



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 septembre 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.

Audition - Extension d'indication - LONSURF 15/6,14 mg et 20/8,19 mg (CCRM) (tipiracil (chlorhydrate de) trifluridine) - (CT-20831)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On fait rentrer les gens de Servier pour l'audition de LONSURF.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

(Cynthia Gobillot, Jean-François Duco, Dr Shanti Moreno-Vera et le Pr Jean-Marc Phelip rejoignent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, messieurs, mesdames de Servier. On va revoir ensemble LONSURF. Tout d'abord, désolé pour le retard que nous venons de vous infliger, mais nous avons eu un dossier un peu compliqué avant. Vous aurez 15 minutes précises de présentation, ensuite nous aurons 10 minutes tout aussi précises d'échanges avec vous. Auparavant, la synthèse va nous être présentée par notre chef de projet.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Le laboratoire Servier a sollicité une audition suite à l'avis de la Commission de la transparence le 17 juillet qui concernait l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité LONSURF, trifluridine, tipiracil dans son extension d'indication, en association au bevacizumab chez les patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique précédemment traités par deux protocoles de traitement, comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et/ou les agents anti-EGFR.

Dans l'avis du 17 juillet, pour rappel, vous avez estimé que LONSURF, en association au bevacizumab, apportait un SMR modéré uniquement chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique avec un score ECOG-01, précédemment traités par une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, un traitement biologique anti-VEGF et, si le gène RAS est de type sauvage, un traitement anti-EGFR. Le SMR était insuffisant dans le reste du périmètre de l'AMM.

En l'état actuel du dossier, la commission a considéré que LONSURF, en association au bevacizumab, n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu, versus LONSURF en monothérapie, considérant notamment les limites sur la lecture des résultats de l'étude pivot SUNLIGHT du fait d'un non-traitement de plus d'un quart des patients du groupe comparateur par bevacizumab dans les lignes antérieures, alors que celui-ci était déjà recommandé en pratique clinique ; l'absence de données dans la population avec un score ECOG supérieur à 1 ; l'impossibilité de tirer des conclusions sur la qualité de vie, qui était un critère exploratoire ; les données de comparaison de l'étude SUNLIGHT permettaient de retenir un avantage de l'ajout du bevacizumab au LONSURF, mais en aucun cas l'apport de ce dernier dans ce contexte ; enfin, l'absence de données de comparaison robustes par rapport au régorafénib en comparateur cliniquement pertinent.

La Commission a également considéré que LONSURF n'était pas susceptible d'avoir un ISP.

L'expert clinicien Hubert Blondon a été sollicité pour ce dossier et est présent aujourd'hui. Je vais laisser la parole au laboratoire.

M^{me} GOBILLOT.- Je vous remercie. Monsieur le Président, messieurs les vice-présidents, mesdames et messieurs, tout d'abord, nous tenons à vous remercier de nous avoir accordé cette audition. Je suis Cynthia Gobillot et je dirige le département Accès au marché pour la France. Pour cette audition, je suis accompagnée de Jean-François Duco, directeur Accès au marché et affaires économiques France, du docteur Shanti Moreno-Vera, directeur des Affaires médicales France et d'un expert-clinicien, le professeur Jean-Marc Phelip, qui est chef du département d'Hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive au CHU de Saint-Etienne. Le professeur Phelip se présentera à vous lors de sa prise de parole.

Comme rappelé à l'instant, la Commission de la transparence, dans son projet d'avis du 17 juillet 2024, a octroyé un SMR modéré et nous avons noté sur le projet d'avis que c'était une ASMR V dans la stratégie thérapeutique.

L'objet de notre venue en audition aujourd'hui est la sollicitation d'une ASMR IV par rapport à LONSURF en monothérapie, qui est effectivement le comparateur de l'étude SUNLIGHT. Nous ne sollicitons aucune modification du SMR.

Je vais maintenant céder la parole au professeur Jean-Marc Phelip, qui va vous expliciter le rationnel à l'origine de notre demande.

M. PHELIP.- Merci de me donner la parole. Bonjour à tous. Je suis le professeur Jean-Marc Phelip. Je dirige le département d'Hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive du CHU de Saint-Etienne. Je suis, dans ma pratique, très investi dans les cancers digestifs depuis maintenant plus de 20 ans. J'occupe actuellement la responsabilité du Groupe de rédaction des recommandations françaises sur le cancer colorectal métastatique, le TNCD.

