce cas-là, je m'adresse à vous deux, Ariane et Hugues, est-ce que cela est malgré tout utile d'avoir ce produit en plus comme alternative thérapeutique ?

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Pour moi, la réponse est oui.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est important. Entendu. Ariane.

M^{me} le P^r MALLAT, membre de la CT.- Même chose. On n'a pas soulevé un point. Dans les recommandations nationales de 2022, la combinaison apparaît recommandée en traitement de première ligne. C'est la même chose pour les recommandations de l'ESMO.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est important aussi. Albert.

M. le D^r TRINH-DUC, membre de la CT.- Quand on reprend la figure 2 du forest plot de l'analyse en

sous-groupe, les Asiatiques bénéficient plus que le reste du monde de ce traitement-là. D'ailleurs, ce sont plutôt eux qui manifestement tirent la courbe vers la gauche. Cela veut dire que si l'on donne le remboursement à ce médicament-là, il faudra quand même une étude de vraie vie en France pour voir avoir quelques informations là-dessus. Quand vous regardez le forest plot, très clairement, il n'y a aucun intérêt à le mettre si on n'est pas asiatique. Tant mieux pour eux.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- C'est suggéré. C'est ce qu'on a dit. C'est un élément de la discussion, c'est une étude en sous-groupe. Cela n'a pas été stratifié sur l'origine ethnique, géographique. Cela reste une suggestion.

M. le D^r TRINH-DUC, membre de la CT.- C'est 50/50 globalement.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Un peu plus de 50 d'Asiatiques. L'un des points de la discussion, c'est la transposabilité, c'est sûr. D'expérience, j'attends assez peu des EPI. Je ne vois pas comment on peut asseoir un bénéfice sur une étude non comparative, surtout dans des tumeurs de pronostics aussi hétérogènes. Je ne sais pas si un EPI peut apporter une quelconque réponse dans ce cas-là.

M. le D^r TRINH-DUC, membre de la CT.- Je ne sais pas quelle est la position de l'Europe ou de l'ANSM, mais on pourrait très bien demander une étude confirmatoire avec une population européenne. Les Américains ne se gênent pas pour poser ce genre de questions. Je ne vois pas pourquoi on s'empêcherait de le faire.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Ils nous ont dit quand on allait avoir l'analyse terminale ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Je ne sais pas. Monsieur le chef de projet, est-ce qu'on le sait ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous n'avons pas eu de retour par rapport à l'analyse finale, mais l'analyse (inaudible son 13, 00'07'19) a été considérée comme l'analyse finale de l'étude.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- On pourrait être en droit de leur demander une analyse actualisée de la survie, avec un recul plus long.

M. le P^r COCHAT, Président.- Catherine.

M^{me} SIMONIN, membre de la CT.- Je rejoins complètement la demande d'Albert. Par contre, je tiens à préciser qu'il y a aussi des Asiatiques malades en France et qu'il faut les soigner. Il ne faut pas dire que la population française ne répondra pas aux traitements sachant qu'on a inclus beaucoup plus asiatiques, mais il y a quand même beaucoup d'Asiatiques qui vivent dans notre pays et qui pourraient en bénéficier. C'est juste une réflexion.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Le problème, on l'avait déjà débattu lors de l'accès précoce. Ce n'est pas une question ethnique, c'est très probablement une question d'épidémiologie dans les pays d'origine. Les facteurs de risque du cholangiocarcinome ne sont pas du tout les mêmes dans les pays asiatiques pour des raisons de parasitose et d'infections très différentes. Je pense qu'*a priori*, ce n'est pas l'origine ethnique qui compte, mais l'origine géographique.

M^{me} SIMONIN, membre de la CT.- Je te remercie, Hugues.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je vous avoue que le Bureau était embêté par ce dossier. On attendait l'expertise de Hugues, Ariane et Sylvie. La proposition faite n'est pas celle du Bureau, c'est celle des experts. C'est un SMR important et une ASMR IV. Je vous laisse voter là-dessus.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Pierre, on est d'accord que si jamais c'était un SMR modéré et
Commission de Transparence **Examen extension d'indication** : IMFINZI 50 mg/ml (CVB)
(durvalumab) (CT-20175) ASTRAZENECA

une ASMR IV, il n'y aurait pas la liste en sus.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Donc ce ne sera pas accessible aux patients. C'est ça, le point de la discussion. On n'est pas censé en tenir compte.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- 20 votants :

- SMR : 11 voix pour un SMR modéré, 9 voix pour un SMR Important ;
- ASMR : 15 voix pour une ASMR IV, 5 voix pour une ASMR V.

C'est un SMR modéré et une ASMR IV.

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