



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 octobre 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. FRUZAQLA — Examen — Inscription / FRUZAQLA — Examen — Post-AMM— Première demande

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer à FRUZAQLA qui va nous être présenté par notre chef de projet avec une contribution d'association, Patients en réseau, et comme expert Hugues Blondon et Sylvie Chevret, tous deux en interne.

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

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui une demande d'accès précoce post-AMM et une demande de remboursement de la spécialité FRUZAQLA qui est une thérapie ciblée de type inhibiteur à tyrosine kinase dans le cancer colorectal métastatique.

FRUZAQLA est donc du fruquintinib qui s'administre en monothérapie par voie orale sous forme de gélules et qui a obtenu l'AMM en juin 2024 dans le traitement des patients atteints de cancer colorectal métastatique qui ont été traités antérieurement par les traitements standards disponibles. L'AMM précise qu'il s'agit des chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, des agents anti-VEGF et anti-EGFR. Il fallait également que les patients aient progressé ou soient intolérants au traitement par association trifluridine-tipiracil (LONSURF) ou par régorafénib (STIVARGA).

C'est un produit qui est actuellement disponible en accès compassionnel depuis le début de l'année avec 97 patients traités à ce jour. Le laboratoire demande l'inscription et l'accès précoce dans l'ensemble de l'indication de l'AMM, avec donc des revendications pour le droit commun d'un SMR important, d'une AMR IV dans la stratégie thérapeutique, sans ISP.

Qu'en est-il de la stratégie thérapeutique chez ces patients ? D'après les recommandations nationales mises à jour cette année et celles de l'ESMO de l'année dernière, la prise en charge de ces patients repose donc en première ligne sur l'association d'une chimiothérapie à base de 5-FU plus oxaliplatine ou irinotécan associée plus ou moins à une biothérapie de type anti-VEGF ou anti-EGFR. La deuxième ligne de traitement, en cas d'échec de cette première ligne, cela repose également sur une chimiothérapie associée plus ou moins à une thérapie ciblée, mais on va changer de combinaison en fonction du traitement qui a été reçu en première ligne et du statut mutationnel de la tumeur.

En cas d'échec de ces combinaisons, on dispose en troisième ligne du LONSURF associé plus ou moins au bévacizumab et du STIVARGA. En cas d'échec de LONSURF ou STIVARGA, il n'y a pas de traitement de référence et les patients bénéficient de soins de support.

Le laboratoire a déposé, à l'appui de sa demande, deux études de phase 3 randomisées versus placebo. La première étude, FRESCO, est une étude supportive de l'AMM qui a été conduite chez des patients dans une ligne un peu plus précoce que celle de l'AMM et dans une population exclusivement asiatique.

L'étude pivotale FRESCO-2, sur laquelle je vais revenir brièvement parce qu'elle sera rappelée par nos experts, est une étude comparative versus placebo randomisée ayant inclus près de

700 patients atteints de cancer colorectal en échec d'une chimiothérapie standard de seconde ligne. Il fallait également que les patients soient en échec ou intolérants au traitement par LONSURF ou STIVARGA. Dans la population de cette étude FRESCO-2, on dispose de patients ayant reçu soit LONSURF, soit STIVARGA, et des patients ayant reçu ces deux traitements.

Le critère de jugement principal était la survie globale, qui était significative en population ITT en faveur du fruquintinib avec un gain relativement modeste avec une survie médiane de 7,4 dans le groupe fruquintinib versus 4,8 dans le groupe placebo. On avait un critère de jugement secondaire hiérarchisé, la survie sans progression, qui est également significative en population ITT.

La qualité de vie était exploratoire.

Sur le plan de la tolérance, on avait plus d'événements indésirables de grade 3 dans le groupe fruquintinib avec près de 63 % des patients versus 50,4 % dans le groupe placebo.

Nous n'attendons aucune nouvelle donnée pour ce développement puisqu'on est dans le cadre d'une AMM pleine et entière.

