



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 septembre 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. BAVENCIO - Examen – Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Clara Locher n'est pas là, donc le chef de projet lira sa conclusion sur le plan méthodologique.

(Bernard Guillot rejoint la séance.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Professeur Guillot en situation de conflit d'intérêts.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Bernard, de t'être connecté plus tôt. Nous avons un peu d'avance. Nous allons voir le dossier BAVENCIO, qui va nous être présenté par le chef de projet. Ensuite, tu interviendras pour ton expertise et nous avons également l'expertise de Clara Locher pour la méthodologie, mais elle n'est pas là donc le chef de projet lira son rapport.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Je vais vous présenter le dossier de réévaluation de BAVENCIO.

BAVENCIO, dont la DCI est avélumab, est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints de carcinome à cellules de Merkel métastatique de l'adulte. Le périmètre de la réévaluation concerne uniquement les patients précédemment traités par chimiothérapie et le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, sans ISP.

Au niveau de la stratégie thérapeutique, les recommandations françaises qui datent de 2011 recommandent en première ligne les chimiothérapies associant carboplatine-étoposide ou cyclophosphamide-doxorubicine-vinorelbine, puis les soins palliatifs, mais les recommandations européennes de 2022 et américaines de 2023 vont toutes les deux dans le même sens et positionnent les immunothérapies en première ligne de traitement et ensuite, en deuxième ligne, les autres alternatives qui sont les chimiothérapies dans les recommandations européennes, et qui sont plus nombreuses dans les recommandations américaines.

Il est à noter que pembrolizumab et nivolumab ne bénéficient pas d'une AMM européenne.

Pour rappel, lors de l'avis d'inscription de 2018, un SMR insuffisant avait été attribué à avélumab en première ligne et un SMR important en deuxième ligne avec une ASMR IV et un ISP. Les données disponibles étaient issues de l'étude JAVELIN, une étude de phase 2 randomisée, et le critère de jugement principal était le taux de réponse globale à 6 mois.

A 6 mois, une réponse était observée chez 31,8 % des patients. La médiane de survie globale était de 11,3 mois et le taux de survie était de 70 %. Une comparaison indirecte non retenue en raison de nombreuses limites méthodologiques avait été effectuée. Pour la réévaluation de 2020, le laboratoire avait fourni une actualisation à 36 mois des données de l'étude JAVELIN. La réponse observée et la médiane de survie globale étaient respectivement de 33 % et 12,6 mois, soit les mêmes qu'à 18 mois. Le taux de survie était de 32 %.

Le laboratoire n'a pas fourni de comparaison avec la prise en charge habituelle des patients qui avait été demandée en 2018 par la commission. Le SMR attribué était important, avec une ASMR V, sans ISP.

Pour cette réévaluation, le laboratoire a soumis :

- une actualisation à 60 mois des données de survie globale de l'étude JAVELIN. Le taux de survie est du même ordre qu'à 36 mois et la médiane de survie reste la même qu'à 18 et 36 mois ;
- l'étude post-inscription, qui est une étude observationnelle rétrospective basée sur les données du SNDS et du réseau des cancers rares de la peau CARADERM.

180 patients ont utilisé avélumab en deuxième ligne ou plus et le critère de jugement principal était la survie globale à 24 mois. Le taux de survie à 24 mois est de 40,5 % et le taux de réponse est de 55,3 %. La durée médiane de réponse est de 39,3 mois. Il n'y a pas eu de données de qualité de vie ni de tolérance soumises.

Les experts sollicités sur ce dossier sont le Professeur Guillot et le Docteur Locher. Je vais laisser la parole au Professeur Guillot, puis je présenterai les conclusions du Docteur Locher.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci. Bernard, c'est à toi.

