



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 avril 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. RETSEVMO - Examen — Extension d'indication/RETSEVMO — Examen — Post-AMM — Première demande

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à RETSEVMO. Nous faisons entrer l'expert, Monsieur Castinetti.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Dans le cadre de l'examen de cette spécialité et à titre exceptionnel, compte tenu de sa compétence particulière, la commission a souhaité auditionner le Professeur Castinetti.

(M. le Pr Frédéric Castinetti rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous sommes désolés pour le retard que vous vous avons imposé, mais nous avons eu un problème technique en début de séance. Nous allons donc voir le dossier de RETSEVMO dans le cadre d'une extension d'indication qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous vous passerons la parole, puis nous passerons la parole à deux de nos experts internes, le Professeur Julien Peron et le Professeur Sylvie Chevret. Avant de vous écouter, juste après la présentation du chef de projet, nous écouterons la contribution de l'association Vivre sans thyroïde.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez maintenant examiner le produit RETSEVMO, selpercatinib, dans le cadre d'une demande de remboursement de droit commun et en accès précoce post-AMM dans le cancer médullaire de la thyroïde. Pour vous donner le contexte de ce produit, dans le cancer médullaire de la thyroïde, RETSEVMO a d'abord obtenu une AMM conditionnelle dans ce cancer avec une mutation de gène RET chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans en deuxième ligne et plus après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib sur la base d'une étude de phase 1-2 non comparative LIBRETTO-001.

Dans cette indication de deuxième ligne et plus, la commission a octroyé un SMR faible, une ASMR V avec EPI et un accès précoce un an après. L'évaluation dans cette indication de deuxième ligne et plus est en cours dans le service et vous l'examinerez prochainement en renouvellement d'accès précoce et pour le droit commun.

En juin 2022, RETSEVMO a obtenu un élargissement de son indication dès la première ligne, donc la mention « après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib » a été retirée. Il reposait sur les données d'une nouvelle cohorte de l'étude LIBRETTO-001 non comparative avec une cohorte de patients naïfs.

Vous examinez aujourd'hui RETSEVMO en première ligne uniquement, dans le cadre de l'accès précoce post-AMM et du droit commun sur la base des données de l'étude non comparative LIBRETTO-001, mais aussi sur la base des résultats d'une nouvelle étude de phase 3, LIBRETTO-531, dont les résultats n'ont pas encore été examinés par l'EMA.

Pour cette étude de première ligne, le laboratoire revendique donc un accès précoce en estimant remplir les quatre critères d'octroi de cet AP et en droit commun, ils revendiquent

un SMR important, une ASMR III par rapport au vandétanib, qui est le seul traitement disponible en France, et un ISP.

Actuellement, deux traitements sont disponibles dans ce cancer rare de la thyroïde. Lorsqu'un traitement systémique est nécessaire, il y a CAPRELSA qui est du vandétanib, indiqué chez l'adulte et l'enfant. La CT lui a octroyé un SMR important, une ASMR IV par rapport à la stratégie thérapeutique et pas d'ISP. Il y a également le COMETRIQ, cabozantinib, avec une indication uniquement chez l'adulte, mais qui n'est pas commercialisé en France. La CT lui avait octroyé un SMR important, une ASMR IV par rapport à la stratégie thérapeutique, pas d'ISP. Pour ces deux études, il y avait une démonstration de la survie sans progression versus placebo et le développement était concomitant.

Il est à noter qu'il existe une autre spécialité avec du cabozantinib, qui est le CABOMETYX, mais qui n'est pas bioéquivalent à COMETRIQ et qui n'est donc normalement pas interchangeable, et qui est utilisé hors AMM en France.

Les données reposent donc d'abord sur l'étude LIBRETTO-001, qui est une étude non comparative multicohorte de type basket et dont les résultats sont issus d'un sous-groupe de patients, lui-même issu d'une cohorte de patients naïfs de traitements antérieurs. Dans ce sous-groupe de patients, un taux de réponse objective était observé d'environ 80 %. Chez les 324 patients avec un cancer médullaire de la thyroïde et une mutation RET, on observait des effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3 chez 56,9 % des patients, un effet indésirable grave chez 51,5 %, des effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement chez 9,3 %. Il y a eu un décès qui a été considéré comme lié au traitement qui était une pneumopathie inflammatoire avec insuffisance respiratoire aiguë.

On dispose également des données de l'étude comparative LIBRETTO-531 qui était versus le cabozantinib ou le vandétanib, au choix de l'investigateur. Il s'agit de l'analyse intermédiaire prévue au protocole de cette étude. 291 patients ont été randomisés avec un ratio de 2 : 1. Le critère principal de jugement de cette étude était la survie sans progression. Le hazard ratio a été de 0,280 avec une médiane de survie sans progression non atteinte pour le selpercatinib versus 11,2 mois.

Deux autres critères étaient hiérarchisés :

- la survie sans échec de traitement, qui prend en compte comme événements la progression, le décès et les arrêts de traitement liés à un effet indésirable jugé intolérable, et le hazard ratio pour ce critère était de 0,254 ;
- la tolérance comparative, qui était la proportion de temps passé par les patients sous un score de 3-4 sur l'échelle FACT-GP5 évaluée par le patient lui-même, et vous avez une proportion avec une différence de -16 % qui a été retrouvée sur ce critère.