À titre d'information, il y avait une ambiguïté au niveau de la deuxième partie du libellé de l'AMM sur l'interprétation du « ou ». Cette ambiguïté a été levée. C'est bien un « et/ou » et le périmètre de l'indication de l'AMM comprend bien les patients qui ont reçu l'un ou l'autre des traitements LONSURF ou STIVARGA, et les patients ayant reçu les deux traitements.

L'essai pivotal FRESCO-2 était randomisé versus placebo avec des résultats significatifs en ITT en survie globale et en survie sans progression. À titre d'information, les résultats en sous-groupes en fonction du traitement antérieur reçu, LONSURF et/ou STIVARGA, allaient dans le même sens que ceux de la population ITT, mais on est sur des résultats en sous-groupes, donc cela reste exploratoire. Le sous-groupe LONSURF ou STIVARGA représente 60 % des patients de l'étude FRESCO-2 et dispose de comparateurs. Pour rappel, c'est du placebo qui a été utilisé dans l'étude.

Pour le sous-groupe LONSURF et STIVARGA, qui correspond à 40 % des patients de la population ITT de l'étude, on est en traitement de dernier recours, donc il n'y a pas de comparateur actif, ce qui est cohérent avec le placebo utilisé dans l'étude.

La qualité de vie était uniquement exploratoire.

Pour rappel, vous avez évalué le STIVARGA et le LONSURF respectivement en 2014 et 2016 et vous avez attribué à ces produits un SMR faible et une ASMR V, pour tous les deux. Plus récemment, vous avez vu l'association LONSURF-bévacizumab pour laquelle vous avez attribué un SMR modéré et une ASMR V.

Nous avons fait appel pour ce dossier au Docteur Blondon et au Professeur Chevret. Nous avons également la contribution écrite de l'association Patients en réseau.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT. - Je vais porter la contribution associative. Concernant l'impact de la maladie sur les patients, le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent chez l'homme après ceux de la prostate et du poumon. C'est le cancer le plus

fréquent chez la femme après celui du sein. Il touche chaque année 47 000 personnes en France dont environ 26 000 hommes et 21 000 femmes. Il est responsable de 17 000 décès. Il représente la deuxième cause de décès par cancer, deuxième cause chez l'homme et troisième chez la femme.

Le taux de survie à 5 ans au stade métastatique est de 13 %. Les principaux sites métastatiques sont le foie, les ganglions lymphatiques, les poumons, le péritoine et les os. Les traitements actuels pour le cancer colorectal métastatique sont peu nombreux, en général quatre lignes de traitement seulement. Je ne vais pas les reprendre puisqu'ils ont été donnés.

L'impact de la maladie sur les patients, c'est une fatigue physique et intellectuelle importante. Ils évoquent notamment le brouillard persistant suite aux chimiothérapies, de nombreux problèmes digestifs souvent invalidants et les handicaps liés au port d'une stomie. Les douleurs variables selon les atteintes avec les sites métastatiques de l'ascite abdominale, la toux liée aux métastases pulmonaires et les effets secondaires des traitements.

Ils évoquent une diminution de leur activité quotidienne et souvent un arrêt de leur activité professionnelle, une activité sexuelle compliquée avec un manque de désir et des douleurs, un impact psychologique avec du stress et de l'anxiété liés à l'évolution de la maladie et à une courte espérance de vie.

Sur les proches aidants, les aidants sont souvent très stressés par l'état de leur proche, leur impuissance, l'évolution de la maladie et toutes les tâches qu'ils sont amenés à prendre en charge notamment lorsque les patients sont jeunes ou de jeunes enfants. La maladie isole à la fois les patients et les aidants dans une vie souvent peu comprise de l'entourage. À cela s'ajoutent les difficultés financières liées à la perte de salaire lorsque l'aidant est le conjoint ou lorsqu'il y a une perte professionnelle du patient qui était support pour la famille. Les traitements existants, je ne vais pas les reprendre, sont décrits.

Quels sont les inconvénients des traitements actuels ? Ce sont les effets secondaires.