M. le Dr GUILLOT. - La commission a déjà vu à deux reprises ce dossier. C'est donc une nouvelle réévaluation. Je fais un bref rappel parce que c'est une tumeur qui est rare donc tout le monde n'est pas censé la connaître. C'est une tumeur neuroendocrine cutanée qui siège préférentiellement sur les zones photo-exposées des gens âgés, et c'est lié à un polyomavirus qui est spécifique de cette maladie et qui est inducteur de la maladie. C'est souvent associé à une immunodépression, soit des hépatopathies, soit des greffes d'organe.

C'est une maladie dont l'incidence est en augmentation. Actuellement, d'après les données du réseau FRANCIM, l'incidence en France est de 0,74 pour 100 000 habitants. Ce n'est pas très fréquent. Le pronostic est lié au stade de la maladie et au stade métastatique, le pronostic est sombre avec des décès généralement rapides en évolution spontanée de la maladie. Vous voyez que sous chimiothérapie, la survie globale à 5 ans dans les formes locales est de 55 % à 80 %, mais dès qu'on est dans les formes métastatiques, on n'est plus qu'à 10 % à 14 % de survie globale à 5 ans.

La stratégie thérapeutique pour la tumeur primaire, c'est la chirurgie et la radiothérapie, la radiothérapie du site du primitif et également éventuellement des aires de drainage ganglionnaire. Au stade ganglionnaire, c'est aussi la résection ganglionnaire plus la radiothérapie. Au stade métastatique, très clairement, toutes les recommandations internationales positionnent les anti-PD1 en première ligne, et en cas d'échec de ces anti-PD1, une chimiothérapie en seconde ligne, comprenant soit des sels de platine soit des anthracyclines, comme cela a été rappelé par le chef de projet tout à l'heure.

Le comparateur cliniquement pertinent, ce sont les chimiothérapies au choix de l'investigateur, à base de platine ou d'anthracycline, qui sont des produits historiquement

utilisés dans cette maladie bien qu'il n'y ait aucune étude spécifique ni d'AMM dans cette indication.

Le besoin médical est très mal couvert, compte tenu d'une part de la très mauvaise tolérance, des contre-indications des chimiothérapies à l'âge des malades puisque ce sont des gens âgés, et d'autre part des résultats pour le moins modestes avec les chimiothérapies.

Concernant les données disponibles, nous avons deux choses. Il y a l'actuation de JAVELIN 200 d'une part et d'autre part l'étude sur le réseau CARADERM et le SNDS. La population de JAVELIN avait exclu les malades immunodéprimés donc en ce sens elle n'est pas complètement représentative de la population générale de cette maladie. Par contre, les données CARADERM et SNDS en vie réelle ont inclus tous les patients, y compris les immunodéprimés.

Concernant le choix du comparateur, malheureusement il n'y en a pas, donc on ne va pas en discuter. Par contre, il faut noter qu'aujourd'hui, compte tenu des recommandations internationales, une étude versus chimiothérapie n'est plus possible. Plus aucun investigateur n'accepterait de proposer cela à un patient.

Concernant le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires, pour JAVELIN, c'était l'ORR. C'est vraiment un critère mou. Vous savez que la transposition ORR-survie globale est inférieure à 50 %. L'actualisation de JAVELIN, c'est effectivement la survie globale, donc c'est un critère nettement plus intéressant. C'est même celui qui nous intéresse vraiment sauf que c'est une étude qui est rétrospective à partir des bases de données, avec pour le coup un niveau de robustesse qui est bien moindre.

La quantité d'effet observé, c'est une survie globale à 2 ans de 33 % pour JAVELIN qui est stable et de 45 % pour l'étude observationnelle. Ce sont des données brutes et je ne sais pas ce que l'on peut en faire.

La survie globale à 5 ans est de 26 % pour JAVELIN et de 11 % à 14 % à 5 ans.

Il n'y a pas de nouveau signal de tolérance pour l'anti-PD1, avélumab. C'est un anti-PD1. Comme tous les autres anti-PD1, on n'a pas de nouveauté particulière dans la tolérance, elle est connue. On sait que chez les patients âgés, l'immunothérapie est plutôt bien tolérée.

