HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 25 octobre 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.

Seul l'avis d atoire

1. TIBSOVO - Examen – Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer à TIBSOVO, présenté par notre chef de projet, avec Hugues comme expert.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez l'extension d'indication pour la spécialité TIBSOVO, à base d'ivosidenib 250 milligrammes, comprimé pelliculé. Il s'agit d'un inhibiteur de l'enzyme IDH1. Il s'agit d'un traitement par voie orale. C'est une inscription qui concerne la ville et l'hôpital.

L'indication de l'AMM qui a été obtenue le 4 mai 2023 est la suivante : en monothérapie dans le traitement des patients adultes ayant un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec une mutation IDH1 R132 et précédemment traités avec au moins une ligne de traitement systémique

Pour rappel, ce médicament avait fait l'objet d'un accès précoce préalable depuis décembre 2022, mais cette fois en troisième ligne et plus. Le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique, et il ne revendique pas d'ISP.

Je laisserai Hugues revenir sur la stratégie thérapeutique. Simplement, pour rappel, nous nous positionnons ici en deuxième ligne et plus. Je le laisserai revenir sur la prise en charge de ces patients.

Concernant les données disponibles, il s'agit de l'étude ClarIDHy, une étude de phase 3, de supériorité, randomisée, avec un ratio 2 : 1, en double aveugle, comparative versus placebo, chez 187 patients atteints de cholangiocarcinome avancé, non résécable ou métastatique muté IDH1, et tous les patients étaient précédemment traités par un ou deux traitements systémiques, nous sommes donc en deuxième ligne et plus.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression, dont les résultats sont les suivants : une médiane de 2,7 mois dans le groupe ivosidenib versus 1,4 mois dans le groupe placebo, soit une différence de 1,3 mois sur les médianes. Il est à noter qu'une grande majorité des patients, 70,5 % d'entre eux, ont switché du groupe placebo vers le groupe ivosidenib après progression de la maladie.

Comme critère secondaire hiérarchisé, nous avions la survie globale, qui est revenue non significative. Le laboratoire a fourni l'analyse de sensibilité réalisée pour tenir compte justement de ces switches, mais qui ne peut pas être retenue du fait de faiblesses méthodologiques. Cette analyse est exploratoire.

La qualité de vie a été examinée, mais est exploratoire également.

En termes de profil de tolérance, nous avons environ la moitié des patients qui ont eu un effet indésirable de grade supérieur ou égal à 3 dans le groupe ivosidenib, versus un peu plus d'un tiers. Il y a 35 % d'EI graves versus 23,7 %. On note 6 décès dans le groupe ivosidenib suite à

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

un événement indésirable. Aucun de ces EI n'a été considéré comme lié au traitement. Les 6 cas de décès faisaient suite à une obstruction intestinale, une pneumonie, deux cas de sepsis, une encéphalopathie hépatique, une embolie pulmonaire. Il est à noter un EI d'intérêt particulier, qui est l'allongement de l'espace QT, qui fait l'objet d'une surveillance dans le cadre du plan de gestion des risques.

Nous n'avons pas de contribution de patients. Je vais laisser la parole à Hugues. Merci.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Rebonjour à tous. Je vais vous présenter ce dossier et vous faire d'abord un rapide rappel sur les cholangiocarcinomes. C'est un rappel qui va être très rapide parce que nous avons vu pas mal de dossiers concernant cette pathologie ces derniers temps. Je pense que vous avez encore tous en mémoire les données sur l'histoire naturelle et la prise en charge thérapeutique de ces pathologies.

Pour rappel, ce sont des pathologies relativement rares, quoiqu'en augmentation dans la population française, avec à peu près 3 000 nouveaux cas par an en France. Ce sont des pathologies qui en fait appartiennent à trois sous-groupes qui ont des histoires naturelles et des prises en charge un peu différentes, que sont les cholangiocarcinomes intrahépatiques, les cholangiocarcinomes des voies biliaires intrahépatiques et extrahépatiques et enfin, l'adénocarcinome de la vésicule biliaire, qui est celui qui a de loin le plus mauvais pronostic.

Un point qu'on rappelle à chaque fois est que cette pathologie, probablement pour des raisons de facteurs de risque, est beaucoup plus fréquente en population asiatique, jusqu'à vingt fois plus fréquente en incidence, avec une histoire naturelle probablement un peu différente, et c'est important parce que beaucoup d'études qui nous sont présentées ont une population majoritairement asiatique, qui n'est pas nécessairement transposable pour notre population.

Voilà pour cette pathologie rapidement, en sachant que quand cette maladie n'est pas traitable à visée curative, qu'elle est métastatique ou localement avancée, le pronostic est défavorable, avec une espérance de vie, pour les patients suffisamment « fit » pour recevoir une chimiothérapie en première ligne, qui est d'environ 12 mois, grosso modo, donc une pathologie extrêmement grave.

Sur le plan thérapeutique, quand on est dans cette situation de pathologie non traitable à visée curative, le traitement passe d'abord par des soins palliatifs, et le TNCD rappelle que le premier objectif est de maintenir la qualité de vie, et notamment le stenting biliaire, chez ces patients qui ont souvent une obstruction biliaire et une cholestase, est un élément important de la prise en charge.

Ensuite, chez les patients qui sont « fit » pour bénéficier d'un traitement systémique, on propose actuellement en première ligne une chimiothérapie, dont la référence a récemment été modifiée et on l'a vue en CT, puisque le traitement de référence en première ligne est l'association d'une chimiothérapie par sels de platine et gemcitabine et d'une immunothérapie par DURVALUMAB.

En deuxième ligne, la situation est un peu plus complexe. Ce qu'il faut retenir, c'est qu'en deuxième ligne, un seul traitement a fait la démonstration d'un bénéfice sur des critères cliniques, en l'occurrence d'un bénéfice en survie globale. Il s'agit d'une chimiothérapie

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

classique, d'une vieille chimiothérapie qui est l'association de 5-FU et de sels de platine, le FOLFOX. Cette démonstration est issue d'un essai randomisé de phase 3 qui a été publié en 2021 dans le Journal of Clinical Oncology.