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne couvrent pas vos besoins ? Les patients sont désespérément en attente de traitements plus efficaces et engendrant le moins d'effets secondaires afin d'avoir une meilleure qualité de vie. Voilà en synthèse ce que donne l'association Patients en réseau sur cette contribution.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci à toi. Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Bonjour à tous. Les principaux éléments vous ont été donnés. Je vais essayer de les contextualiser et je vais traiter de l'accès précoce et du droit commun dans le même rapport. La prise en charge du cancer colorectal métastatique passe par une première ligne comprenant des schémas de chimiothérapie associée à certaines biothérapies et, comme je vous l'avais rappelé lors d'un dossier récent, on essaie d'épuiser toutes les combinaisons de ces chimiothérapies et de ces biothérapies, ce qui constitue une grande première ligne. Une fois qu'on a épuisé ces combinaisons, on passe à la ligne ultérieure que l'on appelle ici la troisième ligne qui n'est pas forcément la troisième ligne, une ligne

avancée qui peut comprendre deux traitements qui sont le LONSURF maintenant associé systématiquement au bévacicumab sauf contre-indication, ou le STIVARGA.

Ces deux médicaments sont comparés chacun aux soins de support et ne se sont pas comparés entre eux. Comme c'est rappelé dans le TNCD, il n'y a pas d'élément pour préférer l'un à l'autre. En général ils sont utilisés successivement, le choix de l'un ou l'autre se faisant plutôt en fonction du profil de tolérance que de données d'efficacité, puisqu'il n'y a pas de supériorité d'efficacité entre les deux.

Pour rappel, ces deux traitements en ligne avancée ont obtenu il y a une dizaine d'années, malgré un bénéfice démontré en survie globale d'environ deux mois, un SMR faible et une ASMR V. Sur les données en ligne avancée, l'un des points importants à privilégier était la qualité de vie et ces deux médicaments n'avaient pas démontré un bénéfice en termes de qualité de vie.

Nous avons maintenant le FRUZAQLA qui se présente dans une indication un peu ambiguë. C'est un médicament qui n'est pas une chimiothérapie cytotoxique. C'est un inhibiteur pan-VEGF, un peu comme le bévacicumab, mais c'est un traitement oral. Ce médicament se présente en ligne avancée puisque l'AMM est revendiquée chez les patients qui ont eu l'un ou les deux médicaments actuellement donnés en ligne avancée. Là, il y a une ambiguïté, mais c'est la population de l'étude princeps FRESCO-2 qui vous a été présentée.

J'ajoute que l'étude FRESCO qui est également dans le dossier présenté par l'industriel n'est pas pertinente pour nous puisque sa population est exclusivement chinoise, que les chimiothérapies qui ont été utilisées sont des schémas obsolètes chez nous. Seulement moins d'un quart des patients ont reçu des biothérapies. Enfin, il ne s'agit pas de la même ligne que celle revendiquée par l'AMM puisque les patients n'ont bénéficié ni de LONSURF ni de STIVARGA. Je pense que nous pourrions revenir à cette étude concernant les données de tolérance, mais qu'elle n'a pas d'intérêt pour nous sur les données d'efficacité.

L'étude FRESCO-2 sur laquelle s'appuie principalement la revendication du laboratoire, les résultats vous ont été présentés, est une étude randomisée, multicentrique, sur un nombre important de patients qui sont principalement et en très grande majorité des patients occidentaux représentatifs de la population qu'on est amené à traiter. Ce sont des patients exclusivement ECOG 0 ou 1. C'est un point important. Ce sont des patients ayant reçu pour 40 % d'entre eux toutes les options de chimiothérapie que l'on pouvait recevoir. Pour 60 % d'entre eux, ils ont reçu toutes les combinaisons de la première ligne de façon tout à fait loyale et soit le LONSURF, soit le STIVARGA. L'inclusion a été stratifiée sur le fait que les patients ont reçu soit les deux, soit une seule des thérapeutiques des lignes avancées.

Cette étude démontre de façon tout à fait robuste un bénéfice en survie globale. C'est un bénéfice modeste, mais tout à fait réel et qui est à mettre en regard avec l'espérance de vie très limitée des patients en ligne avancée d'un cancer colorectal et de l'absence de traitement spécifique en dehors des soins de support.

