



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 27 mars 2024

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen Pré-AMM - Première demande BALVERSA (CT AP-293) JANSSEN-CILAG

M. le P^r COCHAT, Président.- On fait rentrer Patrick Dufour pour le dossier BALVERSA.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Docteur Dufour en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Patrick. Le dossier de BALVERSA va nous être présenté par la chef de projet. Ensuite, on aura la contribution de l'association Cancer Vessie France Les Zuros. Ensuite, tu auras la parole. En rapporteur interne, nous avons Clara Locher et Julien Péron.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, je vous présente la demande d'autorisation de l'accès pré-AMM de la spécialité BALVERSA sous forme de comprimés pelliculés de 3 mg, 4 mg et 5 mg. Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase pan-FGFR. La posologie initiale est de 8 mg par voie orale une fois par jour, qui peut être augmentée selon le taux de phosphate sérique ou la présence de toxicité.

L'indication de la balance bénéfice-risque positive de l'ANSM est la suivante : « Le traitement des patients adultes atteint d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique présentant des altérations génétiques du récepteur 3 du facteur de croissance des fibroblastes, FGFR3, sensible au traitement et dont la maladie a progressé pendant ou après au moins une ligne de traitement contenant un inhibiteur du récepteur de mort programmé 1, PD1, ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmé 1, PD-L1, dans le cadre d'un traitement localement avancé non risquable ou métastatique ».

Cette spécialité fait l'objet d'une autorisation d'accès compassionnel depuis 2017 pour les patients atteints de tumeurs solides, principalement des carcinomes urothéliaux et qui présentent des altérations génétiques du récepteur FGFR. Depuis le 24 mars 2023, les critères d'octroi des autorisations d'accès compassionnel ont été mis à jour pour inclure seuls les patients atteints d'un carcinome urothélial présentant une altération génétique du récepteur FGFR.

La stratégie thérapeutique vous sera exposée par nos experts.

Dans le carcinome urothélial, la commission a déjà évalué plusieurs thérapies, dont le JAVLOR en deuxième ligne qui s'est fait octroyer un SMR modéré et une ASMR V, puis le KEYTRUDA en deuxième ligne qui s'est fait octroyer un SMR important et une ASMR IV, le PADCEV en troisième ligne qui s'est fait octroyer un SMR important et une ASMR IV.

La présente évaluation repose principalement sur l'étude THOR de phase III comprenant deux cohortes randomisées 1 :1 en ouvert chez des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique présentant des altérations génétiques du récepteur FGFR :

- Les patients ayant progressé pendant ou après au moins une ligne de traitement systémique comprenant un inhibiteur de PD-L1 ont été inclus dans la cohorte 1

comparant erdafitinib à la chimiothérapie (vinflunine ou docétaxel).

- Les patients ayant progressé après une ligne de traitement systémique ne comprenant pas un inhibiteur PD-L1 ont été inclus dans la cohorte 2 comparant erdafitinib au pembrolizumab.

Dans la cohorte 1, presque tous les patients présentaient une altération génétique FGFR. 89,1 % des patients avaient reçu une ligne de chimiothérapie antérieure. Pour 85,4 % des patients, c'était une chimiothérapie à base de sel de platine. Le critère de jugement principal était la survie globale. Elle était de 12,1 mois dans le bras traitement versus 7,8 mois dans le bras chimiothérapie, soit un gain médian de 4,3 mois. Avec un hazard ratio de 0,64, le résultat était statistiquement significatif. Les critères de jugement secondaire étaient la survie sans progression, le taux de réponse objectif et le délai de détérioration des symptômes du cancer de la vessie. Ils étaient statistiquement significatifs, sauf le dernier. Les données de qualité de vie ne seront pas présentées du fait de leur caractère exploratoire.

Concernant les effets indésirables, les taux étaient du même ordre pour les effets indésirables, les effets indésirables graves et les arrêts de traitement. Concernant erdafitinib, les principaux événements secondaires de grade 3-4 ont été la toxicité palmoplantaire, les stomatites, l'onycholyse et l'hyperphosphatémie. Dans le groupe chimiothérapie, la toxicité était essentiellement hématologique, avec notamment des anémies et des neutropénies. Il est noté un décès par toxicité liée au traitement dans le groupe erdafitinib, consécutive à une mort subite et six décès dans le groupe chimiothérapie de complications infectieuses sur aplasie post-chimiothérapie.

On a constaté une différence pour les réductions de doses. Le taux de réduction de doses est de 68,9 % dans le bras traitement versus 24,1 % dans le bras chimiothérapie. Le taux d'interruption de traitement est de 71,9 % dans le groupe traitement versus 31,3 % dans le bras chimiothérapie. L'effet indésirable d'intérêt est la rétinopathie séreuse centrale qui apparaissait chez 17 % des patients du groupe erdafitinib et n'apparaissait pas pour le groupe contrôle.

La cohorte 2 n'a pas démontré la supériorité de l'erdafitinib par rapport au pembrolizumab en termes de survie globale. Par conséquent, elle n'a pas atteint son objectif principal. On constatait sur la courbe de survie globale un certain nombre de censures, je laisserai la méthodologiste revenir sur ce point. Le plan de développement repose principalement sur les cohortes 1 et 2 de l'étude THOR. Il n'y a pas de nouvelle étude à venir dans cette indication. Dans le PUTRD, les variables d'efficacité reposent sur le nombre de décès, le temps jusqu'à progression et la qualité de vie.

Sur ce dossier, les principaux points de discussion sont :

- l'absence de comparaison versus PADCEV déjà pris en charge au même niveau de la stratégie thérapeutique du fait d'un développement concomitant ;
- l'absence de bénéfices démontrés versus le pembrolizumab dans la cohorte 2 ;

- les données de comparaison versus la chimiothérapie, donc une prise en charge devenue obsolète ;
- la démonstration d'un bénéfice sur la survie globale et sur la survie sans progression ;
- l'absence de bénéfices démontrés sur le délai de détérioration des symptômes du cancer de la vessie ;
- un nombre de patients non exposés aux traitements fortement déséquilibrés avec seulement un patient dans le groupe erdafitinib versus 18 dans le groupe chimiothérapie, donc une différence susceptible d'entraîner un biais en faveur de l'erdafitinib ;
- l'analyse de la survie globale reposant sur un nombre important de censures précoces, dont 35 censures par bras à 12 mois ;
- des données de qualité de vie exploratoires.