En conclusion, concernant l'impact sur la morbidité, la démonstration d'un bénéfice en survie globale ne repose que sur des études ouvertes. Par contre, la différence avec des données historiques, mais non choisies a priori, reste importante. La grosse déception, c'est que contrairement au dossier de la semaine dernière où les investigateurs avaient essayé de monter une comparaison avec une série historique mais qui était déjà choisie a priori, bien bornée, avec un score de propension, etc., où je pense qu'on pouvait en tirer quelque chose, là, par contre, on n'est que sur de l'observationnel et de l'impression.

Concernant l'impact sur l'organisation des soins, l'immunothérapie est plus facile à faire tous les quinze jours que de faire de la chimiothérapie avec du platine, mais globalement, cela ne change pas beaucoup la prise en charge de l'organisation des soins. Concernant l'impact sur la qualité de vie, nous n'avons aucune notion documentée de recevable.

Concernant la place du médicament dans la stratégie thérapeutique, pour toutes les recommandations, c'est le traitement de première ligne. Là, je vous rappelle que vous êtes amenés à examiner le dossier pour la revendication du laboratoire qui est la deuxième ligne. Pour ma part, je pense que l'essentiel est que les patients puissent avoir accès à ce produit, en première ou deuxième ligne, parce que c'est absolument indispensable et c'est ce qui est fait aujourd'hui. Le produit est très utilisé. Il est utilisé, de mon point de vue, dans les centres dès la première ligne.

La population est une population cible qui est relativement limitée, d'une centaine de malades par an. Les critères d'évaluation de la population cible n'ont pas changé par rapport à l'évaluation de 2018 ou 2020.

C'est donc un dossier catastrophique, mais c'est un médicament qui doit absolument être disponible pour les malades avec une tumeur de Merkel parce qu'encore une fois, partout dans le monde, c'est le traitement qui est utilisé. On peut penser que là encore, l'exception française, c'est bien en ce qui concerne la culture, mais je ne suis pas certain que ce soit bien en ce qui concerne les stratégies thérapeutiques des tumeurs.

Je suis à votre disposition pour des questions après que nous aurons eu le rapport de Madame Locher.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci, Monsieur Guillet. Je vais vous lire les conclusions de Madame Locher.

Dans son rapport, elle dit la chose suivante.

« Les précédentes évaluations ont été rendues difficiles par l'absence de comparaison directe entre le BAVENCIO et la prise en charge usuelle dans un contexte où cette comparaison directe était faisable et incluse dans le plan de développement initial. Les nouvelles données apportées dans le cas de cette réévaluation sont de nouveau des données non comparatives. »

L'actualisation des résultats de l'étude pivot JAVELIN 200 permet d'objectiver une relative stabilité de la survie entre 24 et 60 mois. Les données de l'étude post-inscription montrent que le traitement peut être considéré comme une "pratique médicale établie" – 180 patients au minimum traités en deuxième ligne en 5,5 ans.

Les résultats descriptifs de la survie globale corroborent ceux observés dans l'étude pivot JAVELIN, mais ces résultats, s'ils permettent de présumer de l'efficacité du BAVENCIO, ne permettent pas de quantifier la taille du bénéfice potentiel du BAVENCIO par rapport à la prise en charge initialement proposée avant l'introduction du BAVENCIO.

Il convient aussi de rappeler que des traitements présumés innovant en phase 2 se sont finalement avérés décevants sur la base des résultats d'essais confirmatoires. Dans le cas de BAVENCIO, il est plus que probable que nous resterons dans cette incertitude, ce qui dans le contexte d'une maladie grave et avec une efficacité pourtant présumée importante reste une situation décevante. »

Je vous remercie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Nous avons une première question de Jean-Christophe Mercier.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je voulais savoir si la revendication du laboratoire d'une ASMR IV allait préserver la disponibilité de ce médicament. Si au contraire nous ne changeons pas notre avis, le risque ne serait-il pas que ce médicament ne soit plus disponible ?