Il y a aussi un bénéfice tout à fait marginal en survie sans progression, mais la survie sans progression est très difficile à analyser parce que la médiane de survie sans progression est à peu près du même ordre que la médiane de la première analyse, donc je crois qu'il est très

compliqué d'en tirer quelque chose. Finalement, en termes de bénéfice pour le patient, je crois que ce n'est pas très pertinent.

Pour cette étude, il y a également des données de qualité de vie et il est absolument certain que dans les lignes avancées d'un cancer constamment fatal avec une poignée de semaines ou de mois d'espérance de vie, les données de qualité de vie sont absolument primordiales. On peut vraiment regretter que dans cette étude, ce soit un critère secondaire non hiérarchisé, qu'il n'y ait pas de PRO, pas d'étude de la douleur. Je pense que c'est quelque chose qui manque pour les traitements en lignes avancées, comme cela avait été souligné par la CT pour l'analyse du STIVARGA et de LONSURF. Ces données de qualité de vie ne montrent pas de bénéfice en qualité de vie de ce traitement, mais ce sont des données non démonstratives de toute façon.

Quant à la tolérance du traitement, bien sûr, par rapport aux soins de support, il y a plus d'effets indésirables. Dans l'étude FRESCO-2, cela se voit principalement au niveau des effets indésirables de grade 3 ou supérieur. Dans l'étude FRESCO en population chinoise, on voit beaucoup plus nettement que les effets secondaires en général et les effets secondaires graves, de grade 3 ou plus, sont nettement majorés dans le groupe traité.

En résumé, on a un traitement qui apporte en ligne avancée un bénéfice indéniable, mais relativement modeste en survie globale au prix d'effets secondaires relativement importants, et il n'y a pas de données démonstratives en termes de bénéfice en qualité de vie.

Pour ce qui est du droit commun, il est clair que ce médicament a sa place dans l'indication proposée de l'AMM. Je proposais de ne pas trop discuter de l'ambiguïté du positionnement en ligne parce que sur le plan pragmatique, ce médicament a clairement sa place, soit au même niveau que LONSURF et STIVARGA soit dans la ligne ultérieure. Pour ce qui est du droit commun, il ne me semble pas utile de le distinguer, mais cela pourrait l'être sur un plan formel.

Les données étant grossièrement les mêmes que celles que nous avons pour LONSURF et STIVARGA sur la ligne juste précédente, je proposerais d'aligner sur ce que la CT avait donné comme SMR et ASMR en 2015 et 2016, c'est-à-dire un SMR faible et une ASMR V, même s'il est vrai que cela minimise un peu le bénéfice réel du produit, mais je pense qu'il y a un souci de cohérence et je ne vois pas d'argument pour proposer une valorisation supplémentaire par rapport à ce qui avait été proposé pour LONSURF et régorafénib.

Ensuite, pour l'accès précoce, il s'agit très clairement d'une maladie grave et invalidante. Cela ne pose pas de problème. Le problème est l'existence de traitements appropriés. Clairement, pour les patients chez lesquels un seul des deux médicaments dits de troisième ligne a été proposé, il existe un traitement approprié qui est l'autre médicament de troisième ligne. C'est-à-dire que pour les patients qui ont reçu seulement le LONSURF, on peut donner le STIVARGA, et à l'inverse, pour ceux qui ont reçu le STIVARGA, sauf contre-indication, le LONSURF est un traitement approprié.

Je pense que pour ce qui est de l'accès précoce, par équité, on est amené à scinder l'indication et à considérer qu'il y a un traitement approprié lorsqu'un seul des deux médicaments de troisième ligne a été donné, et que lorsque ces deux médicaments ont été donnés ou qu'ils

sont contre-indiqués, alors, il n'y a pas de traitement approprié en dehors bien sûr des soins de support.

Ce point se retrouve pour la discussion de l'innovation puisqu'on peut considérer qu'il y a un bénéfice substantiel apporté aux patients en termes de survie globale, du moins, à défaut de démonstration d'un bénéfice substantiel en qualité de vie. Il y a un bénéfice qui à mon avis peut être considéré comme substantiel en survie globale, mais c'est le point de discussion que nous allons voir. Le besoin n'est pas couvert, mais exclusivement en dernière ligne, en dernier recours, et pas lorsque l'un des traitements appropriés est disponible.