Pour ce dossier, nous avons sollicité les Professeurs Patrick Dufour et Julien Péron pour leur expertise en oncologie et le Docteur Clara Locher pour son expertise méthodologique. Nous avons également eu une contribution patient de l'association Cancer Vessie France Les Zuros. Je vous remercie de votre attention.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. On va commencer par l'association.

M^{me} SIMONIN.- Bonjour à toutes et tous. Je vais vous présenter la contribution de l'association Cancer Vessie France Les Zuros. 120 adhérents, association non agréée et 10 bénévoles. Je ne reviens pas sur l'indication. L'impact sur les patients d'un cancer de la vessie localement avancé, non résécable ou métastatique est important dans tous les domaines de la vie du patient, notamment au niveau physique, avec de la fatigue, des douleurs, des problèmes avec les mixtions et au niveau psychologique, de l'anxiété, le sommeil altéré et une vie sociale absente. Pour les proches, un fort impact au niveau psychologique à ce stade de la maladie.

Les traitements, c'est la chimiothérapie à base de sel de platine et des immunothérapies anti-PD-1 et PD-L1. Les effets secondaires des traitements disponibles, c'est une toxicité rénale et autre effet secondaire à long terme, des neuropathies notamment. Ils mettent des témoignages d'un patient qui a été en échappement sur les traitements avec des effets secondaires importants avec la chimiothérapie. Il a été soulagé de voir qu'il rentrait dans un essai à l'IGR pour essayer l'erdafitinib.

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés dans cette situation ne couvrent pas tous les besoins ? Pour les patients, il y a une mutation génétique FGFR. L'erdafitinib donne des résultats nettement supérieurs à une chimiothérapie avec une survie prolongée, réduisant le risque de mort de 36 %. L'indication leur semble adéquate. Les améliorations, c'est toujours un témoignage d'un seul patient : « *Le*

traitement est facile à prendre, je prends un comprimé tous les jours au repas de midi. Le comprimé est très facile à prendre tous les jours, facile à avaler. Moins d'effets secondaires qu'une chimiothérapie par injection, plus agréable car pris chez soi, tout est appréciable. Pas de nausées, effets secondaires gérables ».

Les inconvénients, ce sont les effets secondaires, sécheresse intense de la peau, mains et pieds douloureux, ongles très abîmés, cheveux qui sont tombés par plaques et ne repoussent qu'à certains endroits, les yeux qui coulent. La fatigue est souvent présente avec plus d'intensité et variable selon les moments. Les activités sont souvent au ralenti avec un besoin de repos fréquents. Les déplacements à pied sont souvent difficiles, il reste le vélo. Apparition de crevasses sous les pieds et sur les doigts, le ressenti au niveau des yeux, sécheresse ou vision.

Quelles sont les principales améliorations attendues par rapport au traitement actuel ? La prolongation de la vie dans de bonnes conditions, un traitement plus efficace, moins de visites à l'hôpital, une meilleure qualité de vie, moins d'effets secondaires qu'une chimiothérapie, moins de dégâts dans le corps par rapport à une chimiothérapie.

Quelles sont les principales craintes ? La durée du traitement qui semble inconnue et les effets secondaires à long terme.

Est-ce que la maladie est rare, grave ou invalidante ? La réponse est oui. Traitements appropriés, ils donnent les autres traitements, notamment les anti-PD1, PD-L1 et la chimiothérapie. Pour eux, c'est un traitement innovant. En synthèse, environ la moitié des patients ne sont même pas éligibles à une chimiothérapie à base de sel de platine en raison de leurs fonctions rénales réduites. Pour les patients éligibles à l'erdafitinib, c'est un réel progrès en termes de survie et d'efficacité du traitement, avec une nette amélioration par rapport à la chimiothérapie.

Les résultats de l'étude THOR donnent de l'espoir aux patients qui aimeraient avoir un traitement plus efficace que les traitements existants. Je vous remercie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci, Catherine. Patrick, c'est à toi.

M. le P^r DUFOUR.- Merci. Bonjour tout le monde. J'ai remis un arbre décisionnel de l'ESMO de 2021, sachant qu'il a changé récemment pour des raisons que je vais expliquer sur la diapositive suivante. Au départ, la stratégie thérapeutique était les sels de platine pour ceux qui pouvaient les recevoir. Catherine a indiqué que 50 % des patients n'arrivaient pas à les recevoir pour des raisons de dysfonctionnement rénal. Pour les autres à qui ils étaient proposés, selon l'expression de PD-L1. Toujours est-il que ces traitements de première ligne ne permettent pas de guérison et on se retrouve rapidement en situation de deuxième ou troisième ligne. À noter que pour les patients répondeurs et stables, il y a la possibilité d'un traitement de maintenance par avelumab, mais ce n'est pas à tout à fait un traitement de deuxième ligne puisque c'est une prolongation du traitement de première ligne sans reprise évolutive. Les traitements en deuxième ligne, actuellement, il y avait la chimiothérapie et un produit qui a déjà été accepté, l'enfortumab vedotin qui a également démontré une efficacité supérieure à la chimiothérapie par vinflunine et paclitaxel qui étaient les alternatives à l'époque.