M. le Dr GUILLOT.- C'est un peu bizarre parce que dans la première évaluation, on avait mis un SMR important et une ASMR IV, et dans la deuxième évaluation nous avons dégradé à une ASMR V puisque l'étude comparative n'avait pas été faite etc., et curieusement, le ministère ne l'a pas radié de la liste en sus malgré le passage en ASMR V. Je suis bien incapable de te dire si, si vous maintenez le V aujourd'hui, le ministère sera alerté et le retirera de la liste en sus.

Je suis très embêté sur ce dossier parce que pour moi, ce produit a transformé la vie des gens qui ont un Merkel, dans mon expérience, et encore une fois on était dans une équipe qui a fortement travaillé sur cette maladie, y compris sur le plan virologique et fondamental, donc vraiment, nous avons tous les éléments d'observation clinique, etc., pour dire que c'est le traitement de cette maladie. Encore une fois, si le monde entier la traite comme cela, ce n'est pas simplement par du pile ou face, même si les données sont catastrophiques.

En même temps, si j'étais à la commission et que ce n'était pas un dossier de dermatologie, je ne vois pas comment je voterais autrement qu'ASMR V. Aujourd'hui il est disponible, les patients sont traités et pris en charge dans le cadre de la liste en sus avec le statut qu'il a aujourd'hui, mais est-ce qu'avec la réévaluation, le ministère va changer son fusil d'épaule ? Je ne suis pas au ministère, sinon je ne serais pas là.

Ce dossier est extrêmement enquiquinant, d'autant qu'encore une fois, les mêmes équipes, même si Sylvie était critique et avait raison de l'être, ont tenté une approche alternative aux essais contrôlés randomisés qui était assez élégante, et là, par contre, on n'a rien du tout. On a de l'observationnel, il y a des patients qui sont dans CARADERM, des patients qui sont dans le SNDS. Il y en a qui sont communs. Nous analysons tout cela et nous regardons.

Ce sont des données de vie réelle. Ces données nous informent sur la tolérance, il ne se passe rien de plus, mais franchement, sur l'efficacité, cela confirme JAVELIN qui est une mauvaise étude. Confirmer une mauvaise étude, c'est compliqué. Là c'est pareil, nous avons maintenant plus de 10 ans de retard et proposer un protocole versus chimiothérapie, plus aucun clinicien ne l'acceptera. Plus aucun clinicien ne mettra un malade là-dedans. Ce n'est plus possible.

Il faut espérer qu'un concurrent d'avélumab fasse un jour une étude propre, mais je ne suis pas certain que cela arrive. La population cible est tellement faible qu'il n'y a pas de place pour 500 produits.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je partage ton avis. Hugues Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je donne un argument pour ce médicament quand même. C'est le fait que plus aucun clinicien n'utilisera des chimiothérapies, et on peut tout à

fait comprendre que chez des patients âgés ou immunodéprimés, on n'utilise pas des anthracyclines ou des sels de platine du fait de leur toxicité.

Au-delà de la quantification de l'effet par rapport au traitement standard qui est difficile, je pense qu'un élément en faveur de l'immunothérapie est quand même, au moins théoriquement, la réduction importante dans cette population des effets secondaires attendus et à mon sens, cet élément pourrait justifier une ASMR IV malgré toutes les réserves qu'on a faites et que j'entends bien.

M. le Dr GUILLOT.- Je signe des deux mains ce que tu viens de dire, évidemment. C'est vrai qu'il faut que ce produit soit accessible, c'est sûr. L'histoire de première ou deuxième ligne, à mon avis, ce n'est pas vraiment une difficulté parce qu'encore une fois, comme tu viens de le souligner, il y a tellement de patients qui sont dans l'incapacité de recevoir les sels de platine ou l'anthracycline que de toute façon, on sera dans l'intolérance ou l'incapacité à, et donc le produit peut être mis en place dès la première ligne. Ce n'est pas vraiment le problème.