Toutefois, on sait maintenant qu'il existe, dans les adénocarcinomes des voies biliaires, notamment dans les cholangiocarcinomes intrahépatiques, des mutations activables. Pour environ 30 % à 40 %, il existe des mutations activables et actuellement, la question se pose de privilégier en deuxième ligne l'utilisation de traitements de ces mutations activables lorsqu'ils sont disponibles. Cette attitude est privilégiée actuellement par le Thesaurus national de cancérologie digestive dans sa mouture de septembre 2023, par rapport notamment au FOLFOX.

L'ESMO laisse aussi cette ouverture possible sans être toutefois aussi catégorique sur le fait de privilégier les mutations activables. Cette attitude est issue de données préliminaires, notamment de données de phase 2, dont on a vu certaines pour certains médicaments, et dont on verra d'autres, qui privilégient l'évaluation du taux de réponse et pour lesquelles on dispose finalement d'assez peu de données cliniques. Là, il y a clairement un point de discussion dans la prise en charge thérapeutique en deuxième ligne.

Quant à la troisième ligne éventuelle, là, clairement, il n'y a pas de standard. Même si certaines chimiothérapies peuvent être utilisées, il n'y a pas de données robustes qui permettent de proposer un traitement de façon claire, en sachant que le nombre de patients « fit » qui arrivent en troisième ligne est finalement assez limité.

Parmi les mutations activables, il y en a une qui est la mutation IDH1 et qui fait l'objet du médicament que nous voyons aujourd'hui. C'est une mutation qui est présente dans environ 10 % à 15 % des cholangiocarcinomes, et je précise bien des cholangiocarcinomes intrahépatiques. Elle est quasiment limitée à cette sous-population des adénocarcinomes des voies biliaires. C'est une population qui a plutôt un meilleur pronostic notamment que les adénocarcinomes de la vésicule biliaire. En revanche, la mutation IDH1 par elle-même, contrairement à d'autres mutations, ne semble pas avoir de valeur pronostique par elle-même, mais la population concernée est quand même une population qui n'est pas celle qui a le plus mauvais pronostic dans le cancer des voies biliaires.

Pour asseoir la revendication du médicament, nous disposons d'une étude de phase 3 comparative, ce qui est tout à fait à remarquer et à souligner, puisque pour la quasi-totalité des autres mutations activables dans cette pathologie, et sous prétexte de la relativement faible population de chacune de ces mutations, nous ne disposons pas d'une telle étude. C'est quelque chose qui doit être vraiment souligné.

Par ailleurs, c'est une population très majoritairement en population occidentale, qui comprend une toute petite population asiatique, et donc pour laquelle a priori les résultats sont transposables pour les patients que nous aurons à traiter en France. C'est un autre point à souligner.

En revanche, il y a deux éléments importants pour interpréter cette étude. Il s'agit des comparateurs. Cette étude mélange des patients qui sont en deuxième ligne et des patients qui sont au-delà de la deuxième ligne et pour lesquels, comme j'ai essayé de vous l'expliquer,

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

les comparateurs ne sont pas nécessairement les mêmes. En deuxième ligne, théoriquement, on devrait avoir comme comparateur le FOLFOX, qui je le rappelle est le seul traitement qui ait fait la démonstration d'un bénéfice clinique dans cette situation, en survie globale. En troisième ligne, en l'absence de référence, les patients étant tout de même traités, on peut estimer que le comparateur pertinent serait une chimiothérapie au choix de l'investigateur.

Toutefois, que ce soit en deuxième ligne ou en troisième ligne, dans cette étude, le comparateur est le placebo. Il faut souligner que cette étude a été initiée en 2017 ou 2018, je ne sais plus, mais en tout cas avant qu'on ait les résultats concernant le bénéfice du FOLFOX en deuxième ligne, qui ont été publiés en 2021. On peut comprendre qu'il n'y ait pas eu de comparaison directe au FOLFOX dans le schéma de l'étude, c'est tout à fait compréhensible. En revanche, le fait qu'il n'y ait pas eu de comparaison à une chimiothérapie au choix de l'investigateur est discutable.

Concernant les résultats de l'étude, nous avons un bénéfice démontré en survie sans progression. C'est un bénéfice qui n'est certes pas très important, d'un peu plus de 1 mois, mais qui est statistiquement significatif et qui prouve qu'au moins, la molécule a intrinsèquement un effet. Les critères d'évaluation secondaires étaient la survie globale et le taux de réponse.

Concernant la survie globale, on observe en chiffres absolus une différence qui est de 3 mois, avec une médiane de survie qui est d'environ 10 mois dans le groupe traité et de 7 mois dans le groupe placebo. Cette différence n'atteint toutefois pas la significativité, mais il est clair que le groupe expérimental a été pénalisé par un cross-over qui était autorisé et qui était tout à fait acceptable éthiquement, et même recommandé éthiquement. Cette différence est putative mais si elle existe, compte tenu de l'histoire naturelle de la pathologie, elle serait cliniquement pertinente et ce crossover, qui a concerné plus de 70 % des patients, peut expliquer le fait que la significativité ne soit pas atteinte.

Enfin, le deuxième critère de jugement a été le taux de réponse. Là, il est extrêmement intéressant de voir que le taux de réponse est de 2 % dans le groupe expérimental et de 0 % dans le groupe placebo, ce qui veut dire que l'effet thérapeutique de cette molécule ne passe pas nécessairement par l'effet antitumoral direct, en tout cas sur le volume tumoral, mais peut-être par d'autres actions.