Sur le fait que le traitement ne puisse pas être différé, au vu de la très faible survie globale des patients, il est clair que si le traitement apporte un bénéfice en survie globale, il ne peut pas être différé.

Je serais plutôt partisan d'accorder un accès précoce au vu du bénéfice en survie, mais uniquement en dernière ligne, et de le refuser si les deux médicaments de troisième ligne n'ont pas été donnés. J'espère avoir été clair parce que cette distinction entre dernière ligne et avant-dernière ligne est un peu subtile. Je suis prêt à répondre à vos questions au besoin.

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

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Hugues vient d'ouvrir la discussion. Il a parlé au départ d'un effet modeste, mais réel, qui est devenu maintenant substantiel en survie. D'abord, c'est un effet qui n'est pas constant dans le temps. Contrairement à tout à l'heure où nous avons vu un effet retardé, avec des courbes qui se croisaient initialement et qui s'écartaient doucement, là, c'est le contraire. Je ne sais pas si vous voyez les courbes. Elles se rapprochent. Puisque ce sont des courbes qui sont cumulées, de façon naturelle, quand l'effet est constant dans le temps, les courbes s'écartent. Là, elles se rapprochent.

Les statisticiens s'amuse à faire des choses bizarres. Moi, j'ai digitalisé les courbes. C'est ce que font les laboratoires lorsqu'ils vous présentent des MAIC. A partir de données de courbes de survie, on peut digitaliser les courbes et reconstruire les données individuelles pour pouvoir faire des tests ou des mesures d'effet que n'a pas calculé le laboratoire. Vous hésitez entre « modeste » et « substantiel ». J'ai voulu montrer dans cet exemple que si je calcule la différence de moyennes d'espérance de vie — puisque tu as utilisé ce terme, Hugues — entre les deux groupes de patients sur les 18 premiers mois de l'essai, on tombe sur 1,7 mois.

J'ai deux commentaires. Le premier était de dire qu'on ne sait pas interpréter la différence de médiane alors qu'on sait le faire pour une différence de moyenne puisque c'est une moyenne. Ces différences, la même chose que la différence des moyennes. Cela a un sens sur la population. C'est une différence d'espérance de vie dans les 10 premiers mois. C'est 1,7 mois dans cet essai. On pourrait d'ailleurs calculer une précision autour de cette différence de moyenne, ce que ne fait pas la différence de médiane.

Est-ce important ou pas ? C'est aux cliniciens de le dire. Je voulais juste vous rappeler que ce n'est pas une différence individuelle. Ce ne sont pas tous les patients qui vont vivre 1,7 mois en plus. C'est une moyenne. Cela veut dire que globalement, entre la population que l'on traite ou qu'on ne traite pas, on va avoir une différence d'espérance de vie de 1,7 mois. Je

voulais quand même le rappeler. Sur le fait que tout le monde va en profiter, non, je vous affirme le contraire. Il n'y a qu'à regarder la courbe de survie, il y a des décès dans la courbe bleue dès le début.

Enfin, je voulais juste vous signaler qu'il y a beaucoup de censures sur ces courbes. Il y a des censures terminales qui correspondent au fait que le suivi s'interrompt. Ce sont des censures administratives, mais au début du suivi il y en a beaucoup dans les deux courbes, les bleues et les rouges. Effectivement, quand on lit le protocole, il y a eu des sorties d'étude assez nombreuses liées à la mauvaise tolérance ou à des raisons personnelles du malade.

Je voulais surtout profiter de cet exemple pour vous dire que les risques ne sont pas proportionnels dans cette étude, que l'effet s'amenuise et que la différence moyenne d'espérance de vie dans une population qui reçoit ce traitement par rapport à une population qui ne la reçoit pas est de 1,7 mois sur 18 mois.