La qualité de vie était exploratoire. Les effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3 étaient de 52,8 % dans le groupe selpercatinib versus 76,3 % dans le groupe contrôle. Les effets indésirables graves étaient de 21,8 % pour le RETSEVMO, 26,8 % dans le groupe contrôle. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement étaient de 4,7 % pour RETSEVMO et 26,8 % dans le groupe contrôle. Il y a eu 6 décès pour le groupe RETSEVMO et

4 pour le groupe contrôle avec deux décès pour chacun des groupes liés à une progression de la maladie et d'autres causes pour les autres décès. Les effets indésirables d'intérêt particulier rapportés étaient l'augmentation des ASAT et ALAT, l'hypersensibilité, l'augmentation de l'intervalle QT, l'hypertension artérielle et l'hypothyroïdie.

Vous avez ici la représentation de la courbe de Kaplan-Meier sur le critère de jugement principal à savoir la survie sans progression et les analyses en sous-groupe qui ont été effectuées sur ce critère principal. On peut noter que, globalement, les résultats sont cohérents et en faveur du RETSEVMO. On notera un hazard ratio plus élevé pour le vandétanib lorsque les patients sont traités sous vandétanib avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance qui est supérieure à 1. Il est à noter que ces analyses en sous-groupes sont exploratoires et qu'il n'y a pas eu de test d'interaction.

Pour résumer, on dispose des données de l'étude phase 1-2 LIBRETTO-001 en première ligne avec un critère de jugement qui est intermédiaire, le taux de réponse. Les données étaient issues d'une analyse exploratoire dans un sous-groupe de patients. On dispose également des données de l'étude de phase 3 LIBRETTO-531. On peut regretter le caractère ouvert de cette étude qui peut induire un biais d'évaluation, notamment pour la tolérance et la qualité de vie. C'est d'autant plus regrettable que les traitements étaient tous per os. Le traitement était au choix de l'investigateur. Néanmoins, il y a plus de patients qui ont été traités sous cabozantinib, avec 73 patients contre 25 sous vandétanib qui est le seul traitement disponible en France avec AMM.

Du fait d'un problème de disponibilité au cours de l'étude, il n'y a pas eu de conclusion formelle sur la survie globale puisque c'était un critère secondaire non hiérarchisé. Un switch était possible du groupe cabozantinib/vandétanib vers le groupe selpercatinib, ce qui a été le cas de 24 patients. On note également le caractère exploratoire de la qualité de vie dans une étude réalisée en ouvert, les données comparatives qui sont issues d'une analyse intermédiaire et donc avec un suivi à court terme d'environ 1 an et des données qui sont très limitées chez l'enfant puisqu'elles n'ont été obtenues que chez 3 enfants dans l'étude LIBRETTO-001 et LIBRETTO-531.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au Professeur Castinetti en expert externe et à Julien Peron et Sylvie Chauvet comme rapporteurs internes. Il y a une contribution de patients de l'association Vivre sans thyroïde.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Quand j'ai introduit le sujet, j'ai oublié de parler de l'AP. Nous allons devoir discuter de l'accès précoce. Nous allons d'abord écouter l'association Vivre sans thyroïde.

Mme BARKA, membre de la CT.- Bonjour à tous. Il s'agit de la contribution de l'association Vivre sans thyroïde, qui est une association non-agrée qui recense un peu plus d'une centaine d'adhérents avec environ 30 000 utilisateurs inscrits sur les forums de discussion et les réseaux sociaux.

Concernant le fardeau de la maladie, l'association indique que les plus grandes difficultés du vécu des patients avec un cancer médullaire métastatique et progressif, outre la peur de la mort, sont les douleurs et les symptômes provoqués par les métastases en fonction de leur

importance et localisation. Ils évoquent également les diarrhées fréquentes et invalidantes provoquées par le taux élevé de calcitonine produite par les tumeurs qui rendent la vie sociale quasi impossible.

Concernant les thérapeutiques actuelles, ils citent le vandétanib et le cabozantinib et indiquent que ces derniers semblent moins efficaces et assez toxiques, avec des effets indésirables parfois très handicapants tels que les problèmes de peau, le syndrome main-pied, l'allongement de l'intervalle QT, l'hypersensibilité à la lumière.

Concernant le médicament évalué, les principales améliorations attendues sont l'amélioration de l'espérance de vie des patients métastatiques atteints d'un CMT avec mutation RET, l'amélioration de la qualité de vie, et dans certains cas, de rendre opérables les patients non opérables en faisant régresser leur tumeur.

Les principales craintes en ce qui concerne les effets indésirables sont l'atteinte du foie et des reins. Or, ils indiquent qu'à ce jour, l'expérience semble plutôt rassurante. En conclusion, ils indiquent que le médicament étudié, RETSEVMO, répond aux besoins et attentes des patients parce qu'il agit assez rapidement, présente une bonne efficacité comparé aux thérapeutiques existantes et provoque moins d'effets indésirables. Je vous remercie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Fatiha. Pour ceux qui vont parler, je crois que Monsieur Castinetti a un impératif à 11 heures, si j'ai bien compris.

M. le Pr CASTINETTI.- Je peux dépasser de dix minutes, mais c'est une réunion avec la direction, il sera compliqué d'aller plus loin que cela.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. On compatit. Nous vous laissons la parole.

M. le Pr CASTINETTI.- Je suis chef de service d'endocrinologie à Marseille à l'assistance publique. Je ne suis pas oncologue. Je ne suis pas prescripteur de ce type de traitement. Par contre, il y a historiquement une cohorte assez importante de patients qui étaient suivis précédemment par le Professeur [inaudible 1:00:14] à Marseille que j'ai récupérés, et nous avons régulièrement des réunions de concertation pluridisciplinaires avec des oncologues donc je peux avoir à suivre ces patients sur le versant sécrétoire, mais encore une fois, ce n'est pas moi qui prescris ce type de traitement.

Deuxièmement, le diaporama que je vais utiliser est le diaporama de l'accès précoce. J'avais un problème d'ouverture du diaporama classique de droit commun, donc les diapositives suivent plutôt l'ordre de l'accès précoce.

En résumé, j'ai essayé de reprendre un peu les données de la littérature sur le nombre de cas que pouvaient représenter les patients pouvant bénéficier de ce type de traitement en France. Il y a quand même peu de données. Il y a des données qui ont été rapportées par le laboratoire, mais qui sont des données d'experts. Nous, nous avons fait une revue de la littérature il y a peu de temps, que j'avais jointe au dossier, et il y a surtout une étude danoise qui est une étude de cohorte avec des données semble-t-il exhaustives, mais finalement un faible nombre de patients, qui estime à 10 % environ le nombre de patients qui vont être métastatiques du fait de leur cancer médullaire thyroïdien.

Si on reprend tout cela, étant entendu que le cancer médullaire thyroïdien est une forme assez rare de cancer thyroïdien dans son ensemble et qu'il faut bien comprendre qu'on ne s'intéresse ici qu'aux cancers médullaires thyroïdiens avec une mutation de RET, ce qui n'est pas le cas du vandétanib et du cabozantinib, on arrive à un nombre assez faible de patients ciblés, pour moi de l'ordre de 140, et qui était un peu plus faible dans les données estimées par le laboratoire.

Ce cancer médullaire thyroïdien, pour rentrer un peu plus dans les détails, a une histoire naturelle assez particulière, avec des phases d'aggravation et des phases de stabilisation sur le plan du dosage biologique ou sur le plan lésionnel, qui font que certains patients vont présenter des formes rapidement évolutives pouvant conduire au décès et d'autres patients vont pouvoir rester stables dans le temps, avec une maladie qui va évoluer de façon très progressive. C'est pour cela qu'on en a parlé un peu tout à l'heure, mais le critère de survie nette semblait difficile à évaluer, en tout cas pour moi, sur une étude comme cela.

Je pense que le critère de survie sans progression était complètement adapté, c'est ce qu'on regarde habituellement. Comme l'a très bien dit la représentante de l'association Vivre sans thyroïde, les patients se plaignent généralement des effets induits par l'augmentation de calcitonine. Les taux de calcitonine sont en règle générale liés au volume des lésions métastatiques, donc c'est vrai que cela peut être des épisodes diarrhéiques 5 à 6 ou 6 fois par jour, des épisodes de flush qui peuvent arriver à n'importe quel moment, et tout ce qui va être lié aux douleurs liées aux métastases.

La maladie est grave, elle est rare et elle est invalidante parce qu'il y a un pronostic fatal au très long cours si non traité, mais elle est également invalidante à cause des signes liés à l'augmentation de calcitonine.

On l'a très bien dit, le cancer médullaire thyroïdien fait classiquement appel d'abord à une chirurgie thyroïdienne, surtout quand c'est très localement avancé. Après, on peut proposer des traitements de chaque métastase quand la maladie est peu évolutive, et c'est vrai qu'en règle générale, on réserve les inhibiteurs de tyrosine kinase — le vandétanib — en France aux patients qui ont des cancers médullaires thyroïdiens non opérables et/ou métastatiques diffus. J'insiste bien là-dessus, on n'est pas exactement sur la même population, ce qui explique aussi qu'il y ait des profils différents.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase, donc le vandétanib, cela va cibler plusieurs tyrosines et donc cela va avoir un effet sur les cancers médullaires thyroïdiens RET positifs qui nous intéresse aujourd'hui, mais aussi sur les RET négatifs, et cela va aussi avoir un profil de tolérance qui est un peu différent et des effets secondaires qui sont plus marqués du fait de ce ciblage qui n'est pas complètement spécifique sur RET. Le vandétanib avait fait l'objet d'un essai de phase 3 versus placebo, avec 333 patients.

Il y a quand même un point important à préciser ici. Dans cet essai de phase 3 sur le vandétanib, il n'y avait pas forcément d'obligation de progression, donc quand on compare les données de l'essai de phase 3 ZETA par rapport à l'essai de phase 3 EXAM, qui était celui avec le cabozantinib, on n'a pas les mêmes chiffres de survie sans progression pour la bonne raison que ce n'était pas les mêmes profils de patients. Dans EXAM on avait obligation d'avoir une progression dans les 14 mois précédents, ce qui n'était pas le cas dans l'étude ZETA.

C'est donc assez compliqué de comparer les données de ZETA versus EXAM versus LIBRETTO-531 puisqu'on n'est pas vraiment sur le même profil de patients, puisque dans LIBRETTO-531 il devait être progressif. Par contre, on a de bonnes données sur le versant de la tolérance et on peut essayer de les comparer avec la limite, comme nous l'avons dit tout à l'heure, que dans LIBRETTO-531, on n'est pas en aveugle sur le plan du patient. Par contre, on est en aveugle sur le plan de l'évaluation stricto sensu de la survie sans progression.

Le traitement par vandétanib est recommandé au même niveau de stratégie thérapeutique. Comme on l'a dit, il est accessible en pratique courante et pris en charge, et il y a des données d'efficacité utilisables et de tolérance satisfaisantes.

Je ne pouvais pas écrire qu'il n'y avait pas de traitement approprié. Il y a un traitement approprié qui est le vandétanib. C'est juste qu'en termes de comparaison d'efficacité et surtout de tolérance — parce que c'est principalement cela qu'en attendant les patients que nous avons ici — il y a une vraie différence de tolérance entre le vandétanib et le selpercatinib.

Pour ce qui est du caractère présumé innovant de la spécialité, oui, c'est innovant, parce que — et nous avons fait un éditorial sur cela —, c'est le premier traitement qui cible spécifiquement le gène à l'origine de la pathologie là où les autres inhibiteurs de tyrosine kinase vont cibler plusieurs tyrosines kinases de façon non spécifique. Pour l'étude LIBRETTO-531, la problématique principale c'est que c'était une étude internationale, ce qui explique qu'il y ait le choix vandétanib/cabozantinib qui ait été laissé pour l'investigateur en fonction des pratiques des uns et des autres, à une dose initiale que j'ai considérée comme recommandée, avec encore une fois la limite que je ne suis pas prescripteur de ce type de traitement.

On a déjà discuté du critère de jugement principal. La survie globale, à mon avis, était vraiment difficile à analyser. Il y a peu d'éléments à 12 mois. Habituellement, ce qu'on regarde surtout, c'est la survie sans progression. Si je rentre un tout petit peu dans les détails, puisqu'on vous a déjà présenté les données brutes, la principale différence entre les molécules, entre le selpercatinib et vandétanib/cabozantinib, c'est une différence sur le plan de la réponse complète ou la réponse partielle. Si on additionne réponse complète, réponse partielle et stabilisation, on n'a pas tant de différence que cela.

Par contre, il va y avoir beaucoup de patients qui vont pouvoir avoir une régression de leurs lésions avec certains patients qui vont avoir une disparition complète de leur maladie. On ne va pas entrer sur des histoires de cas, mais nous avons eu quelques exemples de réponses vraiment assez majeures sur les patients, avec une disparition de métastases très diffuses qu'on ne voit pas sous vandétanib. Sous vandétanib, on peut avoir une diminution, mais en général c'est une stabilisation de la maladie.

La limite quand même, vous l'avez vue sur les courbes actuarielles, c'est qu'on a une vraie diminution du nombre de patients après 12 mois. On va le voir sur les diapositives suivantes, mais en termes d'extrapolation sur les données à moyen et long terme, c'est quand même un peu compliqué. À 12 mois, cela marche très bien, mais il commence à y avoir des cas décrits de résistance dans la littérature et donc ce qu'il faudra voir surtout, c'est au long cours ce qu'il va se passer chez ces patients.

C'est quelque chose qu'on avait constaté chez les patients, la tolérance est meilleure avec le selpercatinib. Il y a toutefois, semble-t-il, plus d'augmentation des enzymes hépatiques avec ce traitement que dans le groupe contrôle. Pour tous les autres effets rapportés, c'est inférieur, mais avec un même profil. Les effets secondaires listés sont les mêmes, mais c'est juste qu'en règle générale, ils sont moins fréquents et encore une fois cela s'explique par les profils différents d'action sur les tyrosines kinases.

Les limites, je l'avais déjà dit tout à l'heure et cela avait été mentionné par le chef de projet, c'est qu'il n'y a que 60 % des patients qui sont traités plus de 12 mois, et puis sur le côté 12-18 ans, pour le coup, il n'y a pas de données. C'est vrai que c'est problématique, parce que dans ce type de cancers médullaires thyroïdiens qui peuvent être génétiquement déterminés, on peut avoir des patients qui dès l'âge de 10 ans vont être métastatiques, mais la limite, c'est que nous n'avons pas de données sur ces patients.

Là, j'ai répondu « oui » à tout. C'est une nouvelle modalité de prise en charge, c'est susceptible d'apporter un changement au patient, que ce soit sur le plan de l'efficacité ou sur le plan de la tolérance. Il y a des résultats cliniques qui pour moi étayaient la présomption d'un bénéfice pour le patient avec cette étude LIBRETTO-531 et certes la qualité de vie était exploratoire, la calcitonine n'était pas le critère principal, mais on voit des taux de calcitonine qui baissent, il semble y avoir une amélioration de la qualité de vie, ce qui est en accord avec ce que nous disent les patients, et puis il y a un besoin médical insuffisamment couvert parce que malgré tout, il y a un certain nombre de patients qui ne tolèrent pas le vandétanib, ou pour lesquels ce n'est pas efficace, avec des résistances également qui ont été décrites et des patients qui ne sont pas répondeurs.

Sur la diapositive suivante, c'est pour l'accès précoce. J'ai considéré, du fait de la gravité de cette maladie chez certains patients, que pour moi il fallait essayer d'y avoir accès rapidement. Le dernier point, c'était l'histoire des données complémentaires. Je suis un peu embêté sur le profil 12-18 ans. Il n'y a pas de raison d'imaginer qu'il y ait des effets secondaires spécifiques chez ces types de patients. Malgré tout, RET est ubiquitaire. Je l'ai mis dans mon rapport, les modèles animaux sont plutôt rassurants sur ce plan, en termes d'anomalies à une période où il y aurait encore du développement ou de la puberté, mais nous n'avons pas de données spécifiques. Bien évidemment, il faut des données sur la tolérance, ce qui semble être un peu le marqueur de ce traitement et qui est aussi le marqueur d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase au niveau hépatique, tensionnel, ECG, et des données de survie globale avec un suivi à plus long terme.

Je vous remercie. Je suis désolé encore une fois pour ce diaporama qui est plus axé sur l'accès précoce, mais je suis ouvert à toute question sur les deux dossiers.

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

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Après ces trois excellentes présentations, je ne vais pas revenir sur les données ou les caractéristiques de la maladie. Je vais me contenter de quelques commentaires. Je voudrais premièrement signifier qu'on est objectivement dans un cancer rare et que les données qui nous arrivent sont des données d'un niveau de qualité nettement supérieur à ce qui nous a parfois été soumis dans des maladies ou des cancers nettement plus fréquents, ce qui est à mettre au crédit du laboratoire et également probablement de la

communauté oncothyroïdienne qui est très structurée et qui a pu réaliser du coup cet essai randomisé. C'est quelque chose de très favorable.

Il y a des limites, notamment le fait que la survie globale ne soit pas dans les critères de jugement hiérarchisés, le fait que l'étude soit en ouvert alors qu'il n'y a aucune raison formelle d'imaginer qu'il était impossible de réaliser cette étude en aveugle.

Il y a aussi un élément méthodologique que je trouve particulièrement favorable et honnêtement original, c'est le fait qu'il ait été inclus dans la séquence hiérarchique d'analyse la tolérance comparative, c'est-à-dire qu'il y avait eu l'hypothèse que ce traitement serait mieux supporté que les traitements de référence vandétanib et cabozantinib, et il y a donc eu l'effort d'inclure la tolérance avec consommation de risque alpha dans la séquence hiérarchique d'analyse et le résultat est nettement positif en faveur du bras expérimental. C'est assez rare pour être noté. Je vois cela d'un très bon œil.

Ensuite, pour revenir sur le fait qu'il y ait une démonstration qui ne soit qu'en survie sans progression, j'ai deux commentaires. Premièrement, c'est l'ampleur d'effet qui a l'air d'être vraiment très importante par rapport aux deux vrais traitements de référence qui sont nettement plus toxiques, donc c'est bien.

Deuxièmement, il y a le fait que l'événement progression, que l'on considère toujours comme important en cancérologie, le soit probablement particulièrement dans cette maladie du fait que la progression peut être associée, vous l'avez compris, à des symptômes liés au syndrome tumoral, mais également à un syndrome sécrétoire. Du coup, le fait de retarder la progression en soi a certainement une valeur particulière dans cette maladie même si le Docteur Castinetti pourra en parler probablement mieux que moi.

Je vais ensuite passer la parole à Sylvie pour la partie méthodologique. Nous pourrions évidemment discuter ensuite, je serai disponible pour les questions.

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

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je vais aller vite sur la partie schéma de l'étude. Je voulais revenir notamment avec une question pour l'expert sur le choix du bras contrôle puisque c'était laissé au choix de l'investigateur, même si la randomisation était stratifiée sur ce choix avant la randomisation.

J'avais l'impression que le vandétanib me semblait conduire à un meilleur résultat et à avoir une médiane de survie attendue plus élevée que sous cabozantinib, donc comme les trois quarts des malades ont reçu, dans le bras contrôle, du cabozantinib, je me demandais s'il n'y avait pas eu un effet du bras comparateur.

La deuxième chose que je voulais dire, c'était que les résultats présentés sont ceux d'une analyse intermédiaire qui était prévue dans le protocole et qui a contrôlé le risque d'erreur, mais sur un critère de jugement principal qui a été modifié en cours d'étude. C'est l'amendement numéro 4 qui est intervenu après plus de 18 mois d'inclusion. Je voulais quand même revenir là-dessus puisque la justification n'était pas forcément très claire.

Sur les résultats, je voulais insister sur le fait qu'encore une fois, sur la PFS, les résultats sont uniquement portés par les progressions. Environ 90 % des événements ne sont pas des décès sans progression, mais ce sont des progressions donc, sur un essai en ouvert, même s'il y a une relecture centralisée des critères RECIST, sur des progressions radiologiques cela me pose un peu question.

Le premier critère secondaire hiérarchisé c'est le temps sans échec. Cela a contribué à augmenter la différence entre les courbes puisqu'on a rajouté des arrêts liés à la toxicité. Ce qui m'a étonnée c'est que même si ce sont des petits effectifs, j'ai quand même dénombré 6 arrêts avant progression mais sans changement de traitement qui étaient liés à une toxicité inacceptable et cela m'a étonnée de voir que ces malades n'avaient pas été traités. Je ne sais pas si vous avez des commentaires à faire à ce sujet-là.

Enfin, sur la tolérabilité, je suis d'accord avec Julien que c'est un critère intéressant. Ce qui m'a gênée, c'est qu'il y a quand même beaucoup de données manquantes. D'une part, seuls 80 % des malades ont été inclus dans cette analyse puisqu'on a oublié de rappeler que c'est une analyse intermédiaire qui est survenue alors que des malades avaient été inclus un mois avant, donc le suivi médian est de l'ordre de 1 an.

Là, sur les 80 % des malades qui avaient un suivi d'au moins 6 mois, j'ai recopié le tableau qui montre les données manquantes d'évaluation du score qui permettait de mesurer ce critère de jugement. Ils ont mis les pourcentages par rapport aux valeurs attendues, mais comme le recul est très faible, vous voyez qu'on a très vite un manque d'effectif. Même à l'inclusion, il y en a très peu qui avaient une mesure de ce critère. Je me suis demandé comment cela avait été géré dans l'analyse, c'est assez mal rapporté.

Enfin, sur la survie, comme on le voit c'est un essai avec un faible recul, donc il y a beaucoup de censures. Je me suis encore interrogée sur les censures précoces, j'ai l'impression qu'il y en a plus que sur les courbes de PFS. Je pense qu'il serait de bon ton d'exiger des laboratoires qu'ils incluent sous l'axe des Y, comme on le voit parfois, le nombre de censures pour que l'on puisse bien interpréter ces courbes. Elle est effectivement exploratoire à double titre, d'une part parce qu'elle n'est pas incluse dans la séquence hiérarchique, comme vient de le rappeler Julien, et qu'en plus il y a un recul très faible qui nécessite quand même une actualisation et un recul plus prolongé pour pouvoir porter une interprétation plus valide.

J'ai essayé de faire vite vu notre retard.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup à tous les quatre. Jean-Christophe Lega ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT. - Merci beaucoup pour vos expertises. J'avais deux questions. Comme vous l'avez expliqué oralement ou dans vos rapports, il y a des facteurs qui peuvent conduire à une surestimation de l'efficacité sur le critère de jugement principal avec, comme l'a dit Julien, une taille d'effet qui est assez impressionnante. Il y a l'ouvert et le fait que ce soit une analyse intermédiaire qui conduit à l'arrêt, ou en tout cas à la production des résultats. Je ne sais pas si c'est un arrêt.

C'est une question qui est clinique ou en partie clinique. Pensez-vous que la construction du critère de jugement principal sur l'ouvert pourrait, sur des biais d'information, impacter significativement sur cette taille d'effet importante ?

Deuxièmement, est-ce qu'on aura des données sur la survie globale qui vont être produites, avec des données plus matures ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Voulez-vous répondre ou voulez-vous que je le fasse Monsieur Castinetti ?

M. le Pr CASTINETTI.- Comme vous voulez. Je vous laisse volontiers la parole et je peux compléter au besoin.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Pour ce qui est du biais, le fait que le suivi soit incomplet est à mon avis une vraie surestimation parce que cela reste une thérapie ciblée. On peut imaginer l'apparition de résistances secondaires et en règle générale et c'est vrai pour quasiment toutes les thérapies ciblées, si on s'amuse à ne prendre que la première partie des courbes, c'est-à-dire avant le moment où les rechutes un peu plus tardives surviennent, on a systématiquement une surestimation du hazard ratio.

Cela n'empêche pas que l'effet soit à mon avis réel, mais il est très probable que l'estimation ponctuelle du hazard ratio soit moins favorable lorsque on aura des courbes actualisées. Ce n'est pas sûr, mais c'est probable. Il faudrait vraiment que les gens ne rechutent pas du tout pour que cela reste ainsi.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a aussi des censures précoces.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Oui, mais j'interprète le fait qu'il y ait des censures précoces en partie en lien avec le fait que justement, il y ait des patients qui étaient inclus très peu de temps avant la date de point.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On est d'accord, c'est administratif.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- La deuxième chose, qui est de savoir si le fait que ce soit en ouvert peut avoir influé, j'y crois moins, car il y a quand même une relecture indépendante qui d'ailleurs va amener à des censures qui vont être non pas administratives, mais des censures réelles, puisque parfois dans ces cas-là il y a une discordance entre l'évaluation du clinicien et l'investigateur qui, lui, considère que son malade progresse. La relecture indépendante dit qu'il n'y a pas de progression, le clinicien décide de changer de traitement parce qu'il veut donner une autre alternative à son patient. Du coup, cela conduit souvent à des censures qui sont difficiles à interpréter dans les études, mais je ne connais pas la proportion de censures liées à cette situation.

En tout cas, pour l'estimation qui nous est présentée aujourd'hui, le fait qu'il y ait une relecture indépendante fait qu'il n'y a pas de raison de suspecter qu'il y ait un biais majeur dans l'estimation de l'ampleur d'effet.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Concernant la complétude des données, allons-nous avoir des données supplémentaires dans 1 an sur la survie globale ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Il faut que nous les exigeons, évidemment.

M. le Pr CASTINETTI.- Pour compléter, je suis entièrement d'accord avec les points qui ont été soulevés. Je pense qu'une des limites du côté ouvert, c'est à mon avis premièrement que dans la communauté, nous sommes tous à peu près convaincus que le selpercatinib fonctionne mieux que le vandétanib ou le cabozantinib et un investigateur pourrait considérer un peu rapidement qu'il y a une progression et donc basculer vers le traitement, et cela pourrait être repris, mais trop tard, par la lecture centralisée.

Cela pose problème par rapport à la tolérance, véritablement, je pense, parce que dans la communauté, nous sommes tous convaincus que le selpercatinib est beaucoup mieux toléré que les autres traitements.

Sur ces patients qui peuvent être très handicapés dans leur vie quotidienne sur un essai comme cela en ouvert, sans aveugle, où l'on sait que le patient n'est pas sous selpercatinib, encore une fois je ne suis pas oncologue, mais la logique des choses va être de dire que si quelque chose se passe on va assez facilement basculer si on sait qu'il n'est pas dans le bras selpercatinib.

Pour ce qui est de la question qui a été posée juste avant, cabozantinib versus vandétanib, au début, quand les résultats de l'essai de phase 3 sur le vandétanib sont sortis, avec peu de temps après les résultats de l'étude de phase 3 sur le cabozantinib qui sont sortis, la première conclusion a été de dire « la survie sans progression est beaucoup plus importante avec le vandétanib qu'avec le cabozantinib » et finalement, il y avait quand même un vrai biais qui était le biais du profil de patients qui avaient été inclus, non progressifs versus progressifs.

Pour le vandétanib, il pouvait y avoir des non-progressifs. Pour le cabozantinib ils étaient obligatoirement progressifs, donc cela a tiré les chiffres de survie sans progression du cabozantinib vers le bas par rapport au vandétanib. Je ne suis pas convaincu, actuellement, qu'on ait des données très fortes pour dire que le vandétanib est plus efficace que le cabozantinib. Sur cela, je ne pense pas que ce soit une limite de dire qu'il y a plus eu de patients dans le bras cabozantinib. C'est à mon avis surtout parce que la pratique aux États-Unis, c'est surtout du cabozantinib, et comme il y avait les États-Unis au milieu dans les investigateurs qui ont, sauf erreur, inclus pas mal de patients, on se retrouve avec plus de patients cabozantinib dans cette étude, mais je ne pense pas que cela ait faussé les résultats.