Pour résumer, c'est une étude de phase 3 à souligner. Il y a une absence de comparaison au comparateur qui reste le comparateur pertinent au moins pour la deuxième ligne, et un bénéfice démontré en survie sans progression de façon tout à fait probante, ainsi qu'un bénéfice putatif en survie globale. À mon avis, pour ce dossier, je suggérerais de limiter le périmètre de l'indication, comme nous l'avons fait pour d'autres thérapies ciblées en deuxième ligne dans le cholangiocarcinome, aux patients non éligibles au FOLFOX qui, je le souligne encore une fois, reste le seul traitement qui ait un bénéfice en survie en deuxième ligne.

Dans le cadre de ce périmètre, je pense que le SMR est suffisant et probablement important. Même si le bénéfice absolu peut paraître relativement modeste, dans cette pathologie, cela me paraît important. Enfin, concernant l'ASMR, je suggère une ASMR IV sur la donnée de la qualité de la démonstration, puisque je rappelle encore une fois qu'il s'agit d'une étude

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

randomisée de phase 3, ce qui est rare dans ce type d'indication et de pathologie, et enfin parce qu'on peut faire un pari sur un bénéfice en survie globale qui, même s'il n'est pas avéré, existe à mon sens probablement, donc le médicament doit être mis à la disposition des patients.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Hugues. Il y a pas mal de questions. Jean-Christophe Lega ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup, Hugues. Est-ce qu'on pourrait voir les courbes de survie de Kaplan-Meier pour le critère de jugement principal, s'il vous plaît ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, je vous les affiche.

En attendant, vous avez dit que la différence de médiane n'était pas très importante, de 1 mois. Je me demande si la caractéristique des courbes de survie ne dessert pas finalement l'estimation globale. Vous avez vu que cela contraste très fortement avec le hazard ratio, qui est à 0,37, ce qui est énorme. Vous voyez qu'en fait, les courbes se séparent vers 3 mois. Est-ce la faute à pas de chance qu'on soit dans un cas de figure extrêmement bizarre où il y a une dissociation très forte entre 3 et 6 mois, avec des effets qui se maintiennent ? Est-ce qu'il ne faudrait pas plutôt prendre le hazard ratio pour mesurer l'effet ? Je voulais avoir votre avis.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Sans doute, le hazard ratio donne une meilleure estimation dans le temps. Comme on le rappelle souvent, les estimations en médiane permettent un peu de concrétiser l'effet, de visualiser mieux les choses qu'un hazard ratio, mais en fait c'est probablement une estimation ponctuelle qui est moins pertinente, tout à fait. Ici, c'est bien illustré.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci. Il n'y avait pas de perdus de vue dans l'étude ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Comme cela, je ne sais pas te le dire. Il y a bien sûr des censures non informatives, mais je n'ai pas la réponse comme cela. Je ne sais pas si le chef de projet a la réponse.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je vais regarder de suite.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le chef de projet reviendra vers nous s'il trouve. Serge Kouzan ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Hugues, d'abord, je me suis demandé s'il n'y avait pas une faute de frappe dans ton rapport quand j'ai vu que le taux de réponse était de 2 %, et en fait, non. Du coup, je suis allé voir la publication, dans laquelle il y a une troisième courbe d'évaluation du placebo en supputant qu'il n'y ait pas eu de cross-over, avec une méthode qui s'appelle RPSFR.

Ma première question, qui s'adresse aux méthodologistes aussi, est de savoir quelle est la validité de cette méthode, même si vous n'en parlez pas. Si, je crois que dans le document de préparation, on en parle.

Ma deuxième question est beaucoup plus importante. Je conçois que dans cette pathologie on soit quasiment au stade 0 de l'efficacité thérapeutique, mais est-ce que le fait d'avoir un

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

taux de réponse de 2 % et une différence de SSP en médiane de 1 mois, ce n'est pas la trivialité ? Est-ce que comme tu le disais il faut envisager un effet par autre chose qu'une diminution du volume tumoral ? Qu'a-t-on comme preuve probante de cette autre chose ? Personnellement, je me pose la question du SMR suffisant ou insuffisant.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je vais commencer par répondre à la deuxième question. Nous avons une certaine expérience de ce type de dissociation. L'un des meilleurs exemples est le sorafénib dans le carcinome hépatocellulaire, qui a fait la démonstration d'un bénéfice en survie globale tout à fait considérable. Je ne sais plus si c'était 3 ou 6 mois, mais c'était quelque chose de tout à fait cliniquement pertinent dans l'étude princeps, avec des taux de réponse objective qui étaient du même ordre que cela, autour de 2 % dans l'étude pivotale. C'est quelque chose qui existe. Il peut y avoir des effets bénéfiques qui ne passent pas forcément par la réduction du volume tumoral. Nous voyons cela en oncohépatologie. Cela se voit aussi pour certaines immunothérapies plus récemment.

Moi, cela ne me choque pas du tout. Je n'ai pas une vision mécanistique directe entre volume tumoral et survie. D'ailleurs, accessoirement, cela souligne la fragilité des interprétations qu'on peut avoir sur des taux de réponse dans cette pathologie, comme surrogate de la survie globale. Je ne pense pas à ce dossier, je pense à d'autres dossiers. C'est la réponse à la deuxième question.

Pour la première, Sylvie Chevret avait déjà abordé le point lors de l'accès précoce. Je vais la laisser répondre.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est une méthode qui permet de réestimer le délai d'événement chez les individus qui ont changé de traitement, pour essayer justement d'imputer leur délai, ce qu'il en aurait été s'ils n'avaient pas changé de traitement. On applique un facteur d'accélération de leur risque d'événement, avec une pondération en plus pour la censure.

Je ne vais pas aller dans des détails, vous allez encore dire que je parle et que vous ne comprenez rien. Ce qu'il faut en retenir, c'est que cela vise à imputer — c'est-à-dire à reconstruire — des délais d'événements qui sont contrefactuels, puisque de fait les individus ont changé de traitement et on veut faire comme s'ils n'avaient pas changé de traitement.