Le problème, ce sera sa disponibilité en fonction de ce que vous choisissez. Lors de la première évaluation en 2018, j'étais encore dans la commission, et un des arguments que nous avions était que déjà sur l'étude très préliminaire et les premiers résultats de JAVELIN, les résultats étaient quand même très différents des séries historiques, en particulier des grandes séries historiques nord-américaines qui n'avaient pas été choisies a priori, mais dans lesquelles le pourcentage de patients vivants à 1 an était très faible.

Ce qui est très paradoxal avec les chimiothérapies, c'est qu'on a des taux de réponse extrêmement importants et des récives extrêmement rapides. J'ai en mémoire plusieurs malades qui arrivaient avec leurs métastases, notamment des métastases cutanées ou ganglionnaires, pour lesquels vous faisiez la chimiothérapie, dans les dix jours il n'y avait plus rien, et quand ils revenaient trois semaines après pour la deuxième cure ils étaient exactement au même niveau qu'au J0. C'est à dire qu'il y a une très grosse chimiosensibilité, mais ensuite un échappement qui est aussi rapide.

Ces gens meurent très vite avec la chimiothérapie, ce qui n'est pas le cas quand on voit les courbes de survie avec l'immunothérapie où, comme vous le voyez et comme toujours avec l'immunothérapie on a une décroissance assez rapide au début, avec tous les patients à très mauvais pronostic, etc., et ensuite on a un plateau qui se balade autour de 35 % à 40 % de survie à 3 ans 4 ans, 5 ans. Ce sont les courbes de l'immunothérapie que l'on observe dans énormément de modèles tumoraux. Ça, c'est clair que nous ne l'avons pas avec les chimiothérapies. Je n'ai pas fait l'insulte de vous mettre les courbes historiques de chimiothérapie, mais elles arrivent toutes sur la droite de l'abscisse. Elles ne sont jamais parallèles.

M. le Pr COCHAT, Président.- Bernard, nous partageons vraiment cette analyse et nous essayons de réfléchir à la façon de formuler les choses. Si le vote est le maintien d'une ASMR V, ce qui est probable, il faut que nous puissions mettre un commentaire pour maintenir l'accès au médicament si c'est possible et si nous sommes entendus du ministère. De ce fait, nous voudrions rappeler le besoin médical. D'après toi, est-il non couvert ou insuffisamment couvert ? Initialement nous avons mis « insuffisamment », mais en t'écoutant, on a presque envie de dire qu'il est non couvert.

M. le Dr GUILLOT.- C'est toujours difficile de dire « oui » ou « non ». J'essaie d'être objectif et de me souvenir du raisonnement de la commission. Même si ce n'est pas mon rôle ici, nous sommes là pour essayer de travailler ensemble et de trouver des solutions ensemble.

Je pense qu'une bonne moitié des patients n'auront pas de chimiothérapie. Ceux qui auront une chimiothérapie auront une cure, deux cures, et on sera obligé d'arrêter à cause de la toxicité. Il y a un vide énorme dans cette maladie. Je pense que c'est pour cela que toutes les recommandations, que ce soit le NCCN, l'European Dermatology Forum, etc., tout le monde positionne l'immunothérapie en première ligne parce qu'on n'a quasiment aucune contre-indication aux anti-PD1. C'est exceptionnel d'avoir une contre-indication aux anti-PD1.