Je trouve dommage qu'on n'exige pas des laboratoires, puisqu'ils ont les données individuelles et que cela va plus vite que digitaliser ces courbes ce qui prend du temps, de nous donner des différences. Cela s'appelle des restricted mean survival times (RMST). Je trouve cela beaucoup plus interprétable pour quantifier ce que vous appelez des espérances de vie.

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

M. le Dr BLONDON, membre de la CT. - Je réponds juste. C'est vrai que c'est intéressant. Le RMST est une aire sous la courbe, en quelque sorte. C'est cela ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Ce n'est pas en quelque sorte. C'est l'aire sous la courbe. On a l'impression que c'est important, mais l'écart que l'on voit entre les courbes est trompeur.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT. - C'est une estimation. C'est pour donner un ordre d'idée. C'est ce que j'avais déjà dit la dernière fois. Nous sommes bien au fait, nous cliniciens, que le bénéfice est statistique et pas individuel. C'est très clair.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - C'est un effet moyen. Ce n'est pas statistique. C'est un effet moyen.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT. - D'accord, moyen. L'autre point concerne le terme substantiel que j'ai utilisé. Je l'ai utilisé à dessein parce que c'est le terme requis pour l'innovation et je pense que toute la discussion pèse sur la substantialité ou non de ce bénéfice modeste. Je ne sais pas ce qu'on entend par substantiel, mais si on reconnaît l'innovation, c'est qu'on reconnaît un bénéfice dit substantiel.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je sais bien, c'est pour cela que j'ai insisté sur ce que nous avons comme données pour quantifier cette substantialité ». Nous sommes d'accord.

M. le Pr COCHAT, Président. - Albert ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT. - Catherine a parlé de la qualité de vie. Hugues en parle aussi. Les patients qui ont été inclus dans l'étude sont tous ECOG 0 ou 1. Cela veut dire que ce

sont des patients autonomes. Comment peut-on être autonome quand on sait que dans les 4 à 7 mois, le patient va décéder ? Cela va dire que ce sont des patients qui sont globalement très altérés. Ces patients existent-ils dans la vraie vie ? Peut-on espérer que derrière, il y ait des patients qui puissent bénéficier de cela avec un ECOG 0 et 1 ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- La réponse est oui. Il y en a, heureusement. Dans le cancer du côlon, il y a des patients qui arrivent en ligne avancée dans un bon état général. En revanche, j'ai oublié de le dire et merci de le rappeler, pour le LONSURF et le STIVARGA, il y avait une restriction du remboursement aux patients strictement ECOG 0 ou 1. Cela ne figure pas dans l'AMM. Je pense qu'il faudrait aussi que nous le demandions pour ce médicament eu égard aux inclusions dans l'étude. Il y a des patients qui arrivent après avoir reçu un certain nombre de lignes de chimiothérapie en état général correct, oui. Il y en a.

M. le Pr COCHAT, Président.- Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'ai lu dans ton rapport que le taux de réponse était d'un côté de 1,5 % versus 0 %. Peux-tu commenter là-dessus ? Est-ce parce que ce sont les anti-VEGF ? Est-ce que les traitements alternatifs sur lesquels tu veux aligner l'évaluation ont le même genre d'« efficience » ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je vais te répondre un peu latéralement pour te dire que dans d'autres cancers digestifs, par exemple le carcinome hépatocellulaire, avec les anti-VEGF qui ne sont donc pas des chimiothérapies cytotoxiques, mais qui sont des médicaments qui probablement jouent sur la trophicité tumorale, on obtient des bénéfices en survie sans aucun taux de réponse, donc c'est quelque chose qui ne surprend pas. Je ne sais pas si j'ai répondu à ta question.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Tout à fait. En fait, dans le poumon, les anti-VEGF ont une action très discutée et modeste. C'est pour cela que je posais la question.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est modeste. Il y a deux études bien faites qui démontrent qu'il y a un bénéfice en survie, là encore modeste, mais ce sont 2 mois à mettre en rapport avec la survie globale à ce stade de la maladie.