La seule chose que j'ai à dire sur ces méthodes, c'est que cela fait l'hypothèse qu'il n'y a pas de facteur de confusion et qu'un malade qui change de traitement ressemble à un malade de l'autre bras qui n'a pas changé de traitement. Ce sont les limites principales de ces méthodes. On fait l'hypothèse que les malades qui changent de traitement sont identiques à ceux du bras contrôle qui ont été inclus au départ. Je ne sais pas si c'est plus clair.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est clair.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Y a-t-il d'autres questions ? Sinon, j'avais une question à me poser à moi-même. Je le ferai plus tard.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, il y a Catherine Simonin.

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

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Merci pour ton rapport, Hugues. Je note quand même qu'il y a eu des censures, en effet, donc je m'interroge sur ces censures, avec 38,7 % des patients dans le groupe du médicament étudié, 18 % dans l'autre groupe. Ce sont des censures administratives, donc il n'y a pas de résultats qui ont été pris en compte. C'est quand même important.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Cela veut dire simplement que les malades ne présentent pas d'événement, Catherine. Ce n'est pas forcément un problème, si ce sont des censures administratives.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Après, il y a « dues à l'absence d'événement, progression ou décès ».

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui. Cela veut dire justement qu'au moment du dernier suivi, les malades n'avaient pas d'événement. Tant mieux.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Très bien, je te remercie. C'est un premier point.

Deuxièmement, l'accès précoce a été donné sur une troisième ligne et on n'a pas de comparateur puisqu'on n'a pas de traitement approprié, et il n'y a pas de CCP qui soit valable sur l'essai clinique. On comprend donc que l'essai clinique soit contre placebo, très bien.

Par contre, là, on se retrouve en deuxième ligne. En deuxième ligne, se pose la question du comparateur qui aurait dû être utilisé et notamment le FOLFOX, qui clairement a des avantages prouvés pour le patient et qui n'a pas été utilisé. Là, je souscris à ton rapport Hugues, et à une partie de la conclusion de ton rapport. Il faudrait cerner l'indication de ce médicament, si on le prend. D'abord, sur les résultats, on a quand même 1,3 mois de survie avec des effets indésirables importants. Tout traitement en oncologie a des effets indésirables importants, mais là c'est carrément assez important de mon point de vue. Cela n'engage que moi.

Surtout, si on a les recommandations de l'ESMO qui sont appliquées, j'estime personnellement qu'il y aura une perte de chance pour certains patients, parce que ceux qui seront mutés n'auront plus accès au FOLFOX en deuxième ligne. Or, le FOLFOX fonctionne, et on en est sûr.

Il y a maintenant une recherche systématique sur les personnes qui ont un déficit en DPD, qui contre-indique le 5-fluorouracile. C'est en routine maintenant. Je pense qu'il faudrait le limiter à ces patients qui présentent la mutation IDH1 pour accéder à cette thérapeutique éventuellement, mais surtout pas les autres, parce qu'on les priverait de FOLFOX.

Je rappelle que c'est le 5-fluorouracile et l'oxaliplatine. On dit que cela a été validé dans cette indication en 2017, mais avant, on utilisait le 5-fluorouracile tout seul, associé au cisplatine ou à l'oxaliplatine en fonction de la sensibilité des personnes. Certes, la composition fixe n'était peut-être pas validée, mais les chimiothérapies existent de longue date. Elles étaient utilisées. Confirme-moi ce point. Je serais étonnée que cela ne date que de 2017. Je trouve la date trop récente.

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

C'est ce que je voulais dire dans mon analyse personnelle. Cela me semble être dangereux sur des pertes de chance éventuelles pour des patients qui seraient mutés sur cette mutation et que l'on priverait de FOLFOX.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est un point très important. D'abord, je m'aperçois que dans mon rapport oral j'ai zappé le point sur la tolérance. Effectivement, la tolérance n'est pas si bonne que cela, et bien sûr, il y a beaucoup plus d'événements indésirables et d'événements indésirables de grade 3 ou plus dans le groupe expérimental que dans le groupe placebo, et qui sont susceptibles d'obérer la qualité de vie. C'est extrêmement clair. Je ne l'ai pas dit, mais c'est effectivement tout à fait juste.

Après, le point très important, c'est la place du FOLFOX. Le bénéfice du FOLFOX n'a été finalement démontré clairement que lors de la publication de 2021, même si bien sûr comme je l'ai dit on utilisait des chimiothérapies au choix de l'investigateur depuis fort longtemps, mais sans démonstration de ce bénéfice. Là, il y a une démonstration très claire de ce bénéfice et c'est pour cela que pour ma part, je pense qu'il garde une place en deuxième ligne importante, voire prépondérante.

L'inéligibilité au FOLFOX, ce n'est pas que la mutation de la DPD. Il y a aussi toutes les neuropathies, qui sont l'un des effets secondaires potentiels de l'oxaliplatine, qui sont potentiellement un facteur limitant, et il y en a d'autres.

C'est pour cela que je voulais me poser une question à moi-même, ou plus exactement poser une question à Ariane Mallat pour lui demander ce qu'elle pense des recommandations du TNCD et de l'ESMO, toutes récentes, en deuxième ligne, qui sont de privilégier les mutations activables par rapport au FOLFOX, c'est-à-dire de privilégier une efficacité potentielle sur des données préliminaires par rapport à un bénéfice clinique démontré par une phase 3. C'est une position de principe qui a été prise par les experts qui rédigent le TNCD et dans une moindre mesure par ceux qui ont fait les recommandations de l'ESMO, qui sont moins clairement exprimées.

C'est une position de principe qui n'a sûrement pas été prise sur de mauvais arguments. J'aurais aimé avoir son opinion sur ce point.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Merci, Hugues. C'est effectivement une question importante. C'est une question fondamentale. Le point important, c'est que le TNCD est allé plus loin que les sociétés savantes, qui ont mis sur le même plan en deuxième ligne le FOLFOX et les thérapies ciblées sur des mutations ciblables, tandis que le TNCD a supprimé l'indication du FOLFOX chez les patients ayant des mutations ciblables. Pour en avoir discuté avec un certain nombre d'experts, le rationnel dans cette attitude ne correspond pas aux critères que nous retenons habituellement à la commission de transparence.