La difficulté de ce dossier pour moi, c'est que dans l'ESMO de 2023, il y a peu de temps, il y a l'apparition de deux nouveaux traitements en première ligne thérapeutique. Quand on change la première ligne thérapeutique, par voie de conséquence, on impacte sur la deuxième ou la troisième ligne thérapeutique, avec des résultats assez spectaculaires. Pour l'instant, la plus spectaculaire, c'est l'association l'enfortumab avec KEYTRUDA qui permet une augmentation spectaculaire de la survie globale qui passe de 16 à 31,5 mois. On double quasiment la survie, ce qui est rarissime en cancérologie en phase métastatique avec des effets secondaires qui sont connus, qui avaient déjà été décrits lors de la présentation du dossier à la Commission de la Transparence, en particulier une toxicité cutanée qui n'était pas négligeable puisqu'il y avait eu six décès consécutifs à une toxicité cutanée.

Une deuxième étude a également été présentée à l'ESMO, l'association de nivolumab et de chimiothérapies (gemcitabine/cisplatine) avec des résultats qui montrent également un bénéfice, mais de moindre ampleur. Il est donc très possible – ce n'est pas le cas aujourd'hui, mais ça l'est dans d'autres pays – que l'association enfortumab/KEYTRUDA devienne la première ligne thérapeutique, ce qui ferait qu'il n'y aurait plus de sel de platine en première ligne thérapeutique, ce qui pose la question de leur positionnement en deuxième ou en troisième ligne. C'est cela qui le rend difficile. Dans mon raisonnement, je me suis positionné par rapport à la situation actuelle en France où l'enfortumab n'a pas l'autorisation en première ligne.

En deuxième ligne, je n'évoque que très brièvement l'avelumab parce que pour moi, ce n'est pas tout à fait une deuxième ligne, c'est une prolongation d'une première ligne chez les gens stabilisés avec la chimiothérapie, qui ne sont pas en poussées évolutives. Par contre, chez les patients qui ont progressé après une chimiothérapie à base de sel de platine, il y a une préconisation par le pembrolizumab qui est pris en charge dans cette indication en France, et l'enfortumab vedotin, le traitement actuellement recommandé qui a obtenu un avis favorable de la CT en décembre 2022 avec un SMR important et une ASMR IV, dans une indication qu'il faut bien préciser qui est la monothérapie des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial avancé, c'est ce que l'on trouve avec deux indications, mais qui ont eu auparavant une chimiothérapie à base de sel de platine et inhibiteur. On verra que ce n'est pas tout à fait la même chose pour le produit dont on discute aujourd'hui.

Entre les deux, entre ce nouveau produit l'erdafitinib ou l'enfortumab, comment choisir ? Ce n'est pas facile puisqu'il n'y a pas de comparaison. Il n'y en aura pas car le déploiement est concomitant. Les dates d'inclusion et de fin d'inclusion de ces deux produits se superposent. Effectivement, on ne peut pas faire une comparaison entre les deux pour savoir si l'un est meilleur que l'autre. Les toxicités ne sont pas les mêmes. L'enfortumab, c'est surtout une toxicité cutanée qui peut être parfois très sévère et une toxicité oculaire pour l'erdafitinib mais qui semble moindre puisque ce sont surtout des toxicités de grade 1 ou 2. Il y a des grades 3, mais il n'y a pas de grade 4. Ceci dit, il y a une toxicité oculaire, il faut être extrêmement prudent. Cela a été vécu avec d'autres produits. La toxicité cutanée grave est apparue plus tardivement dans le suivi.

Le ciblage pour l'enfortumab, c'est de la nectine-4. À noter que la nectine-4 n'est pas testée dans l'essai qui porte sur l'enfortumab. La totalité des cancers urothéliaux n'expriment pas nectine-4, du moins ceux qui sont invasifs. De l'autre côté, c'est l'expression d'une mutation

de FGFR qui n'est pas seulement sur le type 3, le type 2 est également inclus dans l'essai thérapeutique. Dans l'enfortumab, on parle de sel de platine auparavant, on ne le mentionne pas dans l'autre, ce qui est une différence qui, pour moi, est assez importante.

Si on revient au critère d'accès précoce, puisque c'est la demande, ce carcinome urothélial métastatique résistant à une ligne de chimiothérapie et d'immunothérapie est une maladie grave et non curable actuellement. Les survies médiales sont de huit mois dans cette situation-là. Ce n'est pas une tumeur rare, les cancers urothéliaux, il y en a à 14 000 par an en France.

En ce qui concerne la présomption d'efficacité et de sécurité, l'étude qui est randomisée est de bonne qualité, on verra ce que nous dira la méthodologiste. C'est une étude correctement faite avec un nombre de patients importants, 266 patients. Les critères d'éligibilité sont bien clairs. Le comparateur choisi à la situation actuelle est les taxanes et le vinflunine. Dans une diapositive précédente, on disait que ce n'était pas le comparateur idéal, mais à l'époque, c'était le comparateur idéal. Ce comparateur était pertinent à l'époque de l'essai, ce ne serait pas la même chose aujourd'hui.

Ensuite, on a un critère de jugement qui est un critère dur puisque c'est la survie globale qui montre un bénéfice. Il n'est pas considérable, il faut le dire, mais il existe, 4,3 mois. La toxicité est également significative et équivalente à celle de la chimiothérapie, mais le profil est différent, plutôt des pathologies pour la chimiothérapie, plutôt cutanée et oculaire pour l'erdafitinib avec une sécheresse cutanée qui n'est pas négligeable, comme l'a très bien expliqué la présentation de l'association des patients.

À noter que dans cette étude, il y a une chose qui n'est pas habituelle, qui est une sur-titration. On commence à une dose de 8 mg, et si ça se passe bien, au bout de trois semaines, on monte à 9 mg. Ce n'est pas tout à fait habituel, mais c'est ce qui est écrit dans l'étude.

L'existence d'un traitement approprié, c'est là où l'on peut discuter. Actuellement, il y a l'avelumab mais ce n'est pas une deuxième ligne. En cas de rechute, il y a l'enfortumab qui est inscrit en deuxième avec une autorisation et un SMR important, il n'y a pas de discussion. Et il y a ce produit-là. Est-ce que ça superpose ? Je ne pense pas puisque l'erdafitinib fonctionne uniquement chez les patients qui ont une mutation sur ce gène. Il n'y a pas de produit équivalent qui fonctionne dans ce cadre-là, c'est-à-dire dans le carcinome urothélial avec mutation de ce type sur le gène FGFR2 ou FGFR3.