Le seul problème qui peut se poser, c'est la greffe cardiaque ou la greffe hépatique, mais enfin une greffe cardiaque ou une greffe hépatique plus une tumeur de Merkel, on va chercher dans l'exception de l'exception. Même pour la greffe de rein on fait une immunothérapie, on surveille, on adapte et tout le monde ne rejette pas son greffon. Au pire, malheureusement le greffon était rejeté, il y a toujours la suppléance de la dialyse même si ce n'est évidemment pas idéal.

On n'a pas de contre-indication avec ce produit ou quasiment pas, et on est extrêmement limité avec les chimiothérapies, donc objectivement, le besoin n'est pas couvert aujourd'hui.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je devrais le savoir, mais je ne le sais pas. Cette tumeur est-elle une tumeur qu'on observe spécifiquement ou particulièrement chez les greffés d'organe ?

M. le Dr GUILLOT.- Non. C'est une tumeur que tu peux avoir sans avoir aucune immunodépression. Ce sont simplement des patients âgés. Par contre, les patients qui ont des greffes d'organe ou des greffes de moelle sont des patients qui ont plus de risque de faire cette tumeur. Je n'ai plus les chiffres de la cohorte CARADERM, mais je crois que les greffés sont inférieur à 10 %, si mes souvenirs sont bons, par rapport à l'ensemble des cohortes de Merkel. Ce n'est pas une tumeur spécifique de l'immunodéprimé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je pense que si nous maintenons l'évaluation initiale, il faut que nous mentionnions bien cette notion de besoin médical non couvert et de recommandation par la plupart des sociétés savantes.

M. le Dr GUILLOT.- Après, l'hypothèse est de revenir à l'évaluation de 2018. Moi, en 2018, j'étais enthousiaste parce que c'était un changement de paradigme, mais vous êtes obligés d'obéir aux règles de méthodologie.

C'est un tout petit laboratoire qui fait cela, c'est MERCK, ils ne connaissent pas bien les subtilités de la commission de la transparence, ils n'ont jamais déposé de dossier.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- J'ai une question à Clément. Il n'y a pas de piège, mais as-tu des éléments de réponse par rapport à l'ASMR V et à la liste en sus ? Pouvons-nous craindre ou pas ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas à nous de poser cette question, c'est à eux de décider de leur côté. Ce n'est pas dans les éléments de notre discussion.

M. HARTMANN, pour la DGOS.- Tout ce que je peux dire, c'est que c'est une décision du ministère.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas Clément tout seul qui peut prendre position. Avez-vous d'autres éléments de discussion ? Bernard, nous te remercions de ton expertise.

M. le Dr GUILLOT.- Bon courage pour prendre la meilleure décision possible.

(Bernard Guillot quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai que c'est un cas de figure complexe. De mémoire, nous n'avons pas eu cela. Je ne veux pas me substituer à Clara, mais méthodologiquement, je crois que nous ne pouvons pas améliorer la situation. Il me semble que la logique est de maintenir la même évaluation que celle que nous avons faite, mais je vous propose de voter.

Si nous maintenons l'ASMR V, nous aurons ce problème de liste en sus qui était maintenue jusque-là, mais qui ne le sera peut-être pas après. Nous devons donc bien insister sur cette notion de besoin médical non couvert et de priorité dans les protocoles des sociétés savantes. Vous avez finalement plein de questions. Michel ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je me pose la question de savoir ce qui nous a fait changer d'évaluation sur des données qui étaient les mêmes, même si au fur et à mesure qu'on avait du recul, elles étaient pareilles. Est-ce l'enthousiasme de la première fois ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, il l'a dit.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous avons changé sur des données identiques, ce qui pose le problème de la variabilité.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais je pense que c'était l'évaluation initiale qui était un peu empreinte d'euphorie. C'est un peu ce qu'a dit Bernard.