Un premier élément est le caractère rare des situations de présence d'une mutation ciblable, en général moins de 10 % des tumeurs. Le deuxième élément, c'est la notion qui n'est pas scientifiquement prouvée que ces thérapies ciblées apporteraient un bénéfice en termes de PFS ou de taux de réponse par rapport – et le terme « par rapport » n'est pas le bon puisqu'il n'y a pas de comparaison directe – au traitement de référence.

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

Je voudrais ajouter un point par rapport à la discussion qui précède. Pour le traitement de référence, l'essai randomisé a été conduit chez tous les patients atteints de cholangiocarcinome avancé, et il n'y a absolument aucune donnée sur l'efficacité dans les sous-populations de patients qui ont des mutations ciblables. En fait, quand on parle de ce traitement de référence, c'est une population beaucoup plus large puisqu'encore une fois, la population concernée dans la situation qui nous intéresse aujourd'hui représente 10 % des patients qui étaient inclus dans l'essai ABC-06.

En résumé, je pense que ces recommandations qui ont pratiquement pris le pas dans l'ensemble des sociétés savantes en 2023 ne répondent pas aux critères scientifiques que nous retenons habituellement, et aujourd'hui, le traitement de référence reste le FOLFOX en deuxième ligne.

M. le Pr COCHAT, Président.- Sylvie Castaigne ?

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- J'ai des questions d'abord sur les taux de réponse très bas. Je n'ai pas compris à quel moment on évaluait la réponse dans cette maladie. Je n'ai pas trouvé cela dans le document.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je n'ai pas la réponse formelle, comme cela, mais dans ce type de pathologie il y a une évaluation radiologique de la réponse qui a été faite par un comité indépendant. Là encore, j'ai oublié de le dire parce que dans les tumeurs des voies biliaires, la réponse n'est pas si facile que cela à évaluer en critère RECIST. C'est un peu plus facile dans les cholangiocarcinomes intrahépatiques, comme c'est le cas, mais ce sont des tumeurs qui ont une surveillance régulière. Je ne me souviens plus du protocole exact, mais ils ont une surveillance radiologique régulière. Je ne sais plus si c'est tous les deux mois ou tous les trois mois.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Comme le médicament est un inhibiteur d'une activité enzymatique, on peut se demander si la réponse est évaluable très tôt ou si ce n'est pas quelque chose qui va se faire plus dans le temps, ce qui expliquerait, si on a regardé très rapidement, qu'on ne voit pas beaucoup de réponses, avec pourtant peut-être un bénéfice en clinique. C'était ma première question.

Ma deuxième question est la suivante. Est-ce que systématiquement, quand on fait un diagnostic de cholangiocarcinome en France, on recherche la mutation IDH1 ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Maintenant, les recommandations actuelles sont de faire un NGS pour rechercher toutes ces mutations activables dès la prise en charge en première ligne pour être en mesure, vu le délai des NGS, de proposer le cas échéant une thérapie ciblée en deuxième ligne. Oui, cela devrait être fait, actuellement, systématiquement dès la prise en charge en première ligne.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Claude Daubert ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Je voulais revenir brièvement sur un point qui a été souligné par le chef de projet tout à l'heure, à savoir l'allongement du QT. Ce produit est un inhibiteur puissant du canal potassique hERG, et comme tous les bloqueurs de hERG, il allonge

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

le QT. Dans la toute première étude, une étude de phase 2 sur la LAM, qui avait été publiée il y a cinq ou six ans, les données étaient un peu inquiétantes, non pas parce que plus de 10 % des patients allongeaient leur QT au-delà de 500 millisecondes, mais surtout parce qu'étaient survenus 5 événements cliniques potentiellement rythmiques : une mort subite, deux torsades de pointe, une tachycardie ventriculaire, une syncope. Tout cela avait inquiété et les RCP avaient été modifiés pour une meilleure sélection électrocardiographique des patients, et surtout un suivi plus attentif.

C'est vrai que dans les deux études que nous voyons, aujourd'hui dans le cholangiocarcinome et il y a quelques semaines dans la LAM avec AGILE, il y a un allongement du QT au-delà de 480 millisecondes chez environ 10 % des patients, mais il n'y a eu aucun accident rythmique qui ait été documenté imputable au produit. Ces données sont donc quand même assez rassurantes, en observant strictement le RCP pour le suivi et la sélection des patients. Apparemment, on peut prévenir le risque d'événement rythmique majeur.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, ok.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'ai juste une remarque pour Hugues. J'ai regardé le Thesaurus national de la Société française de gastroentérologie, et je vois sous mes yeux que pour la deuxième ligne, il préconise soit de faire entrer les patients dans un essai clinique, soit de proposer ces thérapies ciblées, et dans le panel de thérapies ciblées, il y a beaucoup de thérapies qui n'ont même pas d'AMM. Quand même, ils ne le placent pas comme le traitement privilégié, mais j'ai l'impression qu'ils le mettent sur un pied d'égalité avec un essai clinique. Je ne sais pas si tu partages.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, mais en même temps, ils privilégient cette attitude par rapport au FOLFOX, et donc ils réservent le FOLFOX quand il n'y a pas de mutation activable ou d'essai clinique.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, ils disent qu'il faut mettre le FOLFOX pour les patients qui n'ont pas la mutation.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est là, pour moi et apparemment pour Ariane, le point qui pose problème. Nous pouvons avoir deux attitudes. Soit nous accompagnons les recommandations du TNCD, soit nous gardons notre rôle de HTA et nous disons qu'il faut qu'il y ait une évaluation des thérapeutiques qui réponde à certains critères que nous devons exiger. Nous sommes face à ce dilemme, et nous, en tant que cliniciens encore un peu plus, d'autant que les sociétés savantes appuient les nouvelles molécules, sur des arguments qui, comme l'a dit Ariane, ne sont pas forcément des arguments scientifiques, en tout cas pas forcément des arguments avec un bénéfice clinique démontré, loin de là.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Il ne faudrait pas, en tant que patiente, qu'il y ait des pertes de chance. Pour ce produit que nous sommes en train d'évaluer, je suis un peu surprise de voir ces recommandations à tout va vers les thérapies ciblées alors qu'on sait que le FOLFOX fonctionne quand il est possible de l'administrer. Je rappelle aussi qu'en juin, on était en tension d'approvisionnement sur le 5-FU, qui fait partie du FOLFOX, en tout cas sur les hôpitaux.