En ce qui concerne la mise en œuvre traitement, on a vu qu'il permettait un gain de survie, dans ce cadre-là, il ne peut pas être différé. Le caractère innovant, c'est le premier médicament à ciblage utilisé dans cette indication. Je rappelle qu'il y a un traitement assez voisin utilisé dans une autre indication, dans le cholangiocarcinome intra-hépatique, avec des résultats d'ailleurs très décevants, mais ce n'est pas du tout la même chose, il n'a pas été essayé dans cette situation-là.

J'ai regardé le PUT. J'étais étonné qu'il n'y ait pas de données d'efficacité. C'est une étude qui a été faite en qualité de vie par auto-questionnaire. Ce n'est pas négligeable, on a vu qu'il y avait des effets secondaires, mais on n'aura pas de données, ni de taux de réponse, ni de PFS. Le plan de développement, il y a juste la cohorte 2 qui va sortir dont les résultats montrent qu'elle est négative. À noter qu'il y a le questionnement des sels de platine avec ce produit

puisque les sels de platine ne sont pas exigés auparavant. Dans l'étude, près de 90 % des patients avaient eu des sels de platine. La question risque un peu de changer si la stratégie de première ligne change.

En conclusion, dans les stratégies actuellement approuvées et utilisées en France, je suis plutôt favorable à l'accès précoce, mais je préciserai qu'il faudrait que les patients aient reçu en première ligne un traitement à base de sels de platine, comme cela a été exigé pour l'enfortumab. Et une surveillance très régulière sur le plan ophtalmologique. Le protocole prévoit une surveillance extrêmement serrée sur le plan ophtalmologique.

Voilà mes conclusions.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci Patrick. Julien.

M. le D^r PERON.- Merci beaucoup. Je ne vais pas représenter les données qui ont déjà été largement présentées. Je vais essayer de faire la synthèse des points forts et des points faibles, selon moi.

Dans les points forts, il faut noter que dans une population où ce n'est pas si évident que cela d'identifier les patients parce que des patients qui restent éligibles en bon état général, sans comorbidité majeure dans cette population, chez qui on parvient à réaliser le screening biologique qui n'est pas réalisé en pratique courante, c'était un vrai effort de réaliser cet essai. Le laboratoire, on peut lui savoir gré de l'avoir réalisé. Il a mis longtemps, il a mis pas mal d'années à le faire. On se retrouve avec les résultats d'un essai comparatif de phase III, avec un critère de jugement principal, la survie globale, alors qu'on aurait pu imaginer, dans le contexte que nous vivons, des stratégies différentes. C'est quelque chose de positif à noter.

Autre chose positive, c'est qu'au niveau statistique, on se retrouve avec un bénéfice en survie globale et en survie sans progression, notamment la survie globale qui est un critère dur. Le taux de réponse rapporté est plutôt bon, autour de 40 %, ressemblant à ce qui est connu avec l'enfortumab-védotin en monothérapie utilisée dans cette population, comme Patrick Dufour l'a signalé.

Il y a néanmoins pas mal de points faibles que l'on pourra discuter. Premièrement, le bénéfice est faible, je rejoins Patrick dans cette analyse, sans espoir de contrôle très prolongé de la maladie. Deuxièmement, la charge toxique est loin d'être négligeable, notamment les problèmes au niveau des ongles et des yeux qui impactent réellement la qualité de vie ou la tolérance du traitement, même si les adaptations de doses, extrêmement fréquentes et nécessaires, semblent résoudre la majorité de ces problèmes. Il y a eu relativement peu d'arrêts de traitement définitifs pour toxicité suite aux adaptations de doses. J'imagine qu'avec une courbe d'apprentissage, on devrait réussir à gérer de mieux en mieux cette problématique, mais il y a une problématique réelle. Par contre, les problèmes de phosphate qui sont rapportés de façon extrêmement fréquente posent assez peu de problèmes cliniques, en tout cas dans l'expérience que j'ai pu constater.

Dans l'étude, Clara Locher nous en parlera plus longuement, il y a pas mal de censures précoces spécifiquement sur les courbes de survie globale que j'ai du mal à complètement comprendre et justifier parce qu'elles ne se retrouvent pas sur les courbes de survie sans

progression. Ce sont des censures précoces. Je n'ai pas réussi à retrouver l'explication de la raison. Autre problématique méthodologique possible, c'est que 18 patients du groupe chimiothérapie n'ont pas reçu de chimiothérapie. J'imagine qu'ils ont accepté la randomisation, mais pas accepté le résultat de la randomisation. Ce chiffre est très proche de zéro dans le groupe erdafitinib.

Ensuite, en quittant la méthodologie, au niveau pratico-pratique, dans mon interprétation du dossier, il existe de façon très claire un comparateur cliniquement pertinent, qui est l'enfortumab vedotin, c'est le standard, quel que soit le statut moléculaire. Pour FGFR3, l'enfortumab vedotin a son indication. Dans le dossier, cela est explicité par l'industriel qui le reconnaît volontiers. Il y a de façon très claire un développement concomitant. Comme je vous l'ai dit, ils ont mis pas mal d'années à réaliser leur essai, ce qui explique que ce dossier arrive bien plus tard. Actuellement, l'enfortumab vedotin est là. À mon sens, on serait obligé de préciser que dans un contexte d'accès précoce pré-AMM, que ce soit après l'enfortumab vedotin, ce qui permettrait de résoudre le problème actuel, c'est-à-dire l'enfortumab vedotin en deuxième ligne, et le problème futur qu'a évoqué Patrick Dufour, c'est-à-dire le fait que l'enfortumab va très certainement passer en première ligne, associé au pembrolizumab.