M. le Pr PERON, membre de la CT.- Il me semble qu'initialement nous attendions les données comparatives qui étaient annoncées et qui ne sont pas venues. C'était donc pour signaler le mécontentement face à l'absence de fourniture ultérieure de données comparatives.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, c'est bien cela. Initialement, la commission avait demandé une comparaison entre BAVENCIO et la prise en charge habituelle des patients, à savoir la chimiothérapie, en plus de l'EPI. L'EPI était censée venir en accompagnement aux données comparatives de comparaison indirecte que le laboratoire était censé donner en 2020 et qu'il n'a pas données, et qu'il n'a finalement toujours pas données aujourd'hui en 2023.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce n'est donc pas une variabilité d'humeur, d'accord. Parfait.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est un manque, mais je pense qu'il y a quand même eu une part d'euphorie. Il l'a dit. En plus, nous n'avons pas eu la confirmation par les données attendues.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Le fait que nous n'ayons pas eu la confirmation ou l'EPI, ce n'est quand même pas bien.

M. le Pr COCHAT, Président.- Jean-Christophe Mercier ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- J'allais dans ce même sens. Finalement, vaut-il mieux être pragmatique ou appliquer stricto sensu notre doctrine ? C'est doctrinaire versus pragmatique dans un dossier qui est piégé, pour lequel on a surtout envie de rendre service à des patients qui ne sont pas très nombreux, mais qui hors immunothérapie n'ont pas beaucoup d'espoir de survie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais nous ne pouvons pas sortir de notre doctrine sur cet argument-là. C'est un élément que prendront en compte le CEPS et le ministère au vu des commentaires dont nous assortirons notre évaluation, sauf si nous votons pour autre chose que le maintien. Je pense que nous ne pouvons pas faire deux poids, deux mesures. Je comprends ce que tu veux dire.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Merci de le comprendre.

M. le Pr COCHAT, Président.- Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je suis sensible au fait que ce soit une tumeur très rare, avec toutes les difficultés d'évaluation des tumeurs très rares. J'insiste sur les chimiothérapies qui étaient proposées en première ligne avec quand même un traitement de référence tout à fait insatisfaisant. En ce sens, même si les résultats sont comparatifs et difficilement interprétables, je reviens sur ce que j'ai dit tout à l'heure, le simple fait de limiter la toxicité bien connue des médicaments dits de référence est pour moi un progrès thérapeutique. Personnellement, je voterais volontiers une ASMR IV sur ces arguments-là.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK, c'est understandable. Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je ne peux qu'appuyer ce que viennent de dire mes collègues. Ce ne sera pas la première fois que pour une maladie rare, il y a très peu de données ou pas de données comparatives réelles et qu'on attribue quand même une reconnaissance d'amélioration par rapport à l'existant, sans parler du fait que quand on considère des comparateurs en général dans des dossiers, il y a pas mal de comparateurs qui sont admis par usage courant sans qu'il y ait de démonstration robuste de leur efficacité dans l'historique du traitement d'une maladie donnée.

M. le Pr COCHAT, Président.- Une comparaison indirecte de qualité aurait pu être faite quand même. Jean-Pierre ?

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- On est passé du niveau IV à V sur les bases de données d'EPI. Il y a l'avis de l'expert que l'on prend en compte, mais je suis très sensible à la notion de standard de soins au niveau européen. Je pense effectivement qu'au cas particulier de l'EPI français, si le standard de soins est accepté et relayé par Bernard Guillot, l'industriel n'a aucune stimulation pour vraiment faire une EPI.

Je pense que dans ce contexte, nous ne devons rien attendre de l'EPI et qu'il faut éventuellement repasser à IV et reconsidérer l'évaluation initiale dans la mesure où nous avons à la fois l'avis de l'expert, Bernard Guillot, qui est un ancien membre de la commission de la transparence, et surtout le fait qu'il nous ait bien redit que c'était devenu un standard de soins européen.

M. le Pr COCHAT, Président.- Pas qu'européen, aux États-Unis aussi.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Pour moi, les États-Unis, cela compte moins parce qu'ils mettent tout dans leurs standards.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai. Sylvie Castaigne ?