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

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais cela rejoint la proposition de Hugues, qui le propose chez les patients non éligibles au FOLFOX.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui, complètement. Je vais tout à fait dans ce sens de cibler et de ne pas aller vers ces recommandations qui à mon avis créent une perte de chance pour les patients.

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

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Si je peux intervenir un instant, je voudrais un peu modérer la notion de fonctionnement du FOLFOX, d'abord parce que le bénéfice est incrémental, c'est 1,3 mois en médiane de survie, et encore une fois parce que le périmètre de population dans lequel le FOLFOX a été étudié ne correspond pas à la population dont on parle aujourd'hui, qui est un sous-groupe de patients qui a une mutation spécifique. Cela n'enlève rien à ce que j'ai dit tout à l'heure, mais je crois que nous n'avons pas non plus d'éléments pour dire que FOLFOX fonctionne dans ce sous-groupe.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous prenons rapidement les derniers commentaires parce que nous avons un problème de temps. Sylvie Castaigne ?

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Tout à l'heure, j'ai oublié la dernière partie de ma question. C'était à propos du développement. Y a-t-il des développements encore prévus avec ce médicament, par exemple en association ? Dans les leucémies, on a vu qu'en association, cela avait donné une différence importante, plus que quand le médicament est utilisé seul.

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans l'indication du cholangiocarcinome, non, il n'y a pas d'autre étude prévue. Il y a une étude de tolérance qui est prévue, mais rien sur l'efficacité ou une possible association à une chimiothérapie ou autre thérapie. La dernière étape du plan de développement qui était prévue, c'est cette étude ClarIDHy.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'ajoute que dans les recommandations, ils disent que les thérapies ciblées associées à la chimiothérapie n'ont pas montré de bénéfice.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ça, ce sont plutôt les études qui ont été faites, où ont été testés plusieurs types de thérapies ciblées qu'on utilisait, les anti-EGFR, les anti-VEGF. Cela ne concerne pas tellement les nouveaux inhibiteurs de la tyrosine kinase, des mutations activables nouvellement mises en évidence.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le chef de projet ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je fais quelques points de précision qui viennent un peu en décalé. Dans l'étude, il y a eu un seul perdu de vue, dans le groupe comparateur. C'était pour la question de Monsieur Lega. Concernant la question de Madame Castaigne sur l'analyse de la réponse, le taux de réponse était un critère de jugement secondaire hiérarchisé après la survie globale, qui n'a pas été décrit du fait de l'arrêt de la hiérarchisation suite aux résultats non significatifs en survie globale, et ce taux de réponse était évalué, tout comme la survie sans progression, par un comité de relecture indépendant à intervalles réguliers tout au long de l'étude. Si je ne vous dis pas de bêtise, c'était toutes les 8 semaines jusqu'à progression.

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

J'ajoute un dernier élément. Concernant les données fournies par le laboratoire, une comparaison indirecte avait été réalisée notamment versus FOLFOX, mais du fait d'importantes faiblesses méthodologiques, notamment sur la sélection des patients du groupe FOLFOX et des choix méthodologiques non satisfaisants, on ne peut rien en retirer. Il y a eu une tentative de comparaison indirecte à partir de l'étude ClarIDHy dont nous parlons maintenant et également de l'étude ABC, dont parlait Hugues, qui a démontré un gain en survie globale de FOLFOX de 1 mois.

Voilà les derniers éléments que je voulais vous donner.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous prenons une dernière question de Serge.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Avant le vote, je voulais savoir, dans ce champ où la quantité d'effet est minime, quel SMR nous avions donné à des médicaments autres qui auraient eu le même type d'amélioration de PFS ou d'OS, c'est-à-dire 1 à 2 mois.

Un chef de projet, pour la HAS.- Sur ce type de pathologie, dernièrement, nous avons vu IMFINZI, mais c'était en première ligne de traitement en add-on du protocole cisplatine-gemcitabine qu'a évoqué Hugues tout à l'heure, et on avait un gain de 1,3 mois en survie globale chez des patients en première ligne de traitement. En termes de thérapie ciblée, la seule qui ait actuellement une AMM et qui ait été évaluée par la commission est PEMAZYRE, qui concerne la mutation FGFR2. Je crois que ce médicament avait été revu en 2021. Les données que nous avons étaient une étude de phase 2 non comparative avec un taux de réponse de 58 %, de mémoire, et nous avions donné un SMR faible et une ASMR V sur cette thérapie.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Et pour le premier, en première ligne, comment était le SMR ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Il était important.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour IMFINZI, il avait été voté comme modéré, et était passé à important après audition.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je renchéris sur ce qu'a dit Hugues sur le fait que nous avons une phase 3. Est-ce que cela justifie une ASMR IV ? Je ne sais pas, mais en tout cas, c'est appréciable dans ce contexte-là, il faut le reconnaître. On est quand même plus à l'aise pour faire une évaluation de qualité. Je tiens à le dire parce que c'est important qu'on nous entende sur ce point.