Je voudrais très rapidement rappeler quelques données épidémiologiques du cancer colorectal métastatique. C'est un des cancers les plus fréquents en France et dans le monde. Il y a près de 50 000 nouveaux cas par an en France, ce qui correspond à peu près à une personne sur 22 dans sa vie qui va développer ce cancer. Dans la moitié des cas, ce cancer aura des métastases au diagnostic ou dans le suivi des patients.

Le pronostic de ces formes métastatiques s'est amélioré avec le temps, mais reste tout de même globalement mauvais avec des médianes de l'ordre de 30 mois qui vont beaucoup dépendre du profil patient, du profil moléculaire, des tumeurs.

Si on reprend un peu l'historique de ce cancer, on voit qu'avant les années 2000, c'était un cancer très chimiorésistant. Il y avait très peu de traitement qui fonctionnait en dehors peut-être du 5-FU qui a été développé et qui, au cours des années 2000-2010, a été associé à l'oxaliplatine et à l'irinotecan qui sont venus améliorer ce pronostic. Mais vous voyez, avec un plafond de verre qui était de l'ordre de 20 mois. On n'arrivait pas à faire tellement mieux jusqu'à l'arrivée des thérapies ciblées.

Là, on était fin des années 2000-2010, début des années 2010, avec les anti-EGFR et les anti-angiogéniques. Associés à la chimiothérapie, ces traitements ont effectivement montré un gain en termes de survie et on a pu dépasser ces 20 mois.

Malheureusement, depuis cette période, depuis bientôt 20 ans, il y a eu assez peu de progrès en termes de nouveauté thérapeutique. Les progrès ont reposé principalement sur une meilleure sélection des patients, c'est-à-dire que la biologie moléculaire est venue nous aiguiller pour traiter le bon patient avec le bon traitement.

Puis, plus récemment, il y a eu la latéralité. On s'est rendu compte que les cancers du côlon gauche et du côlon droit ne se traitaient pas de la même manière. C'est un point important sur lequel je reviendrai tout à l'heure.

Cette sélection des patients a permis d'approcher ces 30 mois de médiane de survie. Quand on reprend un peu cet historique sur les 15-20 dernières années, les seuls médicaments nouveaux qu'on a eus, en dehors de niches thérapeutiques comme les MSI avec l'immunothérapie qui représente 5 % des patients ou les BRAF mutés avec des thérapies spécifiques qui représentent à peu près 7 % des patients, les seuls bénéfiques vraiment importants, les seuls progrès ont reposé sur les traitements de troisième ligne avec l'arrivée du régorafénib, l'arrivée du LONSURF et puis, bien sûr, plus récemment, le progrès majeur qu'a constitué le LONSURF associé au bevacizumab.

Le choix thérapeutique des patients, à l'instar de beaucoup d'autres tumeurs d'ailleurs, repose sur un ensemble de critères. Le poids de la première ligne, en particulier, va reposer sur le profil patient, sur la biologie moléculaire des tumeurs et là, finalement, il n'y a pas grand-chose de différent par rapport à d'autres tumeurs. On a principalement le statut RAS, BRAF et le statut MSI. Là où, par contre, on a des choses qui sont beaucoup plus spécifiques et originales par rapport au cancer du côlon métastatique, ce sont les profils de résécabilité des métastases. On a des patients qui ont des métastases d'emblée résécables, ou potentiellement résécables, ou jamais résécables, on ne va pas les traiter de la même manière et les choix de traitement de première ligne vont être différents.

Puis, la latéralité, dont j'ai parlé tout à l'heure, est un élément très important. Elle s'est mise en place autour des années 2020. C'est un élément qui permet de sélectionner la thérapie ciblée de première ligne en fonction du côté où se trouve le cancer du côlon, c'est-à-dire colon gauche ou colon droit. Les colons gauches, c'est deux tiers des cas et pour les colons gauches, RAS *White-Type* le choix thérapeutique aujourd'hui doit s'orienter absolument vers un anti-EGFR associé à la chimio en première ligne.

Alors, on a cette première ligne qui va vraiment influencer le choix de deuxième ligne, puis le choix de troisième ligne dans lequel on va retrouver le LONSURF en monothérapie ou le régorafénib en monothérapie, avec dans les deux cas un bénéfice versus placebo qui est significatif, mais qui reste relativement modeste. C'est pour cette raison qu'on a un réel besoin sur ces groupes de patients prétraités.

L'étude SUNLIGHT est venue nous aider pour améliorer les choses pour ces patients prétraités. Je vais passer très brièvement parce que vous connaissez le design de l'étude, une phase III

de design robuste qui a randomisé des patients prétraités avec un bras standard qui était le LONSURF, un bras investigationnel qui était le LONSURF associé à bevacizumab, un critère de jugement qui était la survie globale et des profils patients inclus qui correspondent bien à ce qu'on observe dans la pratique clinique, en particulier sur la latéralité. Vous voyez que les cancers du côlon gauche, c'est à peu près 70 % des cancers dans les deux bras de traitement et le bevacizumab non reçu précédemment représente à peu près un quart des patients dans les deux bras. Je reviendrai là-dessus pour vous expliquer pour quelles raisons ces patients n'ont pas reçu de bevacizumab.

Les résultats en termes de survie globale sont extrêmement intéressants puisqu'on a un gain significatif médian de 3,3 mois, on passe de 7,5 à 10,8 dans le bras combo-thérapie, un *hazard ratio* à 0,6, extrêmement intéressant en oncologie. On retrouve ces résultats très intéressants sur la courbe ici à gauche. La différence apparaît très tôt dans la mise en place du traitement, donc un bénéfice rapide et surtout un bénéfice qui va tenir dans le temps. C'est là où je voudrais insister, c'est qu'avec la combo-thérapie par rapport au LONSURF seul, on a de très longs survivants. C'est pour cela que j'ai encadré cette courbe du côté droit, 30 % des patients qui sont en vie à 18 mois, c'est un élément extrêmement intéressant pour des patients déjà lourdement prétraités. Ce bénéfice qu'on observe est homogène à peu près dans tous les sous-groupes qui ont été étudiés dans cette étude.

La toxicité est extrêmement bonne, on n'a pas de majoration de la toxicité du LONSURF en rajoutant le bevacizumab. Ce n'est pas très étonnant puisqu'on a déjà l'expérience du bevacizumab associé à la chimio-cytotoxique FOLFOX, FOLFIRI ou 5-FU, et dans ces études, on n'avait pas vu non plus de majoration de la toxicité du fait de la très bonne tolérance de cet anticorps anti-angiogénique. On est à peu près à 70 % des patients qui ont des effets indésirables de grade 3 ou 4 et des effets indésirables graves dans à peu près un quart des cas dans les deux bras de traitement.

Une des objections qui avait été faite sur l'étude SUNLIGHT, c'était cette problématique d'un quart des patients qui n'avaient pas reçu de bevacizumab. Cela s'explique assez simplement par le fait qu'on a des profils patients pour lesquels on ne peut pas avoir fait de bevacizumab quand on arrive sur ces troisièmes lignes, et en particulier du fait de la latéralité. La latéralité, encore une fois est rentrée dans nos pratiques autour des années 2020, avec l'obligation de choisir un anti-EGFR en première ligne quand on a une tumeur du côlon gauche RAS *White-Type*.

Vous voyez d'ailleurs sur les deux premières colonnes des situations bien déterminées qu'on connaît très bien en clinique, pour lesquelles on ne peut pas faire de bevacizumab. On est sur des patients qui ont une tumeur du côlon au départ qui est non métastatique. On leur fait du FOLFOX adjuvant après la résection de la tumeur primitive. Ils vont progresser sous FOLFOX ou dans les six mois qui suivent l'arrêt du FOLFOX. Là, on considère qu'il y a une résistance à l'oxaliplatine. On va donc être obligé, au stade réellement de première ligne métastatique, de faire du FOLFIRI, soit associé à un anti-EGFR puisqu'on est sur un cancer du côlon gauche RAS *White-Type*, soit en monothérapie dans le cas où les métastases sont d'emblée résécables, puisque dans ce cas, on ne fait pas de thérapie ciblée. À progression, vous voyez bien qu'on est obligé de faire du LONSURF-bevacizumab sans avoir fait du bevacizumab antérieurement.

Le dernier cas de figure, qui n'est pas rare non plus, ce sont des patients qui ont un très gros volume tumoral pour lesquels on va intensifier la chimiothérapie. On va faire du FOLFIRINOX, on met le 5-FU, l'irinotecan et l'oxaliplatine ensemble, on rajoute l'anti-EGFR puisqu'on est sur un colon gauche RAS *White-Type*. À progression, là aussi, on n'a pas d'autres possibilités que de faire du LONSURF bevacizumab, puisque le patient, on ne peut pas lui refaire d'irinotecan ni de l'oxaliplatine.

Cela représente, dans nos pratiques cliniques, à peu près un quart des patients. Ce chiffre n'est pas du tout étonnant, et on le retrouve d'ailleurs dans des études de données de vie réelle. Notamment dans l'étude PROMETCO, on était à 22,4 % des patients qui n'avaient pas reçu de bevacizumab qui arrivaient au traitement dit de troisième ligne.

La deuxième objection, c'était sur le choix du comparateur. Le choix du comparateur, il pouvait théoriquement, effectivement, être le bevacizumab, le régorafénib ou le LONSURF. Le problème du bevacizumab en monothérapie, c'est qu'il est clairement démontré comme inefficace dans le cancer du côlon métastatique. Il est inefficace à travers une étude de phase III bien conduite qui avait montré que ce bras en monothérapie n'apportait rien. Ce n'est pas très étonnant là non plus, puisqu'on a l'expérience du bevacizumab associé à la chimio, on sait qu'il y a un effet potentialisateur du bevacizumab sur la chimiothérapie par un phénomène de normalisation vasculaire. En quelque sorte, le bevacizumab va réduire les pressions intra-tumorales et permettre à la chimio associée de mieux pénétrer dans la tumeur en augmentant son efficacité. Cet élément est bien connu et c'est pour cette raison que l'association est intéressante, mais que le bevacizumab en monothérapie n'avait pas d'intérêt.

Il reste le régorafénib ou le LONSURF, tous les deux validés dans des phases III versus placebo, avec une problématique importante pour le régorafénib qui tient à son très mauvais profil de tolérance clinique. On a des toxicités sévères, notamment diarrhée, fatigue, syndrome main-pied, qui rendent ce traitement très compliqué à utiliser en routine. D'ailleurs, les recommandations vont dans le sens d'une utilisation d'emblée avec des dosages beaucoup plus faibles, notamment 50 % des doses théoriques, tellement le traitement est compliqué à gérer.

En revanche, le LONSURF a un très bon profil de tolérance clinique, beaucoup plus facile à utiliser chez ces patients qui sont déjà prétraités. Cela paraissait être le meilleur comparateur dans cette étude.

Ces données ont donné lieu à des recommandations nationales ou internationales très consensuelles, avec en France une association trifluridine-tipiracil-bevacizumab qui est une option à privilégier chez ces patients prétraités, on est en grade A. Au niveau de l'Europe, de la même manière, option à privilégier, avec un score de préférence maximum à 4, c'est ce qu'on appelle le score MCBS. Vous voyez sur cette diapositive que le régorafénib, par exemple, a un score de préférence à 1 pour les mêmes patients.

En conclusion, l'association LONSURF-bevacizumab constitue une innovation majeure dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique, qu'on n'a pas vu depuis au moins une quinzaine d'années. Ces résultats sont issus d'une phase III de méthodologie robuste sur une population qui est très représentative de nos pratiques cliniques. Le gain brut en survie globale

est important, 3,3 mois de médiane, ce qui est tout de même tout à fait intéressant, avec un *hazard ratio* à 0,6, ce qui n'est pas très fréquent en oncologie, là aussi des résultats très robustes. On a aussi des patients longs survivants. Je veux insister là-dessus, 30 % des patients en vie à 18 mois, grâce à cette association, c'est un résultat ultra intéressant pour nos patients.

Ce bénéfice repose sur l'effet potentiel du bevacizumab, sur l'efficacité du LONSURF, et cet effet potentialisateur, on le connaît, puisqu'on a déjà des données du bevacizumab associées à d'autres chimiothérapies. Il n'y a pas de majoration de la toxicité de l'association, et on n'est pas surpris du fait du très bon profil de tolérance du bevacizumab. Les recommandations nationales et internationales consensuelles favorisent et priorisent l'association LONSURF-bevacizumab.

Je vous remercie de votre attention.

M^{me} GOBILLOT.- Au regard des conclusions du Professeur Philip et en particulier l'impossibilité de distinguer l'apport de chacun des mono-composants de l'association au sein de l'association LONSURF-bevacizumab, il nous semble important que la valorisation de la valeur ajoutée de l'association soit identique, quel que soit le demandeur du remboursement, la firme qui a fait le développement, le laboratoire Servier ou la firme responsable du bevacizumab. C'est dans ce contexte bien spécifique que le laboratoire Servier sollicite la reconnaissance de la valeur ajoutée de l'association LONSURF-bevacizumab, et ce par l'octroi d'une ASMR IV par rapport à LONSURF en monothérapie qui est le comparateur de l'étude SUNLIGHT.

Nous vous remercions pour votre attention et nous sommes maintenant à votre disposition pour les questions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Y a-t-il des questions ? Il y a un commentaire de la cheffe de projet.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je voulais juste préciser que sur la diapositive qui a été présentée, le laboratoire dit que le LONSURF en association au bevacizumab était l'option à privilégier en troisième ligne, mais dans les recommandations, il y a trois options qui sont préconisées en troisième ligne sans une possibilité de les différencier l'un par rapport à l'autre, notamment dans le TNCD de 2024.

M. PHILIP.- Si je peux me permettre de répondre à la question, on a des grades de recommandations dans le TNCD qui ne tiennent pas compte des résultats bruts des études, mais de la validation dans une étude de phase III. En d'autres termes, plus la validation est faite dans une étude robuste, plus on est en grade élevé, mais cela ne tient pas compte du résultat même de l'étude. C'est pour cette raison que dans le TNCD, si vous regardez ce qui est écrit au niveau des tableaux, notamment de résumé des stratégies à utiliser, vous verrez que l'association LONSURF-bevacizumab est l'option à privilégier parmi les trois options que constituent le LONSURF-bevacizumab, ou le régorafénib, ou le LONSURF en monothérapie. C'est écrit comme cela dans le TNCD. Dans les recommandations européennes, ils ont eu le même souci que nous. C'est pour cela qu'ils ont fait ce score de préférence qui veut dire

d'ailleurs option à privilégier, puisqu'on est sur un score de préférence à 4, c'est-à-dire maximum par rapport au LONSURF seul ou par rapport au régorafénib seul.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Bonjour. Je voulais rappeler que nous avons valorisé cette association par rapport au LONSURF seul, évidemment, puisque le SMR a été remonte et que le SMR est modéré, alors qu'il était faible actuellement, et que le comparateur naturel, le régorafénib, a toujours un SMR qui est considéré comme faible.

Le problème qu'on se pose effectivement, c'est toujours la comparaison loyale par rapport au comparateur pertinent. Comme le rappelait le TNCD, il me semble qu'il n'y a pas d'arguments scientifiques qui permettent actuellement d'évaluer comparativement ces deux options thérapeutiques, même si cliniquement, les cliniciens peuvent avoir leurs préférences, notamment sur le plan du profil de tolérance qui est très différent selon ces deux molécules et qu'on adapte aux patients. Reste que sur le plan purement factuel, il est difficile d'avoir une comparaison entre ces deux stratégies et de valoriser l'une par rapport à l'autre.

L'autre point que je voulais souligner, c'est concernant les survivants à long terme, les courbes au-delà de douze mois comportent entre deux et zéro patient, je crois que c'est très difficile d'interpréter le plateau en fin de courbe de survie qui nous est donné dans cette étude.

M. PHELIP.- Si je peux vous répondre sur la première partie de votre intervention, actuellement, oui, on aurait pu choisir le régorafénib ou le LONSURF en bras comparateur dans cette étude. Ce qu'il faut savoir tout de même, c'est que le régorafénib aujourd'hui fait l'objet de recommandations assez hétérogènes au niveau international. Il y a même des pays qui ne l'ont pas. Par exemple, l'Allemagne ne l'utilise pas parce que son profil de tolérance est tout de même extrêmement compliqué. Au sein des recommandations, il y a une hétérogénéité liée à la dose de départ parce que la pleine dose, c'est pratiquement infaisable en pratique. D'ailleurs en France, aujourd'hui, il n'y a pratiquement plus personne qui utilise le régorafénib avant le LONSURF parce qu'il suffit de l'avoir utilisé chez quelques malades pour voir que c'est vraiment très compliqué. Il faut ne pas oublier qu'on a des patients qui sont déjà lourdement prétraités, qui sont fatigués et que ce type de médicaments, cela pose des vrais problèmes stratégiques.