Autre chose négative, qui est plutôt externe, c'est que la cohorte 2 a été publiée dans *Annals of oncology*. Elle était négative. La cohorte 2, c'était erdafitinib versus pembrolizumab chez des patients qui n'avaient pas encore reçu d'immunothérapie. Cela est justifié par le fait que le pembrolizumab semble avoir surperformé dans cette étude, mais ça reste quand même quelque chose de relativement négatif, ce qui rejoint le commentaire sur la faible ampleur d'effet rapportée par le médicament.

Si on revient à l'accès précoce, je serais aussi favorable parce que, mine de rien, ils arrivent avec un bon niveau de preuve, sous réserve des commentaires de Clara, puisque c'est un essai de phase III de survie globale. La présomption d'innovation, pour moi, elle est là. La problématique que je vois, c'est celle des traitements appropriés où, à mon avis, pour considérer que le traitement ne peut pas être différé et qu'il n'existe pas de traitement approprié, il faudrait que ce soit après l'enfortumab vedotin.

J'ai un petit commentaire d'autre forme, sur lequel on pourra revenir secondairement. Dans le libellé, j'ai eu, honnêtement, du mal à comprendre l'indication sur la notion de sensibilité. Il faudrait, à mon avis, la reprendre pour l'expliciter. Je vous rappelle comment c'est écrit exactement : « *Les cancers qui ont des altérations génétiques du FGFR3 sensibles au traitement* ». La notion sensible au traitement, j'ai eu du mal à la comprendre, alors qu'en réalité, c'est l'altération qui est supposée pré-exposée à une sensibilité au traitement. Je pense que c'est ça que ça veut dire. Ce ne sont pas les cancers des patients qui ont été sensibles au traitement, c'est l'altération qui est connue pour prédisposer à une sensibilité théorique au traitement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Clara.

M^{me} le D^r LOCHER, pour la HAS.- J'ai remis les caractéristiques Pico de l'étude THOR avec la population, l'intervention erdafitinib versus chimiothérapie était laissée à la discrétion de l'investigateur, soit le docétaxel, soit le vinflunine. J'ai une vraie question, même si c'était le traitement recommandé à l'époque, sur le (inaudible son 00'17'53) du groupe contrôle dans

la mesure où il est bien mentionné, dans la justification du laboratoire, à considérer que ce ne sont pas des traitements appropriés et en considérant qu'ils ont un niveau de preuve extrêmement faible. Est-ce qu'on a ne serait-ce que des données pour s'assurer que ces chimiothérapies docétaxel et vinflunine font mieux que rien dans cette pathologie ?

M. le D^r PERON.- La réponse est oui. Il y a eu des essais, il y a eu un bénéfice. Pour information, le bénéfice était de très faible ampleur. D'ailleurs, la vinflunine, même si elle a été validée, n'est pas disponible parce qu'elle n'est pas inscrite sur la liste en sus. Le docétaxel, qui est disponible dans un tas d'indications, est accessible. Oui, il y a eu des essais. D'ailleurs, il y a eu une évaluation formelle de la HAS, notamment de la vinflunine.

M. le P^r DUFOUR.- Il y a une phrase III vinflunine versus soins de support.

M^{me} le D^r LOCHER, pour la HAS.- Cela n'améliore pas la mortalité si je me souviens bien. Il n'y a pas d'amélioration.

M. le P^r DUFOUR.- Je viens de le dire à l'instant, Julien.

M^{me} le D^r LOCHER, pour la HAS.- Ma deuxième interrogation, Julien y a peut-être un peu répondu, c'était sur le délai de cette étude pour lequel il y a eu 400 000 inclusions. Pourtant, il y avait 120 centres dans 23 pays qui recrutaient, ce qui fait à peu près un patient inclus par mois par centre et seulement sur la période des quatre ans et demi de recrutement, deux patients inclus par centre. C'est peut-être la difficulté, comme tu le disais, d'avoir des patients en première ligne de traitement et un état général pour être inclus dans l'étude, qui doivent avoir en plus un screen moléculaire pour savoir s'ils rentrent ou non dans l'étude. Cela donnait l'impression qu'il y avait de grosses difficultés de recrutement sur cette étude.

Ensuite, Julien, on en a discuté, une grosse remarque méthodologique sur le fait qu'il y ait 18 patients du groupe chimiothérapie qui n'ont pas reçu le traitement, 12 parce qu'ils ont refusé, deux par décision du médecin, un patient décédé et trois pour lesquels on ne connaît pas le motif exact, alors que dans l'autre bras de traitement, à savoir erdafitinib, seulement un patient a été remis dans le bras à l'étude, mais il n'a pas reçu le traitement sur décision du médecin. On a une très grosse différence entre les deux groupes puisque 14 % des patients du groupe chimiothérapie n'ont pas reçu le traitement versus moins de 1 % dans le groupe erdafitinib. On a posé la question au laboratoire pour savoir comment ces 18 patients qui n'avaient pas été traités selon le protocole, avaient été traités, mais le laboratoire n'a pas répondu puisqu'ils n'ont pas connaissance des modalités de traitement de ces 18 patients du groupe chimiothérapie. Ils ont l'information pour un seul patient qui avait reçu de l'atézolizumab.

Sur le résultat des critères principaux qu'on retrouve ici, à 6 mois, on a un nombre important de censures, 20 dans le groupe erdafitinib et 25 dans le bras chimiothérapie. Ces censures sont en partie liées à une censure administrative puisque l'étude a été arrêtée alors que les recrutements étaient en cours. La date de point de la base de données a été réalisée seulement sept jours après le dernier patient inclus, ce qui explique une partie de ces censures précoces, mais les censures précoces dans le bras chimiothérapie sont liées au fait que des patients ont retiré leur consentement. Donc un déséquilibre sur les censures précoces, 18 liées à la date de point pour erdafitinib versus 13 liées à la date de point dans le groupe

chimiothérapie. La deuxième moitié du groupe chimiothérapie est censurée par le fait d'avoir retiré leur consentement quand ils ont eu connaissance du bras de traitement dans lequel ils ont été randomisés.

Il y a une analyse de sensibilité qui est faite sur la population qui a reçu le traitement, en excluant les patients du groupe chimiothérapie qui n'ont pas reçu le traitement. On a une estimation ponctuelle de la survie globale qui est relativement similaire avec une hazard ratio à 0,68 versus 0,64 dans le groupe traité et une (inaudible son 5, 00'22'18) à 0,2, qui, dans le cadre de cette analyse intermédiaire, est supérieur au risque alpha consenti qui était de 0,01. Sur cette analyse de sensibilité, le résultat n'est pas significatif quand on prend une population qui n'est pas la population traitée, mais la population qui a reçu le traitement dans lequel il a été randomisé.

Là où j'ai aussi des inquiétudes, cela a été largement discuté, c'est sur le profil de sécurité. On a vraiment du mal à comparer les profils de sécurité puisqu'on a des modalités d'administration qui sont très différentes. On a d'un côté un traitement en continu pour l'erdafitinib versus une chimiothérapie administrée toutes les trois semaines. Si on se focalise sur les EI de grade 3, il y a autant de patients dans chacun des deux groupes qui ont des EI de grade 3, voire 4, avec des EI très différents, majoritairement (inaudible son 5, 00'23'24) pour l'erdafitinib et plutôt des problèmes hémato pour les patients sous chimiothérapie.

On voit aussi une espèce de tâtonnement sur la dose administrée. On commence par 8 mg, puis en fonction de la survenue ou non d'événements indésirables et de la phosphatémie, on peut augmenter à 9 mg, il n'empêche qu'il y a un nombre important de patients qui ont dû réduire la dose de traitement ou qui ont dû interrompre le traitement un certain nombre de jours. On sent bien que sur la dose administrée, on tâtonne, ce n'est pas encore bien maîtrisé. Finalement, quand on essaie de voir la façon dont ils ont défini ce schéma d'administration, c'est pareil. On a essayé de regarder comment ils étaient arrivés à ce schéma d'administration. Le laboratoire hésite entre un schéma en continu, un schéma avec des administrations intermittentes, soit toutes les semaines, une semaine sur deux, trois semaines sur quatre. Ils n'ont pas arrêté de changer, y compris dans l'étude de phase II où le traitement était donné soit en continu, avec quand même une semaine off, soit en discontinu, une semaine sur deux. Finalement, ils ont fait un premier amendement pour le 6 mg qui pouvait être augmenté à 8, ils sont passés en continu. Il y a encore eu un amendement en cours d'étude où ils ont complètement changé les modalités d'administration, ils passent à 8 mg en continu, avec une possibilité d'augmenter à 9 mg sur la base de la phosphatémie. On tâtonne sur la dose. Ce n'est pas très clair. Dans ce contexte, c'est difficile d'évaluer la balance bénéfice-risque si on a un doute sur le schéma d'administration.

Voilà ce que j'avais à vous dire :

- un questionnement sur le niveau de preuve du groupe contrôle, on en a déjà discuté ;
- une attrition importante dans le groupe chimiothérapie ;
- un follow-up extrêmement court puisque la date de gel est seulement 7 jours après le dernier patient inclus ;

- un profil de sécurité qui ne semble pas meilleur pour l'erdafitinib que pour la chimiothérapie ;
- des EI très différents ;
- pas d'évaluation de la qualité de vie, si tant est qu'il y ait une amélioration de la survie, on ne sait pas si elle se fait avec une qualité de vie maintenue ;
- un doute pour ma part sur le schéma d'administration.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Avant qu'on démarre la discussion, je voulais faire une petite précision sur la notion de développement concomitant dont Julien a parlé. Dans le cadre de l'accès précoce, il faut le nuancer un petit peu. PADCEV, même s'il y a eu un développement concomitant qui pourrait impacter le droit commun, dans le cadre de l'accès précoce, il faut savoir s'il est disponible ou pas au moment où l'on évalue le second arrivant. Dans la mesure où PADCEV est disponible, comme vous le proposez, je ne sais pas ce qu'on conclura, mais la logique est de se positionner après PADCEV. Maintenant, la question qui se pose, c'est qu'est-ce qu'on a comme élément de démonstration après PADCEV.

Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- J'avais deux questions. La première, c'est sur la population parce que je ne suis pas sûre d'avoir bien compris les anomalies FGFR3, pas 3, 2, 3. J'ai lu que le test compagnon avait plein de faux positifs. Comme ce traitement est centré sur ces malades seulement, par rapport au PADCEV qui n'est pas centré sur cette sous-population de cancers urothéliaux, qu'est-ce que vous en pensez ? Est-ce qu'il n'y a pas une niche ? Qu'est-ce que pensent les cancérologues sur ces changements de population ? Est-ce qu'on arrive quand même à bien la repérer ? Est-ce que ce test qui a l'air d'avoir plein de faux positifs est disponible partout ?

Ma deuxième question, je suis plus qu'étonnée sur ce qu'ont dit à la fois de Clara et Julien. C'est la juxtaposition des deux courbes qui pose vraiment question. Ce n'est pas tant qu'il y a des censures précoces alors que le suivi est de 16 mois, c'est le fait que les censures précoces sont plus nombreuses. Il faudrait que vous vous mettiez côte à côte les deux courbes du rapport de Julien. Elles sont plus nombreuses sur la survie précocement que sur la PFS. Julien pense que possiblement les malades n'ont pas été suivis après progression. Pourtant, on a l'impression que les censures précoces en survie sont aussi très précoces. C'est étonnant, pour un critère de jugement principal, d'interrompre le suivi après progression. Je me demandais si vous aviez demandé au laboratoire ce qu'il en est parce que cela peut conditionner l'estimation de la différence que l'on voit dans les deux groupes. Je n'ai pas compris pourquoi il y en avait autant. Les règles de censure qui sont dans le SAP disent que sur la survie, on censure les retraits de consentement. Les retraits de consentement n'apparaissent pas comme motif de censure sur la PFS. Je pense qu'on devrait vraiment demander au laboratoire ce genre d'explication pour être sûr qu'on comprend ce qui se passe et qu'il n'y a pas eu une erreur d'analyse.

M. le D^r PERON.- Je peux répondre sur le FGFR. Sur les censures, je ne peux pas. Tu as vu ce

que j'en savais. Au début, ils avaient prévu de prendre toutes les anomalies moléculaires FGFR2 et FGFR3. Ils n'ont trouvé aucune de FGFR2. Finalement, c'est devenu restreint au FGFR3 de fait. Ensuite, toutes anomalies moléculaires sont considérées comme conférant une sensibilité à l'erdafitinib sur des histoires un peu théoriques, ce qui fait qu'on se pose la question essentiellement des mutations, mais également des arrangements.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Quand on lit l'indication de l'accès précoce, il n'est marqué que 3.

M. le D^r PERON.- Au début, dans l'étude, ils visaient 2 et 3, et comme il y avait zéro FGFR 2, c'est devenu 3 parce qu'il n'y a pas de 2. Ensuite, est-ce que c'est accessible partout ? La raison est quand même oui. L'INCA a mis en place des grandes plateformes de génétique moléculaire qui peuvent faire cela. Ce qui est vrai, c'est que quand on leur demande de faire quelque chose de nouveau, il y a une phase d'apprentissage, qui est nationale au niveau des plateformes elles-mêmes, mais également internationale sur bien savoir quelles sont les anomalies moléculaires associées à une sensibilité à la molécule et pas les autres. C'est toujours pareil, dans la génétique moléculaire, les choses sont évolutives. Par contre, si jamais le médicament se retrouve disponible, est-ce que les oncologues auront accès au test ? La réponse est oui. Est-ce qu'ils le font actuellement ? Non. Cela ne va pas se faire en deux semaines, mais cela peut se mettre en place.

M. le P^r DUFOUR.- Je confirme ce que vient de dire Julien. J'ai vu ce qui se passait à Strasbourg avec le laboratoire de biologie moléculaire. Actuellement, ce test est disponible. Ils le font à la demande, ce n'est pas fait systématiquement. Ce ne fait pas partie du test de 20 ou 25 gènes. Ce n'est pas forcément dedans. Il y a plusieurs types d'anomalies, comme le dit Julien. Cela peut être des mutations, cela peut être également des translocations. Il n'y a pas de différence rapportée dans l'étude en fonction de cela. On dit simplement qu'il y a une altération du gène. Nous l'avons également dans d'autres études.

Pour les établissements qui n'auraient pas un accès direct, on peut toujours adresser les prélèvements dans un établissement qui peuvent le faire. C'est fait de façon tout à fait courante. Personnellement, je n'ai pas trop d'inquiétude sur la faisabilité du test.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ma question par rapport au PADCEV, le fait que dans l'étude THOR, le BALVERSA soit ciblé sur ces malades et pas le PADCEV. Est-ce que cela a des implications ou pas du tout ?

M. le P^r DUFOUR.- J'ai juste une remarque là-dessus parce que j'ai regardé. Le PADCEV, c'est sur le nectine-4 que cela cible. Le laboratoire dit que 100 % des patients avec un cancer urothélial expriment le nectine-4. De ce que j'en ai vu, ce n'est pas vrai. C'est vrai pour les non invasifs, mais pour les invasifs, on est autour de 60 %. Cela aussi, il faut l'avoir en tête. Je suis d'accord avec Julien sur la faible ampleur d'effets. Mais l'enfortumab, c'est la même ampleur, c'est pareil. A 15 jours près, c'est pareil.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Une dernière question de Hugues.

M. le D^r BLONDON.- Si j'ai bien compris ce qu'a dit Julien, il faudrait réserver théoriquement ce produit après l'enfortumab vedotin, c'est bien ce que tu as dit ?

M. le P^r DUFOUR.- Oui.

M. le D^r BLONDON.- Ça ne figure pas dans l'intitulé de demande d'accès précoce. Est-ce qu'on a le droit de modifier cet intitulé pour un accès précoce ?

M. le P^r DUFOUR.- Je ne peux pas répondre. Simplement, je suis très gêné sur le fait qu'on n'exige pas, dans l'AMM, qu'ils aient eu des sels de platine auparavant, même si c'est le cas dans l'étude, puisque 90 % en ont eu. C'est une question qui va se reposer d'ici un an quand l'enfortumab vedotin va passer en première ligne et que les gens n'auront pas reçu de sel de platine. Actuellement, on sait que erdafitinib fait mieux que vinflunine et les taxanes, c'est clairement démontré. Le profil de toxicité est différent, je suis tout à fait d'accord. Mais on ne sait pas ce qu'il fait par rapport aux sels de platine. Les sels de platine, c'est un traitement majeur dans le cancer urothélial. Je ne crois pas que le laboratoire va monter un essai comparatif avec l'enfortumab, ce serait suicidaire. Par contre, là où l'on va être en problématique quand il y aura la première ligne en question, la deuxième ligne, ça va être quoi pour ces malades-là ? Ce sera ce produit-là ou les sels de platine ?

M. le D^r PERON.- Mon avis, c'est que tu as raison sur le fait que théoriquement, c'est ce que diront les recommandations, que la deuxième ligne, ce seront les sels de platine. Par contre, pour l'accès précoce qu'on évalue aujourd'hui, à mon avis, on peut le préciser maintenant. Je suis d'accord que la question se posera dans un an. Pour l'instant, il n'est pas disponible, l'enfortumab.

M. le P^r DUFOUR.- Après, il y a besoin d'un suivi. Ce n'est pas ce que vous déciderez *in fine*, mais il y a besoin d'un suivi compte tenu de l'expérience de l'enfortumab avec cette toxicité grave qui est apparue par la suite, qui n'est pas apparue tout de suite. Il y a besoin d'un suivi. Pour l'instant, la toxicité oculaire, qui n'est pas négligeable, n'est pas grave et réversible quasi complètement. Peut-être que dans un an, ce ne sera pas le même cas. Il faut donc faire très attention au suivi.

J'aurais juste une question à reposer à Clara Locher sur cette histoire de retrait administratif. Je n'ai pas bien compris. Les patients qui refusent le traitement, ils ont actuellement, de façon légale et heureusement, une information claire et objective de ce qu'on va leur donner. En plus, c'est un essai ouvert, on ne peut pas le faire en double aveugle car c'est nous une perfusion ou un comprimé à prendre.

M^{me} le D^r LOCHER, pour la HAS.- On pourrait le faire si on le voulait.

M. le P^r DUFOUR.- Ça pose toujours un problème de faire un truc. Peu importe, je suis d'accord avec vous, on aurait pu le faire, mais ils ne l'ont pas fait. Chez un malade en rechute qui sait qu'il y a un nouveau traitement basé sur une thérapie ciblée, je peux comprendre qu'il y en ait un certain nombre qui dispose de l'autre.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci.

M^{me} le D^r LOCHER, pour la HAS.- Les situations administratives, c'est juste lié au fait qu'ils ont inclus un patient le 2 janvier et que (inaudible son 6, 07'10'00), c'est un patient qui fait un certain nombre de suivis.

M. le P^r DUFOUR.- Quand je regarde le tableau qu'ils fournissent, il y en a 18 qui n'ont pas eu de traitement dans le bras chimiothérapie, 12 qui l'ont refusé, 2 parce que le médecin a décidé que ce n'était pas bon, un qui est mort et trois autres, on ne sait pas ce qui s'est passé. Il y a très peu de refus, ce qui peut se comprendre dans le bras erdafitinib. Je serai dans cette situation-là, je serai plutôt partisan d'avoir de l'erdafitinib.

M^{me} le D^r LOCHER, pour la HAS.- Effectivement, les patients ont un avis.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis obligé de vous arrêter parce qu'on empiète pas mal. Je suis désolé, Clara et Patrick. Patrick, on te remercie beaucoup pour ton évaluation. Merci à toi et bonne journée.

Il y a de quoi poser une question. Je crois que c'est Serge qui avait demandé le plus anciennement.

M. le D^r KOUZAN.- D'abord, on retrouve toujours les mêmes débats quand il y a un TKI en cancérologie en disant je prendrais plutôt celui-là.

Sinon, je voulais poser la question à Julien par analogie avec la cancérologie pulmonaire. Est-ce que les cancers avec mutation du FGFR3 sont mutuellement exclusifs en termes de sensibilité à l'immunothérapie ? Quelles sont les proportions ? Ou est-ce qu'on est dans un paradigme qui n'a rien à voir avec la cancérologie pulmonaire où, par exemple, les patients mutés FGFR sont insensibles à l'immunothérapie ? Est-ce qu'il y aura une segmentation ou des recouvrements ?

M. le D^r PERON.- *A priori*, on est plutôt parti sur les recouvrements, même si l'histoire est en train de se créer. Il n'y a pas de notion de manque de sensibilité à l'immunothérapie ou à l'enfortumab vedotin. L'enfortumab vedotin, il y a moins de raisons que ce soit mutuellement exclusif. Avec l'immunothérapie, ça pourrait par analogie avec une petite remarque. C'est plus compliqué dans le cancer de la vessie d'identifier ces signaux de caractère prédictif de l'efficacité ou de la non-efficacité de l'immunothérapie tout simplement parce que l'immunothérapie a moins d'efficacité moyenne. Quand il y a un effet très fort, c'est relativement facile de mettre en évidence le fait que ça ne marche pas. Quand il y a un effet de base relativement faible, c'est plus compliqué. L'histoire est en train de se créer, mais pour l'instant, il n'y a pas du tout de dogme ou cette réalité qui a été identifiée.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Je suis désolé pour les autres mains levées. On va devoir voter. On a bien compris que vous êtes assez d'accord sur le fait que si on le positionne, on le positionne après PADCEV, ce qui peut rentrer dans l'indication d'un BR positif de l'ANSM. Le problème, c'est l'argumentaire pour le positionner après PADCEV. Concrètement, on n'en a pas. Je vous laisse voter dans ce cadre-là. On est d'accord qu'on peut le positionner après PADCEV. Si on le mettait sur le même plan que PADCEV, dans ce cas-là, il n'y a pas d'accès précoce parce qu'il y a un comparateur qui est PADCEV. Je vous laisse voter, favorable ou pas, mais dans ce cadre-là. On est d'accord.

M^{me} le D^r MASIA.- Est-ce que la chef de projet peut nous rappeler si l'ANSM a rendu son BR exactement dans l'indication sollicitée par le laboratoire ?

Une chef de projet, pour la HAS.- L'indication qui a été retenue par l'ANSM est la même que celle demandée par le laboratoire.

M^{me} le D^r MASIA.- C'est celle qui spécifie un traitement en première ligne par un sel de platine ou non ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Le laboratoire n'a pas demandé une restriction aux sels de platine dans son indication. Il n'y a pas de restriction dans l'indication.

M^{me} le D^r MASIA.- Du coup, la réponse est oui. On pourrait restreindre l'autorisation d'accès précoce dans un paramètre restreint par rapport à l'indication du BR de l'ANSM. Après, il y a une autre question : Est-ce qu'on a des données qui répondent aux critères de l'accès précoce ? Chacun appréciera.

M. le P^r COCHAT, Président.- On fixe le cadre du vote de l'accès précoce qui serait après PADCEV. Pour ce que vous estimerez de la démonstration d'efficacité dans cette position, je laisse chacun à son jugement.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 22 votants. Il y a 13 voix pour l'autorisation de l'accès précoce, 6 voix contre et 3 abstentions.

M. le P^r COCHAT, Président.- Très bien. C'est un accès précoce favorable. Merci.