Le Bureau a même discuté un SMR insuffisant, mais à titre personnel, suite à la discussion, je m'éloigne un peu du SMR insuffisant. Sinon, nous avions discuté une ASMR V. Nous n'étions pas allés jusqu'à l'ASMR IV, Hugues, mais cela peut se discuter. En tout cas, nous étions d'accord avec toi pour restreindre le périmètre aux patients non éligibles au FOLFOX.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- L'idée de l'ASMR IV, c'était deux points. Le premier était la qualité de la démonstration, en revenant sur le fait qu'il y avait une phase 3 et des critères cliniques d'évaluation, ce qui est unique dans ce périmètre d'indication. Concernant la deuxième chose, j'ai perdu le fil, cela va me revenir.

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

M. le Pr COCHAT, Président.- En tout cas je voulais dire que c'est satisfaisant d'avoir cette phase 3 mais il n'empêche que la quantité d'effet n'est quand même pas mirobolante et qu'à nouveau, nous n'avons pas de qualité de vie qui soit digne de ce nom. C'est vrai que cela manque un peu.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Excuse-moi de te couper la parole, Pierre. L'autre point que je voulais souligner, c'est que dans la mesure où on restreint le périmètre, il n'y a plus de comparateur. En ce sens, le placebo est acceptable, il n'y a plus de comparateur puisque les gens sont inéligibles au FOLFOX, par définition. Dans ce cas, il y a un effet qui est mieux que le placebo de façon démontrée.

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

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Après avoir écouté ce qu'a dit Ariane tout à l'heure, je ne suis pas sûr qu'il faille limiter le périmètre, puisqu'on n'a pas la preuve non plus que le FOLFOX est efficace dans ce groupe. Je pense qu'il faudrait laisser le choix de l'un ou l'autre des médicaments au médecin qui va traiter. Si on avait la preuve que le FOLFOX était efficace là-dedans, j'entendrais qu'on le limite, mais j'aimerais qu'Ariane nous redise ce qu'elle a dit tout à l'heure et si elle est d'accord ou pas pour limiter ce périmètre.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Tu viens très bien de reprendre ce que Hugues et moi avons dit tout à l'heure. Cela explique probablement le positionnement qu'a pris l'ESMO et qu'a pris l'Association d'hépatologie européenne, qui est de mettre le FOLFOX et les thérapies ciblées sur le même plan en deuxième ligne pour ces sous-groupes de patients. C'est-à-dire qu'ils ne mettent pas en avant le FOLFOX et ils laissent le choix au médecin. C'est vraiment une discussion où on sort des critères scientifiques.

C'est la question de laisser la main aux médecins prescripteurs ou pas. Si on reste cohérent avec l'attitude qu'avait eue la CT en 2021 avec PEMAZYRE, où les données étaient les mêmes concernant le protocole FOLFOX, la CT devrait logiquement le restreindre aux patients non éligibles au FOLFOX. Si on retient le raisonnement qu'ont eu les sociétés savantes et qu'on se met en cohérence avec leurs recommandations, on les met sur le même plan. Je crois que c'est à chacun d'en décider.

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela ne me choque pas de s'aligner un peu sur l'attitude que nous avions eue avec PEMAZYRE.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Il faut la preuve scientifique aussi. Nous sommes là pour évaluer avec des données scientifiques, nous ne sommes pas là pour valider ce que donnent les sociétés savantes. Moi, je suis quand même très ennuyée, parce que scientifiquement parlant, on n'a pas de sous-groupes pertinents pour comparer le FOLFOX sur des mutés. C'est 1,5 mois de survie globale, d'après ce que j'ai compris, et c'est tout. On est sur 1,3 mois de survie, avec des effets secondaires qui ne sont quand même pas neutres. Il faudrait peut-être écrire dans l'avis que la décision doit être partagée avec le patient, et j'y tiens.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas la survie, c'est la survie sans progression. La survie, on ne l'a pas.

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

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui, on a une survie sans progression pour FOLFOX et une survie globale.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Catherine, même si je te soutiens, est-ce que ce n'est pas vrai pour toutes les prescriptions ? Est-ce que ce n'est pas même inscrit dans la réglementation ?

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- C'est le droit des patients, mais là, en l'occurrence, si on laisse la main et le choix aux prescripteurs, il faut que le patient soit bien informé, parce que souvent, ce n'est pas le cas. Le patient fait confiance à son médecin et le médecin ne donne pas toutes les informations au patient.

M. le Pr COCHAT, Président.- Moi, il me paraît logique d'être cohérents avec nous-mêmes et d'avoir la même attitude que pour PEMAZYRE, et donc de maintenir cette non-éligibilité au FOLFOX. Dans ce contexte, je vous propose de voter.

Nous votons dans le périmètre restreint. Du coup, nous devons faire un miroir. Le vote est dans le périmètre restreint aux patients non éligibles au FOLFOX, ce qui veut dire que nous devons faire un miroir, mais je suis quand même sensible à la remarque faite par Michel. Je veux dire par là que dans ce cas, le vote miroir ne sera pas forcément insuffisant. C'est moins scientifique, et je comprends que c'était cela, mais c'est pour respecter l'idée de la liberté de prescription en disant qu'on a une efficacité potentiellement comparable, même si je suis d'accord que ce n'est pas logique.

Nous n'avons pas de données pour donner une ASMR différente en miroir.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je fais une précision sur le périmètre de vote parce que c'est vrai que ce n'est pas évident. L'AMM est IDH1 en deuxième ligne et plus. La restriction qui était proposée, c'était toujours en deuxième ligne et plus, mais en cas d'inéligibilité au FOLFOX. Derrière l'inéligibilité au FOLFOX, pour rappel, dans la stratégie thérapeutique, et je parle sous le contrôle de Hugues, les patients ont pu être exposés à des chimiothérapies à base de cisplatine notamment, qui provoquent des neuropathies.