De mettre le régorafénib en bras comparateur, sincèrement, cela aurait été, je pense, extrêmement difficile. Cela aurait rendu aussi l'interprétation des résultats en termes de la toxicité liée à l'effet anti-angiogénique un peu plus confus, puisque le régorafénib a aussi un effet anti-angiogénique, comme le bevacizumab. En termes d'analyse de ces effets, cela aurait été un peu plus compliqué avec le régorafénib.

Par rapport à votre deuxième remarque, j'ai oublié, c'était sur quoi ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'était sur les survivants à long terme et les courbes de survie de l'étude au-delà de douze mois, où il y a tout de même très peu de patients encore dans l'étude pour l'interprétation.

M. PHELIP.- Vous avez totalement raison. On est sur des études qui évaluaient les médianes et là, c'est vraiment une réflexion sur ces 30 % de patients longs survivants. 30 %, ce n'est tout de même pas négligeable. Mais le résultat princeps de l'étude ne repose pas sur cet élément. Évidemment, on est sur un bénéfice de 3,3 mois, un HR à 0,6 et c'est le cœur du résultat, qui est tout de même un résultat très pertinent. On n'a pas eu beaucoup d'études avec un *hazard ratio* à 0,6 dans le cancer colorectal depuis maintenant une vingtaine d'années, comme je vous l'ai montré, en dehors des MSI, avec l'immunothérapie, bien sûr, mais qui ne représente que 5 % des patients.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce que nous avons tout à fait reconnu, comme je l'ai souligné, en remontant clairement le SMR de l'association par rapport à la monothérapie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? A priori pas. Messieurs-dames, on vous remercie pour votre présentation et vos réponses aux questions. Merci et bonne journée.

(Cynthia Gobillot, Jean-François Duco, Dr Shanti Moreno-Vera et le Pr Jean-Marc Phelip quittent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Hugues, je ne sais pas si tu veux commenter, mais je reste toujours un peu dubitatif sur ce qui permet de discriminer l'effet propre de LONSURF dans la comparaison. J'ai toujours un peu de mal, je ne sais pas si Sylvie, tu as d'autres éléments dans ce sens.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je crois que ce n'est effectivement pas facile. C'est vrai qu'il y a un gain de l'association clair par rapport à la monothérapie. À mon avis, c'est indubitable, même s'il y a effectivement des petites réserves sur le fait que tous les patients inclus, il est revenu là-dessus, n'avaient pas eu toutes les options thérapeutiques avant, ce qui peut un peu contaminer et majorer l'effet du traitement expérimental, cela ne permet pas de remettre en cause le bénéfice clair de l'association par rapport à la monothérapie.

Reste à savoir comment on interprète et comment on valorise une association par rapport à une monothérapie. Peut-on valoriser un médicament par rapport à lui-même dans la même indication ? Pourquoi pas, je n'en sais rien, mais c'est un peu compliqué.

Il reste tout de même le point du régorafénib. Il est vrai que les deux médicaments n'ont pas le même profil de tolérance, et il est exact que le régorafénib est un médicament qui est mal toléré et qu'on n'utilise peu en pratique clinique, c'est tout à fait vrai, mais là encore, il n'y a pas de démonstration scientifique face à face de cet état de fait.

Ce n'est pas simple de répondre à cette question. V, IV, c'est discutable, effectivement.

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

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais tout de même rappeler que quand on compare A à A+B, ce qu'on a ajouté, c'est B tout de même. Il me semble qu'ici, si quelqu'un devait réclamer quelque chose, c'est peut-être ceux qui font le bevacizumab, mais je ne vois pas comment on peut être certain que ce soit juste le LONSURF qui tout d'un coup, parce

qu'on y ajoute quelque chose, il y a eu une synergie. Ce n'est pas démontré du tout. Je trouve que ce type de schéma est contre-productif pour le laboratoire pour montrer un bénéfice. Je ne comprends pas très bien comment le valoriser davantage.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est ce que je pensais initialement, mais on peut aussi considérer que dans une association, l'effet est synergique entre les deux, les deux éléments sont porteurs de l'amélioration. C'est effectivement discutable, ce n'est pas simple.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il pourrait y avoir des éléments autres que cliniques pour nous donner des indications sur le fait qu'il y a une synergie.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je me repose surtout sur des éléments cliniques et la survie globale me paraît être ce qu'il y a de meilleur comme critère de jugement en cancéro pour des traitements.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais tu l'as dit toi-même, tu ne peux pas distinguer dans cette association ce qui a amélioré les choses. On est passé d'un médicament en monothérapie à une association.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est ce que j'allais dire. Ma question reste sans réponse. OK, on a une synergie, je peux tout à fait l'entendre, mais rien ne démontre...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On a une addition d'effets, ce n'est pas la même chose.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Non, je ne pense pas qu'il y ait une addition d'effets, car comme il l'a rappelé, la monothérapie par bevacizumab ne marche pas, donc ce n'est pas une addition.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Même si c'est ça, OK, je veux bien accepter une synergie. La difficulté, c'est qu'on ne démontre pas que la synergie se fait du fait de l'un ou de l'autre produit. C'est ça la question. Si on avait cette démonstration, cela pourrait être en faveur de LONSURF, mais on n'a pas d'éléments pour nous dire que même si synergie il y a, elle est grâce à LONSURF.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Que nous demande-t-on ? Nous demande-t-on d'évaluer LONSURF ? Ce qui n'est pas le cas, ou nous demande-t-on d'évaluer l'association ? Ils nous demandent d'évaluer l'association. Après, la subtilité, c'est que bevacizumab n'a rien demandé, mais l'association fait mieux que le médicament seul, c'est clair.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si on répond par rapport à l'association, je peux accepter un effet synergique, mais si on doit répondre par rapport aux bénéfices apportés par LONSURF, ce qui est tout de même une certaine logique, dans mon esprit, j'ai du mal. Mais tu as raison, la vraie question est là. Le laboratoire nous demande une analyse qui n'est pas qu'au bénéfice de son produit. C'est embêtant.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Qu'est-ce qui est demandé, effectivement ? C'est la reconnaissance de l'association, c'est ce que j'ai entendu. Après, ce qu'ils en font derrière, c'est autre chose.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Pour moi, c'est l'association. On en a plein comme ça. Il faut tenir compte que cela va être délivré l'un et l'autre au patient et que c'est l'association des deux qui permet d'améliorer la survie et c'est ce qu'ils ont décrit. Je tablerai sur une ASMR comparée à leur médicament tout seul, donc il y a une amélioration.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- En sachant qu'il n'y a pas de comparaison au comparateur qui peut être discutable, mais qui reste le comparateur qui est le régorafenib. C'est aussi un point qui est important par équité entre les industriels. Ce n'est pas simple.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il y a également d'autres points, notamment méthodologiques, qu'on peut soulever dans les études. L'absence d'aveugle, premièrement. Le critère de jugement principal, c'est la survie globale, mais il y avait également la PFS, qui était évaluée par l'investigateur notamment, et le fait que dans les deux bras de traitement, les durées de traitement n'étaient pas les mêmes. Les durées médianes de traitement étaient de cinq mois en médiane dans le bras évalué, versus deux mois dans le bras comparateur. C'est quelques limites qui pourraient interférer.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Par rapport à ton dernier commentaire, dans la recommandation d'utilisation de ces produits, la durée est-elle comparable ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il me semble que ce sont des traitements qui sont utilisés jusqu'à progression, mais je vais vérifier.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, bien sûr, c'est le cas, bien entendu.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Dans les deux cas, fugues ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, absolument. J'ajoute que clairement, bevacizumab-LONSURF, maintenant, sans contre-indication évidente au bevacizumab, c'est le standard. Malgré cela, à part remonter le SMR, ce qu'on a fait, c'est compliqué de valoriser, pour les raisons sur lesquelles on tourne, mais c'est effectivement discutable.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'était l'avis du bureau. C'est vrai que c'est difficile de juger cette association. On était d'avis de maintenir l'avis initial, mais on est tout de même ouvert à d'autres choix.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Aujourd'hui, si je peux me permettre, dans la liste en sus, il faut rentrer des associations. C'est-à-dire qu'on a eu un décret il n'y a pas longtemps où les associations rentraient en tant qu'association de deux produits.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est logique. Charlotte ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui, les associations sont inscrites sur la liste en sus, mais ce sont les mêmes règles pour les associations ou les médicaments utilisés en monothérapie. Tout dépend des critères d'inscription.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je propose qu'on passe au vote, Stéphanie : maintien ou pas maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants, j'ai 11 voix pour le maintien et 10 voix contre le maintien.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, donc maintien de l'avis. Très bien.

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