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

M. MAURA, pour la CNAM.- Je fais juste une remarque pour apporter mon soutien totalement intellectuel aux analyses que fait Sylvie qui s'évertue à montrer, CT après CT, la faiblesse des dossiers et les biais qui existent, ce qui est valable aussi pour le précédent dossier. Je pense que c'est bien de rester vraiment sur les données plutôt que de trouver des qualificatifs. Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Catherine ?

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je suis la réflexion du début. Dans quel état sont les patients ECOG 0 ou 1 en dernière ligne qui ont déjà eu tous les traitements ? On parle d'un médicament auquel on va mettre un SMR faible et une ASMR V, apparemment. Cela ne me paraît pas très innovant. Je me demande si cela vaut la peine d'accélérer ce médicament par

rapport à ce qu'a dit Sylvie sur la méthodologie et les bénéfices pour le patient au regard de la tolérance qui n'est pas bonne du tout. Je m'interroge.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- L'avantage est que nous aurons des données dans la vraie vie.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ai une question en marge de tout ce que l'on vient de dire. C'est une question au chef de projet. Dans la population de patients, il est précisé qu'il y en a 691 de 12 à 35 ans. Le pédiatre que je suis a été très surpris de voir 12 ans dans cette pathologie.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, c'est une coquille sur la diapositive. Ce sont uniquement des adultes.

M. le Pr COCHAT, Président.- Même si c'est 18 ans, quel est l'âge des plus jeunes de cette étude ? Je ne l'ai pas vu. Peut-être que tu sais, Hugues.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Non, je ne sais pas. J'avoue que je n'ai même pas regardé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis surpris par la fourchette.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, oubliez, c'est un ancien diaporama, c'est une coquille.

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

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce sont des adultes qui étaient inclus.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Les plus jeunes ont 25 ans dans le bras traité et 30 ans dans le bras placebo. C'est dans le rapport. Il y a pas mal d'asiatiques.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est rare, mais à 25 ans nous en voyons dans les Lynch.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y en avait plus en Asie, d'ailleurs. Il y avait pas mal d'Asiatiques dans cette étude. Non ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est dans FRESCO que ce ne sont que des Chinois.

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans FRESCO-2, il y a 10 % de populations asiatiques.

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

Un chef de projet, pour la HAS.- J'ai une petite remarque par rapport au positionnement éventuel du produit. On veut le placer après le LONSURF et le STIVARGA, donc quasiment en quatrième ou cinquième ligne. Quelle est la quantité d'effet dans cette population en sachant que celle-ci est un sous-groupe de 40 % de l'étude qui est proposée et que dans la lecture de Sylvie, dans l'analyse qu'elle fait, on a en moyenne 1,7 mois de delta en OS dans une population complètement hétérogène puisque les 60 % restants se sont répartis un échec à

une monothérapie, soit par STIVARGA soit par LONSURF ? Même ce chiffre de 1,7 provient d'un niveau de maladie différent dans la population de l'étude.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Les patients étaient stratifiés selon qu'ils avaient reçu un ou deux des médicaments dits de troisième ligne, et l'analyse de ces sous-groupes, encore une fois stratifiés, montre que la quantité d'effet est équivalente que les patients soient en deuxième ou troisième ligne.

Un chef de projet, pour la HAS.- Quand on regarde dans cette analyse exploratoire, cela ne marche pas en échec du régorafénib. On ne sait pas si c'est l'effectif qui fait que, mais en tout cas, c'était hétérogène dans cette analyse de sous-groupe exploratoire.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je crois qu'il n'y a qu'une poignée de patients qui ont reçu du régorafénib. C'est vraiment très peu. Les écarts-types sont importants.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je ne sais pas quel est le poids de 40 % pour ce delta de 1,7 mois en OS, surtout dans le cadre de l'accès précoce.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Surtout que la démonstration que vient d'évoquer Hugues sur le fait que c'est homogène porte sur l'effet relatif et pas sur l'effet absolu. Cela peut effectivement changer. Une mesure absolue, si on ne part pas du même niveau de base, ce n'est pas forcément la même chose.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je propose que nous passions au vote. Nous votons d'abord le droit commun puis l'accès précoce. C'est un peu ? AMM.