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Je suis d'accord avec tout ce qui vient d'être dit. C'est-à-dire que je ne sais même pas si on peut dire que la comparaison avec la polychimiothérapie toxique chez des patients âgés et fragiles est un bon comparateur. Nous tenons compte des recommandations dans tous nos avis et là, nous dirions que nous n'en tenons pas compte ? Concernant l'avis de l'expert, je n'aurai pas de scrupules à manger mon chapeau en retournant en arrière, passant de V à IV. On ne va pas en mourir, je pense.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- C'est surtout que de mettre du niveau IV sur des recommandations, cela reste fragile.

M. le Pr COCHAT, Président.- L'argument des recommandations ne suffit pas. Sur quoi sont basées les recommandations ? C'est toujours pareil. Ils ont les mêmes éléments que nous pour établir les recommandations. C'est donc plus une validation d'une pratique, que je ne critique pas bien entendu.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Oui, c'est important, une validation de pratique, parfois.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Quand on a le patient devant soi, est-ce qu'on va lui donner une polychimiothérapie toxique de très court effet et le retrouver dans le même état ou pire après une chimiothérapie, 3 mois après ? Est-ce qu'on va donner un traitement pour lequel on a déjà des données personnelles ? Je sais que ce n'est pas dans nos standards, mais elles nous montrent que c'est mieux supporté et plus efficace. Il n'y a pas photo. Je crois qu'il faut accompagner le mouvement. Nous n'en sortirons pas amoindris.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Excusez-moi, je prends la parole, mais pour moi, dans notre doctrine, une amélioration peut être en quantité d'effet, mais aussi en diminution, en tout cas prévisible, des événements indésirables.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, cela compte aussi.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Sur la base d'une démonstration de qualité.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Certes.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais rappeler que même si c'était une maladie rare, le Docteur Locher a dit elle-même que la comparaison directe était possible quand BAVENCIO a été mis sur le marché. C'était d'ailleurs prévu dans le plan de développement de BAVENCIO, sauf qu'ils ont décidé ensuite de ne tout simplement pas faire cet essai qui était prévu.

Je rappelle que les recommandations mettent le traitement en première ligne, et là nous sommes en deuxième ligne. Même si on considère les recommandations, on n'est quand même pas collé sur ce qu'elles disent.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Ilhem ?

Mme CHEKROUN, pour la DSS.- C'est vrai que même si l'efficacité et la tolérance peuvent être prises en compte au niveau de l'ASMR — même si je me demande si ce n'est pas plutôt du niveau du SMR -, pour l'ASMR IV, la doctrine dit bien que cette valeur doit vraiment être démontrée et qu'en l'absence de démonstration, cela reste une ASMR V. Même si j'entends les préoccupations sur la suite côté prise en charge, il me semble qu'en termes de données, cela reste la responsabilité de l'industriel de fournir ce type de données.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai. Je suis tout à fait d'accord sur ce qu'a dit Hugues Blondon, et c'est général aux immunothérapies versus chimiothérapies, mais c'est vrai que ce n'est pas démontré non plus. C'est en filigrane.

Je crois que nous nous sommes tous exprimés. Les avis sont partagés et il est logique que ce soit partagé parce que c'est un dossier très atypique. Je vous propose de voter entre le maintien et le non-maintien, le maintien étant l'ASMR V.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 15 voix contre le maintien et 7 voix pour le maintien.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Nous votons maintenant l'ASMR. Nous n'allons pas voter le SMR, nous n'allons voter que l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 15 voix pour le niveau IV et 7 voix pour le niveau V.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous retombons sur le même vote. C'était un vote un peu pour rien, je suis désolé, mais il est cohérent. C'est une ASMR IV. Cela n'empêche pas que nous précisons quand même ce que nous avons dit avant parce que cela reste vrai, le fait que le besoin médical ne soit pas couvert.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- C'est une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique.