



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 13 mars 2024

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. Examen — Inscription — RETSEVMO / Examen — Post-AMM — Première demande - RETSEVMO

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à RETSEVMO.

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

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous aurons deux contributions d'associations de patients, plus Serge et Sylvie comme rapporteurs.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez ce jour deux dossiers dans le cancer du poumon, une demande d'accès précoce post-AMM et un dossier de droit commun de la spécialité RETSEVMO, qui est une thérapie ciblée de type inhibiteur de tyrosine kinase.

RETSEVMO est du selpercatinib qui s'administre en monothérapie par voie orale sous forme de gélule et qui dispose actuellement d'une AMM conditionnelle chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules avancé présentant une fusion du gène RET et non précédemment traités par un inhibiteur de RET, donc on est dès la première ligne de traitement.

La demande du laboratoire concerne donc, pour les deux dossiers, l'ensemble de l'indication de l'AMM, à savoir, pour la demande d'accès précoce une demande en première ligne et également en deuxième ligne et plus, et pour ce qui est du droit commun, une demande d'inscription — je reviendrai dessus un peu plus tard — en première ligne pour laquelle ils revendiquent un SMR important, une ASMR III et un ISP, et une réévaluation pour ce qui est de la deuxième ligne et plus, avec un SMR important, une ASMR IV et un ISP.

Avant l'arrivée des inhibiteurs de RET, les patients sont traités en première ligne par immunothérapie ou immunochimiothérapie. Pour les patients qui présentent une altération moléculaire bien connue de type EGFR ou ROS, la prise en charge repose sur les inhibiteurs de tyrosine kinase. En deuxième ligne de traitement, les patients peuvent recevoir soit la chimiothérapie à base de sels de platine, la chimiothérapie seule ou bien l'immunothérapie en fonction de ce qu'ils ont reçu en première ligne de traitement. Là encore, ils peuvent également bénéficier des inhibiteurs de tyrosine kinase s'ils présentent une altération moléculaire pour laquelle une thérapie ciblée existe.

C'est un produit que vous avez déjà évalué à trois reprises par le passé, toujours sur la base des mêmes données qui sont les données d'une de phase 1-2 non comparative multi-cohorte, l'étude LIBRETTO-001. Pour les deux premiers dossiers que vous aviez évalués, c'était en deuxième ligne et plus, comme c'est indiqué ici dans l'AMM, chez les patients qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de sels de platine. C'était une AMM conditionnelle aux résultats d'une étude de phase 3 comparative, LIBRETTO-431, qui était attendue et avec laquelle ils reviennent aujourd'hui.

En 2021, vous aviez voté un SMR faible et une ASMR V sur la base des données de LIBRETTO-001 et de la cohorte des patients prétraités et vous aviez, un an après, sur la base des mêmes données, refusé l'AP.

La troisième évaluation s'est faite en février 2021, mais cette fois, on était dès la première ligne de traitement, puisque comme vous le voyez, l'AMM a été un peu modifiée et élargie puisqu'on est maintenant chez les patients non précédemment traités par un inhibiteur de RET. Là, vous aviez octroyé en première ligne un SMR insuffisant sur la base toujours de la même étude non comparative LIBRETTO-001, mais cette fois-ci dans la cohorte des patients naïfs, et vous aviez maintenu vos conclusions précédentes pour les patients en deuxième ligne et plus.

Ils reviennent aujourd'hui avec une nouvelle fois des données actualisées de l'étude LIBRETTO-001 puis une nouvelle étude comparative de phase 3, l'étude LIBRETTO-431.

Pour ce qui est de l'étude LIBRETTO-001, pour rappel, c'est une étude de phase 1-2 multicentrique chez des patients avec différents types de tumeurs solides avancées dont des patients avec un cancer bronchique non à petites cellules et qui s'est déroulée en deux étapes, une première phase d'escalade de dose et une deuxième phase avec un essai de type basket sur six cohortes d'extension. Là, on dispose de données actualisées à janvier 2023. Du coup, pour l'évaluation en première ligne de traitement, on est sur les données actualisées de la cohorte des patients naïfs, avec 69 patients. Pour ce qui est de l'évaluation en deuxième ligne, on est sur les données actualisées de la cohorte des patients prétraités.

Le critère de jugement est un critère de réponse qui était évalué sur les critères RECIST. On a observé environ 82 % de taux de réponse chez les patients en première ligne et environ 62 % de réponse chez les patients en deuxième ligne et plus. Pour ce qui est de la tolérance, elle était conforme à ce que vous aviez déjà évalué.

Pour ce qui est des nouvelles données, il s'agit d'une étude de phase 3 comparative randomisée avec un ratio 2 pour 1, en ouvert, qui a comparé le selpercatinib versus le carboplatine ou cisplatine associé au pemetrexed, plus ou moins de l'immunothérapie par pembrolizumab. On s'agit de 261 patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules avancé, avec du RET positif, et donc en première ligne de traitement. On est sur les résultats d'une analyse intermédiaire au 1^{er} mai 2023.

Le critère de jugement principal était cette fois-ci de la morbidimortalité, avec de la survie sans progression, qui a été analysée dans deux populations, une population avec les patients qui avaient reçu l'immunothérapie, la population ITT pembrolizumab, et une population en ITT totale. Les résultats étaient les mêmes dans les deux populations avec un bénéfice net et significatif en termes de survie sans progression en faveur du selpercatinib, avec une survie sans progression médiane de 24,8 mois versus 11,2 mois.

Le seul critère de jugement secondaire qui était hiérarchisé était la survie globale dans la population ITT totale et elle est sortie non significative avec un HR à 1,042. La qualité de vie était exploratoire. Sur le plan de la tolérance, on a une toxicité relativement importante, avec

70 % des patients qui ont présenté des EI de grade supérieur ou égal à 3 dans le groupe selpercatinib versus 58 % dans le groupe standard.

Il y a 7 patients qui sont décédés suite à un EI, principalement d'origine cardiaque, versus 0 dans le groupe standard. Pour ce qui est des EI d'intérêt, on avait une toxicité hépatique avec une augmentation des ALAT et ASAT pour respectivement 22 % et 12 % des patients et une toxicité cardiaque avec un allongement de l'intervalle QT chez 9 % des patients.

Il est à noter également que dans le RCP, ils soulignent un autre EI d'intérêt qui n'a pas été observé dans l'étude, qui était les événements hémorragiques de grade 3, pour lesquels 4 patients ont eu une issue fatale.

Au total, pour la première ligne de traitement, on dispose des nouvelles données d'un niveau de preuve élevé, avec une phase 3 comparative pour laquelle il y avait un bénéfice net en survie sans progression, mais pas d'effet sur la survie globale. Il y avait certains biais sur lesquels le Professeur Chevret reviendra un peu plus tard. On a une toxicité non négligeable, notamment en termes de cardiotoxicité. On vous proposait de voter l'ASMR versus chimiothérapie plus pembrolizumab et non pas plus ou moins pembrolizumab, dans la mesure où il y avait seulement 19 % de l'échantillon qui n'avait pas reçu pembrolizumab, donc il y a une incertitude dans le groupe chimiothérapie seule.

Pour ce qui est des patients en deuxième ligne et plus comme vous l'avez vu, nous n'avons pas de nouvelles données, on reste sur une étude de faible niveau de preuve avec un critère intermédiaire. Pour rappel, sur la base de ces données, vous aviez refusé l'AP en mars 2022 et octroyé un SMR faible et une ASMR V en juin 2021. Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise de Serge Kouzan et de Sylvie Chevret. Nous avons la contribution écrite de trois associations de patients, Patients en Réseau, « De l'Air ! » et ALK France Cancer Poumon.

M. le Pr COCHAT, Président. Je vous remercie. Nous pouvons commencer par les associations.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT. Bonjour à toutes et tous. J'ai fait une compilation des trois contributions. Les associations sont Patients en réseau, « De l'Air ! » et ALK France. Patients en réseau est non agréé, « De l'Air ! » a 39 adhérents et est non agréé et ALK France est une association agréée avec 270 adhérents.

Je voudrais dire que nous représentons ici les patients et que nous défendons la démocratie en santé. Nous faisons évoluer la qualité et la sécurité des soins des patients, c'est notre objectif et nous sommes trois usagers experts dans cette commission de la transparence.

Pour tout d'abord, sur Patients en réseau, les cancers bronchiques restent la première cause de mortalité par cancer en France. Évidemment, c'est un pronostic très précaire, surtout que c'est souvent métastasé et qu'il y a un impact psychologique avec l'annonce qui est catastrophique, « c'est une condamnation à mort », pour ALK France « c'est un tsunami ». Les patients qui sont RET+ sont, selon ALK, de jeunes patients. Il y a donc un impact socioprofessionnel important et parfois même de très jeunes enfants avec un objectif qui s'effondre. En plus, au niveau social, il y a une perte d'emploi et une mise en invalidité et donc un retentissement important sur les aidants et sur toute la famille et les enfants.

Après, sur ce traitement, les données qui nous sont fournies nous ont été expliquées, je ne vais pas les reprendre sur la survie sans progression. J'ai oublié de vous dire que c'est un cancer qui n'est pas impacté par le tabagisme et justement, l'amélioration que prévoit ce traitement amènerait une efficacité en attendant peut-être de trouver d'autres traitements avec une amélioration de la qualité de vie, d'après ce qu'ils disent, surtout que c'est une présentation orale et qui nécessiterait un accompagnement en éducation thérapeutique et surtout moins d'impact sur les hospitalisations pour recevoir les traitements.

Comme tout traitement, des effets indésirables sont à craindre. Les effets indésirables les plus courants observés étaient l'augmentation de la tension artérielle, la bouche sèche et les diarrhées et ils ont pu être gérés par ajustement de doses d'après ALK France. Pour « De l'Air ! », les attentes pour ce nouveau traitement, c'est d'avoir une efficacité majeure en termes de survie sans progression, et c'est également la voie orale, un traitement en ambulatoire avec un suivi par consultation. Ils demandent d'être accompagnés en éducation thérapeutique même à distance pour essayer d'avoir une adhésion des patients à ce nouveau traitement.

C'est un traitement qui constitue une avancée majeure avec moins d'effets secondaires pour « De l'Air ! ». Cependant, ALK France demande un accès aux tests moléculaires, qui n'est pas un accès sur tout le territoire et qui pose problème pour cette analyse moléculaire et pour pouvoir objectiver et donner ce traitement pour tous les patients qui présentent cette anomalie RET+. J'en ai terminé.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci, Catherine Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT. - Rebonjour. Je reviendrai après sur le passé réglementaire et d'évaluation parce que c'est un peu compliqué. Je voudrais commencer par vous donner quelques caractéristiques des cancers RET. Je voudrais dire aussi que là, on ne parle pas, comme le dossier précédent, de patients opérés. On parle de patients qui se présentent avec un diagnostic le plus souvent métastatique. Le cancer du poumon RET est un cancer de fréquence très faible.

Les patients sont effectivement plus jeunes. Je n'ai pas connaissance de patients pédiatriques. Ils sont non fumeurs pour la moitié des cas.

La mutation RET ne modifie pas le pronostic du cancer du poumon, qui bien sûr reste catastrophique. Il y a une certaine réponse à la chimiothérapie avec une médiane de survie aux alentours de 25 mois. En ce qui concerne l'immunothérapie, l'effet est faible. Le taux de réponse est de 6 %.

C'est non nul, et on reviendra dessus parce que le fait que l'on connaisse cette faible réponse est un peu concomitant à la mise en route de ces essais thérapeutiques. Au moment où il y a eu le début de ces essais thérapeutiques, on n'était pas sûr de savoir si l'immunothérapie était peu efficace ou pas du tout efficace.

Un point important, qui a d'ailleurs déjà été souligné par une des associations de patients, c'est que la mutation, au jour d'aujourd'hui, n'est pas recherchée en première intention, comme par exemple ALK, EGFR, KRAS. Aujourd'hui, la plupart du temps, on fait le diagnostic

en deuxième intention parce qu'il y a un échec, une récurrence, et qu'on se dit que le patient est un peu jeune, plutôt non fumeur. C'est un point important. La thérapeutique ciblée dont on discute est aujourd'hui la seule qui soit vraiment disponible, parce qu'il y avait un autre inhibiteur spécifique, le pralsetinib, mais on a l'impression qu'il est un peu dans les limbes sur le plan du développement pharmaceutique.

On va surtout parler aujourd'hui d'un essai comparatif. Avant de parler des données de l'essai, on est dans la problématique qu'on connaît maintenant depuis trois à cinq ans à la commission de transparence, à savoir les thérapeutiques ciblées pour lesquelles initialement, on nous donne des données sur quelques dizaines de patients en phase 1-2. On a simplement un taux de réponse, parfois une durée de réponse et on ne sait pas quoi en faire parce qu'il n'y a aucune comparaison. C'est ce qui explique un peu les évaluations qui ont été faites jusqu'à présent.

Là, on arrive avec l'étude comparative, c'était d'ailleurs la base de l'AMM conditionnelle, il y avait cette étude qui devait être réalisée. C'est donc une étude qui a été menée en ouvert, avec une randomisation 2 pour 1, avec des patients qui étaient inopérables avec une mutation prouvée et avec une exclusion des maladies cardiovasculaires significatives sur laquelle nous reviendrons tout à l'heure. La comparaison a été faite avec un doublet platine qui est le traitement standard et historique du traitement du cancer du poumon avec ou sans immunothérapie par pembrolizumab, sachant que dans le protocole, il était spécifié qu'il y aurait 80 % des patients avec ce schéma immunothérapeutique.

Le cross-over était permis à la progression clinique. En termes de critères primaires, il y avait la PFS dans les deux populations, avec ou sans immunothérapie. La survie globale était un critère secondaire hiérarchisé.

Comme c'était un traitement en ouvert, il y a eu un devenir asymétrique puisque, si vous regardez un peu ce qui est encadré en rouge dans le tableau, c'est la décision de se retirer du bras attribué ou du consentement. Vous voyez le bras où il n'y a que la chimiothérapie, il y a eu un déséquilibre pour les retraits de consentement, etc.

Je reviendrai un peu plus tard sur les décès. Il y a un petit déséquilibre de décès et il y a eu 41 % de cross-over. En ce qui concerne l'essai, c'était un essai de taille significative avec 260 patients, 81 % avec l'immunothérapie dans le bras contrôle, et la typologie des patients était ce qu'on attend dans les mutations RET, c'est-à-dire un âge un peu moins vieux ou plus jeune que les cancers du poumon habituels, une majorité de femmes, une majorité de non-fumeurs et 20 % de métastases cérébrales. Il y avait une légère prédominance de patients recrutés en Asie, mais cela n'a pas d'influence sur la discussion.

Voilà un peu les résultats. En ce qui concerne la PFS, on a un avantage certain, puisqu'il y a une différence de médiane. Vous voyez les courbes. On a aussi un avantage en ce qui concerne le taux de réponse, qui est de 83 %, ce qui est dans la partie supérieure du hit-parade des TKI. Il y a des réponses complètes majorées, 7,5 % versus 5 %.

Le taux de réponse au niveau des métastases cérébrales est également intéressant. La molécule passe bien la barrière hémato-méningée et la durée de la réponse est également accrue. En ce qui concerne les sous-groupes, il n'y a pas de déséquilibre constaté.

En ce qui concerne les PD-L, un tiers des patients ont un statut inconnu et on peut se demander s'il y a une moindre efficacité chez les PD-L1 négatifs en ce qui concerne ce TKI, mais ce sont des trouvailles qui peuvent être simplement des fluctuations de ligne de base quand on multiplie les analyses, comme d'habitude.

En ce qui concerne la survie, il n'y a pas de différence, mais le cross-over qui était dans le protocole de 41 % se révèle être de 75 % in fine, parce qu'il y a eu des cross-overs après la sortie de l'essai. En ce qui concerne la qualité de vie, l'industriel dit qu'il y a les symptômes qui sont améliorés, mais quand on décortique, il n'y avait qu'un tiers des patients qui avaient des symptômes et ils ont juste regardé à un point unique la toux, et il y avait une petite différence. En gros, sur la qualité de vie, il n'y a pas de mise en évidence de différence significative.

En ce qui concerne la tolérance, l'iatrogénie de ce traitement est plus élevée que dans le bras comparateur. Il y a une augmentation du nombre d'événements de grade 3 (56 % versus 42 %), une augmentation des réductions de dose. Les arrêts définitifs du traitement sont à 10 % versus 2 %.

Il y a une certaine iatrogénie. Il y a des décès liés au traitement dont 4 morts brutales. Il y avait déjà un critère d'exclusion dans l'essai qui était de ne pas inclure des patients ayant eu un infarctus du myocarde de moins de 6 mois, mais manifestement, cela ne suffit pas, donc il y a une iatrogénie cardiovasculaire qui doit être surveillée.

En ce qui concerne la tolérance, il y a d'autres données qui viennent du chaland de patients qui ont été traités en monobras. Il y a un certain nombre d'événements indésirables qu'on retrouve : les œdèmes, la diarrhée, l'hypertension artérielle, les transaminases. En ce qui concerne les événements les plus fréquents, on retrouve l'hypertension artérielle, les transaminases, l'allongement de QT.

Ici, c'est une diapositive de conclusion en ce qui concerne la première ligne. Là, les données sont de robustesse correcte. En ce qui concerne les données de l'actualisation de l'étude monobras, on a un peu de données supplémentaires, mais rien de très significatif. En ce qui concerne la première ligne, on a l'amélioration de la PFS, l'amélioration de la durée de la réponse. La survie globale n'est pas modifiée, mais d'une part, les données sont immatures, et surtout il y a un cross-over majeur. Dans le monde des TKI pulmonaires, le seul qui ait fait la démonstration d'une amélioration de la survie est l'osimertinib quand il s'est comparé à un autre inhibiteur de tyrosine kinase. En fait, ce fait n'est pas hors norme, malheureusement.

Sur la diapositive suivante, je vais vous montrer un peu comment je positionne ce médicament dans le monde des TKI.

Le médicament dont nous parlons, c'est l'encadré rouge. Il est juste à côté de l'osimertinib en termes de taux de réponse. Tout en bas à droite, vous avez les TKI qui ont un taux de réponse vers 30 % ou 40 %.

En gros, quand on compare à des médicaments qui sont les anti-ALK, aussi bien en ce qui concerne le taux de réponse, la durée de la réponse, la PFS que le taux de cross-over, on est dans des médicaments qui amènent les mêmes types de résultats.

Je voudrais juste dire qu'il y a plusieurs choses à considérer. La première, c'est la première ligne. En ce qui concerne la première ligne, on a une comparaison robuste avec les points faibles habituels. C'est-à-dire qu'il y a un cross-over majeur, donc on n'aura jamais de données de survie probantes.

On a ici par rapport aux autres TKI une vigilance à avoir sur la morbidimortalité cardiovasculaire, clairement. Ça, c'est quelque chose pour lequel ce médicament sort un peu des autres, en ce qui concerne la toxicité, mais très clairement, c'est un progrès par rapport aux traitements de référence.

Après, on pourra peut-être reparler de la valorisation.

En ce qui concerne la deuxième ligne, celle-ci se caractérise actuellement par le fait qu'on a attribué un SMR faible et une ASMR V. L'ASMR V était liée au fait qu'on n'avait pas de données robustes. D'ailleurs, il y a eu une évolution de la doctrine au sein de la commission de la transparence, pour laquelle l'ASMR V a maintenant une double signification. Soit c'est « ne fait pas mieux que » soit « les données ne sont pas suffisantes pour que nous puissions nous prononcer ». Là, on était dans ce cas de figure en ce qui concerne l'ASMR V.

On le reste, mais en ce qui concerne la demande d'accès précoce pour laquelle on n'avait pas donné l'accès précoce en deuxième ligne, personnellement, compte tenu des données qu'on amène en première ligne, premièrement, et deuxièmement compte tenu du fait que le testing génomique n'est pas réalisé en première ligne de manière systématique actuellement - et j'espère que cela va évoluer dans les mois qui viennent - on est souvent en position de deuxième ligne alors qu'en deuxième ligne, le taux de réponse reste quand même significativement favorable.

Je suis donc personnellement favorable à avoir un accès précoce, aussi bien en première ligne qu'en deuxième ligne.

J'ai terminé en ce qui concerne la présentation des résultats.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci, Serge. Sylvie ?

Mme le Pr CHEVREUIL, membre de la CT. - Je vais revenir sur l'essai LIBRETTO-001, puisque je voulais vous rappeler que c'était un essai de phase 1-2 de type basket qui avait la particularité assez inhabituelle d'avoir inclus 837 malades, donc 837 malades pour un essai de phase précoce non comparatif. De mémoire, il y avait six cohortes.

Aujourd'hui, on parle des cancers du poumon et bientôt on verra le cancer médullaire de la thyroïde, mais pour les cancers du poumon, il y a la particularité supplémentaire que cette cohorte n'a pas été prédéfinie dans le protocole, puisque la cohorte 1 ou 2, selon que les patients soient naïfs ou non, c'était des tumeurs solides et pas simplement du poumon. Il y avait de la thyroïde, du pancréas, du colon, du rectum, et j'en passe.

Pour moi, le niveau de preuve apporté par l'essai LIBRETTO-001 sur les cancers du poumon traités me semble difficilement élevé. Il y a quand même une sélection post hoc au vu des résultats - j'appelle cela « data drivée » - avec un biais de reporting évident. Indépendamment des biais des essais comparatifs, il y a le fait que le critère de jugement soit aussi subjectif,

etc., le fait d'avoir piqué la pathologie sur laquelle le traitement marche alors qu'il me semblait que les essais basket avaient inclus des malades qui avaient tous une anomalie RET du fait du mécanisme d'action du médicament, et on a l'impression que cela ne suffit pas à faire en sorte que le traitement marche, puisqu'il faut choisir aussi la localisation. Je trouve cela intéressant par rapport aux démarches actuelles qui considèrent qu'il suffit d'avoir un mécanisme et qu'on peut se passer de données cliniques. J'ai fermé ma petite parenthèse et ma critique sur LIBRETTO-001.

J'en viens aux naïfs. Ce que j'ai à dire sur cet essai, et je ne sais pas si ceux qui ont lu rapidement ce dossier ont bien compris, c'est qu'il y avait une strate de randomisation où l'on demandait à l'investigateur s'il pensait mettre ou non du pembrolizumab si son patient tombait dans le bras contrôle, ce qui fait que l'analyse qui nous est présentée concerne deux populations. C'est ce que j'ai résumé ici sur cette diapositive. Il y a la strate des malades avec pembrolizumab qui ont effectivement eu du pembrolizumab dans le groupe contrôle ou qui auraient dû en avoir, mais qui n'en ont pas eu parce qu'ils sont tombés dans le bras RETSEVMO, et le contraire.

Vous voyez que la majorité des cliniciens avait décidé de donner du pembrolizumab, puisque sur les 261 inclus, 212 ont fait partie de cette strate. C'était une randomisation déséquilibrée et la conséquence majeure que cela a pour moi, c'est qu'on ne peut pas dissocier l'effet du comparateur avec ou sans pembrolizumab puisque dans le total, ceux qui n'ont pas eu de pembrolizumab dans le bras contrôle — ils ne sont que 19 — sont noyés par rapport aux autres. Pour moi, cela va poser un problème sur ce que l'on définit comme comparateur.

La deuxième chose, c'est que le laboratoire n'est pas très clair sur sa population cible, puisqu'il va choisir pour le critère de jugement principal, qui est la survie sans progression, de travailler uniquement sur la strate des malades qui ont été choisis comme des investigateurs qui pensaient utiliser du pembrolizumab dans le groupe contrôle, donc sur les 212 patients, alors que sur le critère secondaire clé, qui est la survie globale, tout d'un coup, on change notre fusil d'épaule, et sur la survie, c'est sur le total qu'on va raisonner. Je trouve que la population cible vis-à-vis du bras comparateur n'est pas très claire.

La deuxième diapositive que je voulais donner, ce sont les résultats qu'on observe sur les deux critères. Sur la PFS, là encore, le bénéfice est essentiellement porté par la diminution des progressions, puisque cela représente 92 % des événements sur la population ITT pembrolizumab et 90 % sur la population totale. Je vous rappelle que c'est quand même un essai en ouvert.

Les résultats sur la survie sont dits descriptifs, c'est intéressant à noter. Je vous le rappelle, sur la population totale qui est devenue la population principale sur ce critère, non seulement il n'y a pas d'effet, mais d'abord, je pense que ce n'est pas un cross-over. J'aime bien utiliser un mot plus correct qui est le switch, parce que le cross-over impliquerait que les malades qui progressent changent de bras dans les deux sens. Or, ce cross-over ne concerne que le bras contrôle qui reçoit le traitement expérimental, donc pour moi c'est un switch et pas un cross-over.

La deuxième chose concerne le fait de dire que les données de survie ne sont pas matures et probantes. Je ne sais pas trop ce que cela signifie dans la mesure où quand on regarde les

courbes, elles sont extrêmement proches. D'ailleurs, sur la population totale, le rapport de risque est à 1,04. D'ailleurs, le laboratoire, dans son rapport, met en avant de manière très biaisée, je trouve, les résultats sur la population de la strate pembrolizumab, où le HR bascule dans l'impression d'un bénéfice, puisqu'il est de 0,87.

Vous comprendrez que j'insisterai sur trois sources de biais qui me semblent importantes dans cet essai. Nous en parlerons une autre fois, mais il ne suffit pas de randomiser pour ne pas introduire d'erreur systématique dans les résultats. Il y a d'abord un biais d'information qui est lié au fait que c'est un essai en ouvert et qu'il y a eu un impact sur la décision d'imager et de changement de traitement, comme l'a d'ailleurs montré Serge sur les déséquilibres et même sur les retraits de consentement. Il y a un biais d'estimation parce que, là encore, il y a eu des censures informatives qui ont été introduites dans l'analyse de la PFS même si je dois avouer que l'analyse de sensibilité qui a supprimé ces censures informatives a confirmé ses résultats, donc on est plutôt rassuré sur ce plan.

Enfin, comme je vous l'ai déjà dit, je pense qu'il y a un biais de reporting avec un échange de l'ordre des populations, notamment sur les résultats qui sont présentés en survie, qui me semble un peu désagréable à la lecture. Je pense que le chef de projet et Serge ont suffisamment insisté sur les problèmes de tolérance, ce qui m'interpelle un peu sur le bénéfice pour le patient du fait de ce retard à la progression, mais c'est ce que je voulais vérifier avec vous – il me semble que le traitement se poursuit à vie. Le fait de progresser moins vite, mais de décéder de la même façon, je voulais demander si cela voulait dire que les malades supportent les effets secondaires dans les deux groupes indépendamment de la progression, s'ils continuent à être traités. C'était ma question pour finir.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci. Peut-être que Serge veut répondre à cette question avant que je passe la main aux autres.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT. - Oui, c'est le problème de tous les TKI qui ont été approuvés depuis le TARCEVA. Il y a toujours eu à un certain moment lors de la progression le passage du bras contrôle au bras TKI. Ici, c'est le cas. Je pense que c'est l'une des explications majeures du fait qu'on n'a pas de différentiel de survie et qu'on n'en montrera pas, d'autant plus que les trois quarts des patients, finalement, se retrouvent avec du selpercatinib.

Les patients acceptent-ils les événements indésirables ? La réponse est oui. Je mets de côté le fait qu'il y ait eu 9 morts dont 4 brutales. Je pense que dans les années à venir, il y aura une vigilance qui va être d'emblée présente et qu'on trouvera peut-être des facteurs de risque sur l'électrocardiogramme, les antécédents ou je ne sais quoi pour contre-indiquer ce traitement aux patients susceptibles d'avoir cet effet délétère cardiovasculaire.

Sinon, les tolérances sont du même ordre de qualité et de quantité que tous les autres TKI.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Ce n'est pas ma question. Pour moi, l'intérêt d'avoir un délai de progression modifié quand on a une survie identique, c'est le fait que le patient a un intervalle libre sans maladie ni traitement qui est augmenté. Cela m'interpelle ici parce que j'ai l'impression que le malade reçoit toujours un traitement. Est-ce qu'il y a un intervalle libre pour le patient sans maladie ou sans traitement, ou est-ce juste un intervalle libre sans maladie, ce qui n'est pas négligeable ?

La deuxième chose sur laquelle je voulais revenir, parce que je ne voudrais pas oublier de le dire, c'est ce que tu as dit sur le fait que les malades ont switché et que du coup la survie n'est pas interprétable et probante. Je ne suis pas non plus d'accord là-dessus. Pourquoi ? Parce qu'il me semble qu'on est en train de juger une décision thérapeutique qui est prise au moment du diagnostic pour ces malades, en première ou en deuxième ligne, peu importe, et qu'on est en train de juger d'une stratégie thérapeutique qui commence à ce moment-là en donnant ou pas ce médicament.

Le fait qu'après, les malades reçoivent d'autres traitements, tant mieux pour eux si on les rattrape. On n'est pas là en train de juger uniquement du bénéfice dans une population théorique où il n'y aurait pas d'autre traitement, et c'est ce que vous cherchez à faire quand vous dites « on a eu des switches et c'est très ennuyeux ». Cela reviendrait à dire que je cherche le bénéfice du traitement dans une population où il n'y aurait pas possibilité de switch, ce qui n'existe pas. Cela me semble limité, comme intérêt de répondre à cette question, même si l'industriel le met en avant.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Ce n'est pas du tout ce que j'ai dit puisque de tous les TKI depuis 15 ans, on est passé d'une situation où il y avait un doublet platine en intraveineux avec tous les problèmes d'accès veineux, etc., à un traitement par la bouche qui génère une certaine iatrogénie qui est différentielle selon les TKI, mais pour lequel les patients ont en général une qualité de vie ambulatoire qui est sans commune mesure avec celle qu'on connaissait auparavant, en sachant que malheureusement, les TKI — et aucun ne fait exception — ne sont que des traitements suspensifs. On est en plus dans un monde tumoral où il y a une évolution un peu analogue à ce qu'il se passe en anti-infectieux et malheureusement, à un certain moment tous les patients vont être confrontés à une résistance aux TKI.

Sinon, ce TKI ne se différencie pas en ce qui concerne les ambitions thérapeutiques ou pas, de qualité de vie ou pas, des autres TKI qui existent dans le monde de la carcinologie pulmonaire depuis 15-20 ans.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe Lega ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup pour vos différentes interventions. Si j'ai bien compris il y a une fraction très importante de patients qui vont recevoir en plus du pembrolizumab. C'est bien cela ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui, dans le protocole, il y en avait 80 %.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Il s'agit donc d'un traitement injectable. J'ai vu que dans ton avis tu soutiens un intérêt de santé publique sur l'absence d'hospitalisation, en tout cas le fait que le traitement est per os. Peux-tu confirmer le fait que les patients vont continuer à être hospitalisés pour recevoir du pembrolizumab ? On a une iatrogénie qui ne va pas dans le bon sens, la qualité de vie n'est pas modifiée. Peux-tu alors discuter de l'intérêt de santé publique pour notre vote ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Pour moi, c'est un point qui n'est pas majeur. J'avoue que je n'ai pas refait les antécédents. A-t-on donné pour d'autres TKI per os un ISP par rapport

au traitement intraveineux ? Moi, c'était juste le passage d'intraveineux à per os, ce qui fait une moindre utilisation des ressources hospitalières, mais je n'en fais pas un point majeur.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Julien Peron ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Premièrement, je suis personnellement vraiment convaincu par le fait que ce médicament amène un bénéfice d'ampleur importante individuelle aux patients. J'avais tendance à être convaincu sur les données de l'essai LIBRETTO-001 et les données de l'essai comparatif confirment les choses. Notamment, cette conviction vient de l'historique des différents inhibiteurs de tyrosine kinase dans les autres types d'anomalies génétiques dans le cancer du poumon avec un parallèle que je fais également, un peu comme Serge l'a déjà présenté.

Il y a néanmoins deux problèmes. Le premier est celui de l'absence de démonstration en survie globale en partie expliquée par le cross-over qui, si j'ai bien compris, était organisé.

J'aurais aimé questionner Serge. Sait-on comment ils ont justifié l'organisation du cross-over ? Dans l'essai des traitements libres après, si jamais il y a des patients de certains autres pays qui arrivent à avoir accès à un anti-RET après la première ligne, tant mieux pour eux, mais j'ai du mal à comprendre la justification d'organiser ce cross-over.

Ma deuxième critique concerne la charge toxique qui m'étonne un peu. Je suis assez impressionné par le tableau d'événements indésirables qui, de plus, ne me semble pas cohérent avec ce qui a été observé dans le cancer de la thyroïde où, au contraire, on avait l'impression que c'était plutôt un inhibiteur de tyrosine kinase mieux supporté que le vandétanib ou le cabozantinib, donc qui allait plutôt dans la classe des ITK les plus supportables en termes de charge toxique en cours de traitement. J'aurais aimé avoir le commentaire de clinicien de Serge. À l'usage, comment cet inhibiteur de tyrosine kinase est-il supporté par les patients qui le reçoivent en termes de charge toxique sous traitement ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Pour répondre à la première question, qui est de savoir comment l'industriel a organisé le switch, ou le cross-over, je me mets à la place de l'industriel. Premièrement, aux États-Unis, la PFS, cela suffit. Il ne va pas poursuivre son traitement au-delà de l'obtention de l'AMM.

Deuxièmement, cela permet d'avoir un recrutement meilleur puisque dans un traitement en ouvert où l'on présente la molécule comme la dernière merveille du monde, les patients n'accepteraient pas d'entrer dans un protocole randomisé où ils vont tirer le mauvais bras. D'ailleurs, il y a déjà eu des retraits de consentement déséquilibrés. C'était pour répondre à ta première question et ce ne sont que des supputations de ma part.

En ce qui concerne mon expérience clinique, il faut savoir que je n'en ai pas personnellement pour la bonne raison que comme je le disais d'entrée de jeu, la mutation RET est très rare, d'abord, et on ne la fait pas de manière systématique. Dans mon expérience, je n'ai pas vu de mutation RET, donc je n'ai pas personnellement d'expérience à te rapporter.

Je ne me rappelle plus si tu avais une troisième question.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Non, je n'en avais que deux. Si jamais il y a des gens qui y ont eu accès dans le cadre de l'essai clinique, etc., as-tu des commentaires de collègues, en termes de tolérance, de facilité d'administration ? On sait quand même que dans le monde des inhibiteurs de tyrosine kinase, il y a ceux avec lesquels on y arrive assez bien avec une acceptabilité correcte pour les patients, et d'autres, notamment les plus vieux, où c'était compliqué de le maintenir.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Non, celui-là est relativement bien toléré. Par exemple il n'y a pas de problèmes digestifs, épidermiques, etc., qu'on avait avec les premières générations d'inhibiteur d'EGFR. Je pense que globalement, il n'a pas une tolérance catastrophique, si je puis dire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Catherine Simonin ?

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je voudrais juste relire un passage de la contribution de l'association ALK qui est agréé en santé. Ils disent que ce médicament apporte une amélioration essentielle tant en termes d'efficacité que de qualité de vie, permettant aux jeunes actifs touchés par cette maladie un retour à la vie active à temps partiel voire à temps plein.

Ils ont donc conscience que c'est un traitement au long cours qui leur permettra peut-être de transformer cette maladie en maladie chronique avec un nouveau traitement. Ils sont très conscients que c'est un traitement au long cours. Ça rapport à Sylvie Chevrete. Il y a d'autres traitements ciblés qui sont pris pendant des années et des années et qui chronicisent certains cancers.

Ensuite, je voudrais dire qu'en fait, pour accompagner d'autres patients en tant que patiente ressource, ce qui remonte dans nos associations, c'est le fait de dire que le seuil de tolérance est flexible. Des patients qui sont avec des cancers graves métastasés sont près à supporter beaucoup d'effets secondaires et mettent en place des systèmes et des recours au personnel pour essayer de les supporter et c'est en principe l'équipe médicale qui arrête les traitements quand, évidemment, cela met en péril leur vie. Le seuil d'acceptabilité des effets secondaires, surtout s'ils sont jeunes, peut être totalement flexible au cours de la vie de la maladie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci pour cette précision. Hugues Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je fais juste un commentaire. Si on analyse le fait qu'il n'y a pas de différence de survie globale par le fait qu'il y ait eu un switch, c'est un élément de preuve indirect en faveur d'une efficacité à peu près similaire en première et en deuxième ligne du médicament.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je ne sais pas ce qu'il faut en penser. Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je ne comprends pas. Il me semble difficile de me dire que ce que l'on observe en première ligne, on va l'observer en deuxième ligne. Les malades ne sont pas pareils, la maladie est plus avancée. Je ne pense pas qu'on puisse extrapoler des résultats d'une ligne à l'autre.

M. le Pr COCHAT, Président.- On ne peut rien tirer d'un switch.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je voulais souligner que cela revenait à une étude de stratégie, c'est-à-dire en première intention versus en deuxième intention. Finalement, cette étude montre qu'il n'y a pas de différence de survie, que l'on fasse le traitement en première ou en deuxième intention, donc on peut dire que les deux stratégies sont équivalentes.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je serais d'accord avec ce que dit Hugues dans la mesure où les TKI sont des médicaments qui n'entraînent — et d'ailleurs dans cet essai c'est 7 % — que 7 % de rémission complète. Le TKI est un freinateur et permet, pendant un certain temps, un accommodement entre le pool tumoral et l'organisme. Le fait de le recevoir en première ou en deuxième ligne peut être un peu équivalent, de ce fait là, parce qu'on arrive à une certaine tolérance. Toutes proportions gardées, c'est un peu ce que l'on retrouve avec l'immunothérapie parce que quand on regarde les PFS dans les immunothérapies, elles sont catastrophiques. Au bout de quatre mois, tous les patients sont en progression, mais pendant un an, deux ans, trois ans, il y a un genre de *modus vivendi* qui s'opère au niveau de l'organisme.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- La seule chose que je voulais ajouter, c'est que dans l'essai, on compare deux stratégies, et que la survie globale est la même, qu'on le donne tout de suite ou simplement au moment de la progression. La seule chose qu'on ne maîtrise pas, c'est que les malades ont été inclus dans un essai, ils ont été suivis, etc. C'est l'effet d'observation, le fait d'avoir été pris en charge dès le début, mais je suis d'accord avec toi dans la mesure où la stratégie sur la survie globale ne montre pas de différence. Effectivement, quand on le donne en deuxième ligne, il n'y a pas de différence en survie par rapport à ceux qui l'ont eu en première ligne. Tu as raison.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous posons une dernière question de Catherine. Jean-Christophe, je suis désolé, il va falloir que nous arrêtons après.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- J'ai justement un problème en première ligne puisque le test moléculaire n'est pas réalisé en première intention. Comment va-t-on pouvoir donner un médicament en première ligne alors qu'on ne le teste pas et qu'on met un traitement standard au départ au diagnostic ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- La réponse est extrêmement simple. Quand le médicament sera disponible de manière routinière en première ligne, il va y avoir une extension de la technique NGS qui permet d'avoir un panel large de mutations, alors que pour le moment, par exemple, il y a un certain nombre de centres où on ne fait que des recherches ponctuelles. C'est-à-dire qu'on recherche s'il y a une mutation ALK, on recherche s'il y a une mutation EGFR, mais on ne fait pas un screening global. Il va être mis en place dès qu'il y aura toute molécule disponible, je pense.

Un chef de projet, pour la HAS.- Effectivement, cela a été transmis aux actes et en général, ils s'alignent sur l'avis CT.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui. J'allais suggérer que dans notre avis, on mette qu'on doit encourager la recherche de la mutation RET.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y a déjà un avis favorable qui a été rendu sur cette mutation RET quand vous aviez donné le SMR faible et l'ASMR V en deuxième ligne.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Alors il faudra veiller à ce qu'elle soit accessible sur tout le territoire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui. Je vous propose que nous votions en nous positionnant différemment sur la première ligne et la deuxième ligne. Je ne sais pas si tu avais préparé une diapositive de vote. Pour la première ligne, le Bureau était assez favorable d'une part à l'accord pour l'accès précoce, et en ce qui concerne le droit commun, un SMR important et une ASMR IV. Pour l'ISP, c'est à voir, mais a priori, je ne suis pas très favorable à l'ISP, mais il faudra qu'on le vote.

En deuxième ligne, on était plutôt favorable à maintenir les conclusions précédentes, c'est-à-dire un SMR faible et une ASMR V et un refus d'AP. J'ai bien entendu la façon dont Serge positionnait cette pseudo-deuxième ligne, mais si on doit faire un vote en fonction des lignes, c'est ce qu'on proposerait. On est obligé malgré tout de maintenir cette notion de ligne, même si elle est un peu artificielle.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Pour que ce soit un peu plus simple, mais je ne sais pas si cela va l'être, comme il y a potentiellement 4 votes, est-ce qu'on ne commencerait pas par le droit commun, avec le vote en première ligne droit commun et deuxième ligne droit commun, l'ISP, et ensuite l'AP ? Il y a les quatre critères, en plus, donc je pense que cela peut faire beaucoup d'un coup.

M. le Pr COCHAT, Président.- Quand c'est un AP post-AMM, on vote toujours le droit commun d'accord, donc je suis d'accord pour cet ordre. Tu voudrais donc faire deux votes de droit commun et deux votes d'accès précoce ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Oui.

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela me va.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Pour la deuxième ligne de droit commun, est-ce que l'industriel demande des modifications ? Personnellement, je pense qu'il n'y a aucune raison que le vote de SMR faible et ASMR V que nous avons mis change.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Oui, il demande des modifications. En première ligne, le laboratoire demande un SMR important et une ASMR III et en deuxième ligne, si je ne me trompe pas, il demande un SMR important et une ASMR IV. La différence qu'il fait entre la première et la deuxième ligne est sur l'ASMR.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Sur la deuxième ligne, nous pouvons voter entre le maintien et le non-maintien.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est ce que je proposais.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Excusez-moi. Je n'ai pas compris, y a-t-il un accès précoce pour la deuxième ligne ou pas ? On revote ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Oui, c'est pour cette raison que nous proposons de le faire en deux temps, déjà le droit commun et ensuite l'accès précoce pour les deux lignes.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Mon point, c'est si on vote l'accès précoce en seconde ligne. Que va-t-il se passer ? Allons-nous avoir des données qui vont nous permettre de lever l'incertitude une fois que les patients vont commencer à être exposés ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Si vous voulez, on peut rediscuter de l'accès précoce, mais effectivement, il n'y aura pas de nouvelles données en deuxième ligne attendues. C'est simplement cette étude non comparative.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Quand l'accès précoce va tomber, que va-t-il se passer ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Il est déjà disponible en deuxième ligne. On l'a déjà valorisé avec un SMR faible et une ASMR V.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- D'accord, donc cela va rentrer et après, ça roule ? Je ne me rends pas compte du réglementaire derrière, mais on ne va pas se retrouver avec 400 patients et des difficultés d'accès sur le territoire ?

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Peut-être que cela va se passer, oui.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Non, l'accès sera équitable sur le territoire, puisque c'est un droit commun.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Avec un SMR faible et une ASMR V, ce n'est pas accessible.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Ce sont des gélules.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est par voie orale.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Ok, mais cela ne le sera peut-être pas longtemps.

M. le Pr COCHAT, Président.- On n'a pas d'élément pour le dire. Je pense que dans la mesure où vous avez un SMR faible et une ASMR V et où c'est accessible en dehors de la liste en sus, cela ne devrait pas poser de problème.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Il n'y a pas de liste en sus, dans ce cas.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est ce que je viens de dire.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Le SMR faible, c'est 15 % de prise en charge. Je voudrais avoir la pharmacienne. Ce sont les vignettes orange. C'est cela ? Parce qu'elles vont être sorties.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Oui, mais ils sont à 100 % parce que je présume qu'ils sont pris en ALD.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Aujourd'hui, oui. Si on sort du remboursement les vignettes orange, demain, il n'y a plus l'accès.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais pour l'instant ce n'est pas à l'ordre du jour. Si c'était le cas, nous reverrions tous les dossiers à 15 %.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- S'il est pris en première ligne, le SMR sera peut-être un peu différent donc le médicament sera accessible.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Pierre, il faudra prendre l'engagement de réévaluer tous les SMR faibles.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais ce n'est pas sûr du tout pour l'instant. C'est dans l'air et si c'était le cas, évidemment que nous serions obligés de revoir tous les SMR faibles. Je propose que nous passions au vote sur le droit commun.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Est-ce que cela vous va si nous votons SMR et ASMR pour la première ligne et qu'on vous propose d'emblée pour la seconde ligne le maintien ou non ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Il y a aussi l'ISP pour la première ligne.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 21 voix pour une absence d'ISP et 1 voix pour un ISP. Concernant le SMR, il y a 21 voix pour un SMR important et 1 voix pour un SMR modéré. Concernant le niveau d'ASMR, nous avons 22 voix pour une ASMR IV. Concernant le maintien, nous avons 19 voix pour le maintien et 3 voix contre le maintien.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. C'est donc un SMR important, une ASMR IV, et un maintien pour la deuxième ligne.

Pour l'accès précoce, nous allons voter globalement en première et deuxième ligne, puis nous reviendrons sur les quatre critères si besoin.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Pour la deuxième ligne de l'AP, ce sera peut-être plus simple de voter entre maintien et non-maintien.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Il faut se positionner à la fois sur la première ligne et sur la seconde, donc on vote plutôt « oui » ou « non » à l'AP, et on commence par la première ligne si cela vous va.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je n'ai pas compris.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Ils demandent l'AP pour la première ligne et pour la deuxième ligne.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Pour la deuxième ligne, nous avons déjà voté.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Oui, mais c'était un refus.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Justement, ce serait « maintien » ou « non -maintien ».

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Oui, ou « oui » ou « non », comme vous voulez.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je pense qu'on peut voter entre maintien et non-maintien de la position sur la deuxième ligne, cela ne me choque pas. Cela te choque, Alexandre ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Non.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Si c'est un maintien, nous n'avons pas besoin de revoter les quatre questions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Exactement, je suis d'accord. Nous votons « oui » ou « non » pour la première ligne et « maintien » ou « non-maintien » pour la deuxième ligne.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- La seule subtilité, c'est que si vous votez le maintien, vous endossez la répartition des critères de la dernière fois, donc il peut-être revoter « oui » ou « non », et si c'est non, revoter les quatre critères.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons faire comme cela. C'est plus réglementaire.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 20 voix favorables et 1 voix défavorable pour la première ligne. Pour la deuxième ligne, il y a 15 voix défavorables et 6 voix favorables.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous votons donc les quatre items de la deuxième ligne, qui seront probablement effectivement différents de notre premier vote parce que je ne pense pas que tout le monde retrouve les mêmes arguments, mais c'est préférable ainsi.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Pour le premier critère, il y a 21 voix favorables. Pour le deuxième critère, il y a 11 voix défavorables et 10 voix favorables. Pour le troisième critère, il y a 15 voix défavorables et 6 voix favorables. Pour le quatrième critère, il y a 16 voix défavorables et 5 voix favorables. C'est un refus d'accès précoce.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est donc oui pour la première ligne et non pour la deuxième ligne.