Pour le droit commun, le Bureau était tout à fait de l'avis de Hugues et proposait une forme d'alignement sur STIVARGA et LONSURF, qui était un SMR faible et une ASMR V, et c'est important de noter ce SMR faible et cette ASMR V parce que si on discute ensuite un accès précoce, nous étions assez réservés, d'une part parce que le droit commun donnerait un SMR faible et une ASMR V — mais ce n'est pas l'argument parce que nous devons les évaluer séparément — mais aussi parce que nous avons été tout à fait d'accord avec ce qui a été dit par Hugues et Sylvie, mais surtout choqués par le fait que l'on a une survie supplémentaire à la marge.

Du point de vue des patients, ce n'est jamais à la marge, j'en suis bien conscient, mais sans analyse autre qu'exploratoire de la qualité de vie, dans ce contexte, c'est assez choquant. Il y a aussi le problème du traitement approprié développé par Hugues et même en scindant l'indication comme tu proposais, Hugues, nous n'étions pas enthousiastes pour cet accès précoce. La discussion était assez riche, notamment sur le plan méthodologique. Je vous laisse voter d'abord le droit commun, puis l'accès précoce.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'interviens juste un instant parce que c'est un problème que l'on se pose régulièrement, et notamment dans les cancers digestifs malheureusement. Que ce soit en première, deuxième ou troisième ligne, les bénéfices des traitements prétendument innovants sont toujours de cet ordre, c'est-à-dire une toute, toute petite poignée de mois, et c'est toujours la même question. Un bénéfice incrémental est-il un

bénéfice substantiel ? je ne sais pas si on a des critères extrêmement lourds pour répondre à cette question et nous sommes chacun confrontés à notre subjectivité vis-à-vis de cela.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis tout à fait d'accord.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Je ne sais pas s'il est toujours d'actualité de le faire, mais pour le vote, n'oubliez pas de voter un SMR insuffisant en miroir si vous voulez restreindre aux ECOG 0 ou 1.

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans les autres avis, dans la population d'inclusion FRES, il n'y avait que des patients ECOG 0 ou 1. Cela avait été fait sur LONSURF.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous avons tenu compte de l'ECOG ? Je ne m'en souviens pas et c'est vraiment inhabituel qu'on en tienne, mais cela ne me choque pas.

Un chef de projet, pour la HAS.- Si. Sur les trois avis, il y a eu une restriction sur l'ECOG. Également en 2024, sur l'association LONSURF-bévacizumab, il y a eu une information dans l'indication sur le gène RAS qui a été ajoutée.

M. le Pr COCHAT, Président.- Là, ce n'est pas le cas, par contre.

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans les critères d'inclusion de l'étude, le traitement anti-EGFR était si les patients étaient avec un gène RAS de type sauvage. Il y avait cela aussi. C'était juste une précision.

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela ne concernait pas le miroir.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Non.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Cela n'a aucun sens dans cette indication. Cela ne veut rien dire dans le cas particulier de cette évaluation. On ne va pas mettre un truc comme cela, cela ne veut rien dire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Es-tu d'accord pour que nous fassions un miroir pour les ECOG autres que 0 ou 1 ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, bien sûr. Il faut être cohérent avec ce qu'on a donné pour LONSURF et régorafénib.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. À l'unanimité des 22 voix, vous avez voté pour une absence d'ISP, un SMR faible et une ASMR V, ainsi qu'un SMR insuffisant concernant l'ECOG.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est donc un SMR faible, une ASMR V, sans ISP, et un SMR insuffisant en miroir. Nous passons à l'accès précoce.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 21 voix contre et 1 voix pour.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. C'est un vote contre l'accès précoce.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il faut voter les questions, Pierre.

M. le Pr COCHAT, Président.- Bien sûr, désolé.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Pour le premier critère, il y a 22 voix favorables. Pour le deuxième critère, il y a 21 voix défavorables et 1 voix favorable. Pour le troisième critère, il y a 20 voix défavorables et 2 voix favorables. Pour le quatrième critère, il y a 21 voix défavorables et 1 voix favorable.

C'est un refus de l'accès précoce.

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