Des patients non éligibles au FOLFOX peuvent donc l'avoir été sans le recevoir en deuxième ligne. En fait, l'inéligibilité au FOLFOX, ce sont notamment les cas de neuropathie provoqués par la cisplatine avant, ou alors les neuropathies provoquées par l'oxaliplatine reçue en deuxième ligne, et cela peut être également, comme l'évoquait Catherine, un problème de dosage et une inéligibilité stricte, une contre-indication au FOLFOX. Voilà ce que nous entendons derrière le terme d'inéligibilité.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Et bien sûr la troisième ligne pour ceux qui ont déjà reçu le FOLFOX, qui par définition sont inéligibles.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je suis entièrement d'accord. Il y a aussi le déficit au DPD. Il y a la contre-indication formelle au 5-fluorouracile.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y a ces patients-là, et après il y a toutes les toxicités de type neurologique derrière l'inéligibilité au FOLFOX.

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

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Ariane, était-ce les patients de l'étude, ceux qui l'avaient eu avant ou qui étaient inéligibles ? Je n'ai pas compris pourquoi tout à l'heure tu disais que ce n'était pas les mêmes patients. Comment était positionné le FOLFOX dans l'étude de ce médicament-là ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans l'étude ClarIDHy pour ivosidenib, nous n'avions que des patients IDH1. Tous avaient reçu une ou deux lignes de traitement, donc étaient en deuxième ou troisième ligne, et 17 % d'entre eux avaient été préexposés au FOLFOX.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Bien sûr, il n'y a pas d'analyse sur le sous-groupe FOLFOX ?

Un chef de projet, pour la HAS.- En effet, il y a eu des analyses en sous-groupes — exploratoires, je précise — qui ont été réalisées, puisque la randomisation était stratifiée notamment sur le nombre de lignes antérieurement reçues. Voici, à titre informatif, les analyses en sous-groupes exploratoires qui avaient été réalisées, sur la base du nombre de lignes antérieurement reçues, du sexe, du stade au moment de la sélection, du type de cholangiocarcinome, intrahépatique ou extrahépatique, en sachant que les patients étaient très majoritairement atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique, du score ECOG et de la région d'inclusion. Il n'y avait pas d'analyse en sous-groupes souhaitée par rapport à la préexposition au FOLFOX ou non.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- En fait, Albert, la restriction qu'on propose est liée au fait qu'il n'y a pas eu le bon comparateur pour la deuxième ligne, mais c'est vrai que ce n'est pas appuyé par les données de l'étude, puisque justement il n'y a pas eu le bon comparateur en deuxième ligne.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Alors pourquoi ajoute-t-on cette restriction, puisqu'on n'a aucun élément pour pouvoir le dire ? Du coup, cela rend l'évaluation encore plus difficile, parce qu'on ajoute cette barrière que personne n'est capable de maîtriser. Du coup, que peut-on dire en miroir ? Moi, personnellement, cela m'ennuie. Je vais être obligé de m'abstenir parce que je n'ai aucun élément pour me positionner. J'ai l'impression qu'on se complique la vie. C'est déjà compliqué, mais on se la complique encore plus.

Un chef de projet, pour la HAS.- Si je peux me permettre, en fait, c'est la seule situation qui pourrait justifier ce vote. C'est la situation où on aura comme comparateur le placebo, puisque l'étude est versus placebo. Sinon, vous allez retoquer le produit parce qu'il n'a pas fait la comparaison au traitement qui est utilisé en deuxième ligne.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- On peut toujours trouver, dans une étude, des patients qui n'auraient pas été éligibles au comparateur de l'étude. Quand bien même cette situation existe, je trouve que ce n'est pas très simple de supposer que les résultats d'une étude seraient similaires dans la situation où les patients sont inéligibles au comparateur. Je trouve que cette situation pourrait s'appliquer à beaucoup d'autres études.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui, Étienne, mais si l'étude avait été faite en comparaison avec le FOLFOX pour la deuxième ligne, on n'aurait peut-être pas le même résultat des 1,3 mois en SSP.

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

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Tout à fait, je te rejoins totalement.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On peut le quantifier sur l'ASMR.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Nous allons recommencer le vote compte tenu de cette discussion. Pour faire simple, ceux qui ne veulent pas restreindre votent la même chose miroir, et ceux qui veulent le restreindre ne votent pas la même chose.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Pour le premier vote sur le SMR, nous avons 7 voix pour un SMR important, 6 voix pour un SMR modéré, 3 voix pour un SMR faible et 4 voix pour un SMR insuffisant. Pour le niveau d'ASMR, nous avons 9 voix pour une ASMR V et 11 voix pour une ASMR IV. Pour le miroir, nous avons 13 voix pour un SMR insuffisant, 1 voix pour un SMR important, 2 voix pour un SMR modéré, 3 voix pour un SMR faible et 1 abstention.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Il y a une majorité de voix pour un SMR insuffisant en miroir. Il n'y a pas de souci. Il y a aussi une abstention. Sur le vote de l'ASMR, il y a une majorité pour une ASMR IV à 11 voix. Sur le SMR, c'est là qu'il y a le plus de partage de voix. Nous avons une majorité pour le SMR important, mais le cumul des autres voix dépasse celles du SMR important, donc il va falloir revoter le SMR entre les deux voix majoritaires, donc entre le SMR important et le SMR modéré. Nous revotons donc le SMR entre important et modéré. Est-ce que cela vous va ?

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est le règlement intérieur. C'est donc dans l'indication restreinte des patients non éligibles au POLIOX. Nous n'allons voter que le SMR et éviter, si possible, les abstentions.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Nous ne revotons pas l'ASMR parce que tout le monde s'est prononcé sur le niveau d'ASMR et c'est bien l'ASMR IV qui est majoritaire.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Dans ce contexte, les abstentions ne comptent pas.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais justement, c'est mieux de les éviter.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne vois pas pourquoi je voterais pour l'un des deux.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est comme vous voulez. Je vous donne mon avis.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Nous devons remettre au vote les motions qui ont obtenu le plus de voix, mais l'abstention existe toujours.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y a 10 voix pour un SMR modéré, 5 voix pour un SMR important et 5 abstentions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci.

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