Dernier point, pour le coup, je suis convaincu qu'il faut qu'il y ait des données à plus long terme dans le suivi. Pour moi, cela ne remet pas en cause l'efficacité du traitement, en tout cas à 12 mois, et encore une fois, c'est ce que nous voyons en pratique, avec les patients qui sont présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire, mais il commence à y avoir quelques cas décrits de résistance avec des néomutations qui apparaissent sur certaines métastases qui ont été analysées par les techniques génomiques, où on voit que le traitement ne fonctionne plus. Ce n'est pas pour rien que les laboratoires sont en train d'essayer d'identifier de nouvelles molécules ciblant RET, mais évitant cela.

Dans le même ordre d'idée, il y a des résistances qui ont été rapportées sous vandétanib avec des mutations spécifiques dites « gate keeper » qui vont entraîner des résistances aussi, donc

probablement qu'au long cours on n'aura pas de données d'efficacité aussi majeures que ce que l'on voit là.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Serge Kouzan pour une dernière question ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je suis frappé par l'hétérogénéité de l'ancienneté de la maladie, avec des gens qui peuvent avoir des maladies qui durent depuis des années et des années. Je voulais savoir si dans les données fournies par l'industriel, on pouvait évaluer l'effet différentiel que pouvait avoir le TKI sur d'un côté des patients qui ont une maladie évolutive depuis 6 mois à 2 ans, et de l'autre côté des patients qui ont une maladie évoluant depuis une dizaine d'années.

M. le Pr CASTINETTI.- Je ne saurais pas dire si ces données sont présentes. Par contre, le cancer médullaire thyroïdien est vraiment un cancer très particulier avec des phases de stabilisation et des phases d'aggravation assez rapides. Il y a des patients qui ont d'emblée une maladie très agressive, les patients qui ont des mutations germinales en particulier avec des néoplasies endocriniennes multiples de type 2B, et il y en a d'autres qui ont ces profils un peu en marches/plateaux. Je ne sais pas si c'est véritablement analysable. On peut avoir des patients qui étaient stables depuis 4 ou 5 ans et qui d'un coup se mettent à flamber, en termes de maladie.

Là, c'était tous des patients qui étaient progressifs, donc pour moi considérés comme étant en phase évolutive de leur maladie, indépendamment de l'antériorité. On a, dans les cohortes de patients, des patients stables depuis 15 ans qui commencent d'un coup à développer des métastases, d'autres qui vont avoir une maladie progressive et qui vont ne faire qu'augmenter leur taux de calcitonine et leurs localisations secondaires, d'autres qui vont être métastatiques à un instant T et qui ne vont pas récidiver à 15 ou 20 ans. C'est une histoire naturelle qui est très particulière et qu'on ne comprend pas, d'ailleurs.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Il n'y a plus de questions donc nous vous libérons pour presque 11 heures. Merci pour votre présentation et vos réponses à nos questions.

(M. le Pr Frédéric Castinetti quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des commentaires complémentaires ou des questions ?

M. le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'ai oublié de dire qu'il y a un seul enfant de 12 ans qui a été inclus dans cette étude.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui. J'allais en parler. J'allais aussi parler du recul qui n'est quand même pas terrible dans ce contexte-là. L'expert nous a dit, pour les arguments de l'accès précoce, qu'il y avait un traitement approprié, et la discussion est là. Compte tenu de ce que nous avons dit sur la différence entre les deux traitements, il me semble qu'il y a un comparateur cliniquement pertinent, mais pas un traitement approprié.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Nous sommes d'accord. Habituellement, quand le traitement approprié est un des comparateurs choisis dans l'étude et qu'il y a une

démonstration de supériorité par rapport à ce comparateur, on ne le considère plus comme traitement approprié.

M. le Pr COCHAT, Président.- Voilà. C'est ce que je voulais dire. Julien, sur un thème un peu différent, penses-tu que pour une étude comme cela, il serait justifié de demander une EPI ? Si oui, est-ce que la faisabilité te paraît raisonnable dans ce type de cancer, compte tenu de l'évolution dont il vient de parler au dernier moment, de cette évolution extrêmement hétérogène et capricieuse d'une part et d'autre part de la durée qu'il va falloir associer à cette EPI ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Le réseau est extrêmement bien structuré, notamment en France. C'est un avantage pour l'EPI. C'est qu'elle est relativement simple à mettre en œuvre en termes opérationnels, puisqu'il faut demander à Julien Hadoux et à ses collègues de structurer cela très bien.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est le réseau TUTHYREF. C'est cela ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- C'est cela. Cela marche bien, toutes les décisions sont prises en RCP national. C'est très bien. La difficulté, c'est quand même qu'il y a peu de malades et qu'au final, je ne suis pas certain que l'EPI permette d'apporter des données qui ajoutent quelque chose à ce bel essai de phase 3, qui a des défauts mais qui reste un essai de phase 3 dans un cancer très rare.

On n'aura pas de meilleure information sur l'efficacité. Il y aura des informations sur la tolérance de vraie vie, qui peut être un peu différente, mais pas plus que dans d'autres types de molécules, et j'ai envie de dire qu'on a presque moins d'inquiétudes que pour d'autres molécules avec celle-ci au niveau tolérance. Je ne suis pas certain que ce soit la situation idéale.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Est-ce qu'on ne peut pas exiger des résultats actualisés à plus long terme ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, à plus long terme, je suis d'accord, portant sur les mêmes études et en espérant qu'on aura peut-être plus d'enfants, mais je ne sais pas.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Pour l'EPI, tu avais en tête la pédiatrie ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, pas spécialement, parce que c'est très rare chez l'adulte et encore plus rare chez l'enfant. Je ne me fais pas d'illusion, nous n'en aurons quasiment pas. Honnêtement, pour ce type de pathologie et ce type de traitement, je pense que la tranche des 12-18 ans, sous réserve des données pharmacocinétiques, peut sans problème être attelée à la cohorte des adultes. Cela ne me pose pas de problème.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Il serait éthiquement compliqué d'en priver l'accès à un enfant de 14 ans qui serait dans une situation terrible.

M. le Pr COCHAT, Président.- Absolument.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Je voulais juste rappeler c'est une AMM conditionnelle de la FDA qui a demandé une phase 3, même si elle est ouverte, avec en critère secondaire la survie globale, et qui sera disponible en 2026.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok, c'est important.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Les données qu'ils nous ont présentées datent de mai 2023 donc cela fait déjà un an.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- La survie globale sera toujours un critère exploratoire, et qu'elle n'a pas été incluse dans les critères secondaires hiérarchisés, même au terme de l'analyse finale.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Je vais même aller plus loin. Il y a un switch qui était organisé. Les patients progresseurs sous le bras contrôle se voyaient offrir l'accès à un médicament dont l'accès n'est pas assuré par ailleurs, au médicament expérimental.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, il y en a eu 24 sur 31 dans le bras contrôle qui ont switché, déjà.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- C'est un vrai biais majeur dans l'estimation de l'effet sur la survie.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, parce que je pense que le décalage entre la PFS et la survie, en termes de stratégie thérapeutique, si c'est malade sont rattrapés, c'est une information qui me semble importante dans la décision de traiter un malade avec un nouveau traitement.

Vous n'avez pas insisté là-dessus. Qu'est-ce que cela veut dire pour un malade qui a un cancer de la thyroïde, une progression radiologique ? Est-ce que c'est un effet vraiment clinique ? Je n'ai pas tellement entendu la répercussion que cela avait.

S'ils sont rattrapés parfaitement et que leur survie est complètement identique à celle des autres traitements. Indépendamment du fait qu'ils ont switché, on est en train de comparer « je donne le médicament tout de suite » ou « je le réserve à ceux qui progressent ». Ce n'est pas une question inintéressante surtout en termes de santé publique.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Oui, en termes de santé publique, parce qu'avec le standard actuel, on parle d'un traitement très mal toléré.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais nous sommes dans une institution qui vise à évaluer le bien pour la société.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Oui, mais disons qu'en termes cliniques, la question n'existe pas.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je ne suis pas d'accord. Devant ton malade, tu dois quand même prendre une décision de savoir si tu le traites d'emblée ou pas. Non ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Oui, un patient qui doit être traité. Là, il y a une vraie question, particulièrement dans cette maladie, de savoir s'il est opportun d'introduire un inhibiteur de tyrosine kinase. Une fois que la décision est prise d'introduire un inhibiteur de tyrosine kinase, entre un médicament qui marche mieux et qui est mieux supporté versus un médicament qui marche moins bien et qui est moins bien supporté, il n'y a pas de débat.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Le chef de projet a des commentaires à faire avant de passer au vote.

Un chef de projet, pour la HAS.- Du fait que nous ayons vu ces résultats d'un cut-off d'une analyse intermédiaire de l'étude 531 qui est l'étude conditionnée à l'AMM et qui n'a pas été examinée à ce jour par l'EMA, nous vous proposons de mettre la phrase qui a été mise également pour RETSEVMO dans le poumon parce qu'on était dans la même situation, à savoir que « la commission souhaite être destinataire des conclusions émises dans le cadre du suivi de l'AMM conditionnelle dans l'indication considérée et que la commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament en fonction de ces conclusions ».

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est parfait. Très bien.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je note qu'on peut souligner le suivi à plus long terme de cette étude.

M. le Pr COCHAT, Président.- Serge, je suis désolé, nous allons passer au vote.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- C'était juste pour le vote.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, alors, pas-y.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Julien plaide pour une ASMR III. Quelle est la robustesse du différentiel de survie ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, on reprend la discussion, là.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Concernant la survie, il n'y a aucune robustesse. Il y a un petit signal favorable, mais qui est absolument sans aucune robustesse. Très honnêtement, ce serait du cancer du sein ou du côlon, ce serait clairement une ASMR IV. La raison pour laquelle je dis III, c'est que je reconnais un effort particulier et que je considère inhabituel dans une maladie vraiment rare d'arriver avec un dossier très solide. Je trouve que c'est une façon de récompenser et de signaler que c'est ce qu'il faut faire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est un bon argument. Pour autant, le Bureau proposait un SMR important. L'ISP est à discuter parce qu'il y a une meilleure tolérance, mais je ne suis pas sûr que ce soit un argument suffisant, mais c'est à voir, et une ASMR IV versus cabozantinib/vandétanib du fait, notamment, de l'absence de données sur la survie globale, mais ton argument, Julien, est tout à fait entendable.

Je propose que nous votions le droit commun d'abord et ensuite que vous vous prononciez dans la globalité de l'accès précoce. Nous reviendrons sur l'accès précoce s'il y a plus de voix défavorables.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant l'ISP, il y a 22 voix pour un avis défavorable. Pour le SMR, il y a 22 voix pour un SMR important. Pour le niveau d'ASMR, il y a 14 voix pour le niveau IV et 8 voix pour le niveau III. Concernant l'autorisation d'accès précoce, nous avons 21 voix favorables et 1 voix défavorable.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. C'est donc un SMR important, une ASMR IV et un accès précoce favorable.

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