



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 novembre 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 - Inscription - FRUZAQLA 1 et 5 mg (cancer colorectal métastatique (CCRm)) (fruquintinib) (CT-20884)

(Anne-Charlotte Thorén, le Pr Jean Marc Phelip et Anaïs Billard rejoignent la séance.)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Mesdames et messieurs du laboratoire Takeda, bienvenue à la commission. Nous allons vous écouter pour donner suite à votre demande d'audition du produit FRUZAQLA dans le contexte du cancer colorectal métastatique. Le dossier sera présenté par notre cheffe de projet. Vous aurez un quart d'heure de présentation. Ensuite, nous pourrions discuter avec vous pendant une dizaine de minutes si les membres de la commission ont des questions à vous poser.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Vous recevez aujourd'hui le laboratoire Takeda pour l'audition de la spécialité FRUZAQLA, qui est une thérapie ciblée de type inhibiteur de tyrosine kinase. On vous a remis ici l'indication de l'AMM concernée. C'est chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique qui ont été traités antérieurement par les traitements standards disponibles, à savoir les chimiothérapies et les thérapies ciblées de type anti-VEGF et anti-EGFR, qui ont progressé ou sont intolérants au traitement par l'association trifluridine-tipiracil, le LONSURF, ou par régorafénib, le STIVARGA.

C'est un produit qui a eu un accès compassionnel depuis le début de l'année, avec une centaine de patients traités au moment du dépôt du dossier. Cette audition fait suite à un SMR faible et une ASMR V octroyés par la CT il y a quelques semaines, dans un périmètre un peu plus restreint que celui de l'AMM, puisqu'on n'est que chez les patients ayant un score ECOG 0-1. À noter également que l'accès précoce a été évalué dans le même temps et dans la même indication et a été refusé.

Vous avez les revendications initiales du laboratoire qui demandaient un SMR important et une ASMR IV dans le périmètre d'indication de l'AMM.

Pour l'évaluation de ce dossier, on disposait des résultats d'une étude comparative, l'étude FRESCO-2, randomisée en double aveugle, qui avait comparé un bras fruquintinib versus placebo, chez environ 700 patients qui avaient reçu comme traitement antérieur de la chimiothérapie, plus ou moins associé à de la thérapie ciblée et qui étaient en échec ou intolérants à un traitement par STIVARGA et/ou LONSURF.

L'analyse principale s'est faite en population ITT. Le critère de jugement principal était la survie globale qui sortait significative en faveur du fruquintinib avec une survie médiane de 9,3 mois dans le bras fruquintinib versus 6,6 mois dans le bras placebo, soit une estimation ponctuelle de 2,6 mois. On disposait également de résultats issus d'analyses en sous-groupes exploratoires en fonction du traitement antérieur reçu, à savoir LONSURF et/ou STIVARGA.

La CT avait basé ses conclusions sur les résultats en ITT, sans tenir compte des résultats issus des analyses en sous-groupes qui étaient exploratoires, avec, pour le sous-groupe des patients LONSURF ou STIVARGA, qui représentaient la majorité des patients de la population ITT, un

choix du comparateur qui était discutable. Puisqu'il y a des CCP qui sont disponibles, notamment pour les patients pour lesquels STIVARGA ou LONSURF pouvaient être une option thérapeutique. Pour le sous-groupe LONSURF et STIVARGA, qui représentait uniquement 40 % des patients de l'étude, nous étions effectivement en dernier recours, sans comparateur cliniquement pertinent actif disponible, ce qui était cohérent avec le choix du placebo dans l'étude.

On n'avait pas de données chez les patients qui avaient un score ECOG supérieur à 1, pour la restriction aux patients ECOG 0-1. La quantité d'effet a été jugée comme faible, d'autant plus qu'on n'avait aucune donnée de qualité de vie robuste chez ces patients dans une ligne avancée de cancer. La CT a également noté qu'étant donné le fait que c'était une étude versus placebo, il n'y avait pas de possibilité de positionner le FRUZAQLA par rapport au LONSURF et au STIVARGA.

Enfin, concernant la tolérance, comme attendu, on avait plus d'effets indésirables graves de grade supérieur ou égal à 3 ou d'événements indésirables d'intérêts particuliers dans le groupe fruquintinib par rapport au groupe placebo.

Voilà pour les éléments que l'on souhaitait vous rappeler en introduction.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Vous avez la parole pour 15 minutes.

M^{me} THOREN.- Je remercie tout d'abord pour cette introduction. Monsieur le Président, messieurs les vice-présidents, mesdames et messieurs, nous vous remercions de nous accorder ce temps d'échange avec vous. Je dirige le département accès au marché Oncologie. Je suis accompagnée de madame Anaïs Billard, responsable médicale tumeurs solides, et du professeur Jean-Marc Phelip.

Nous souhaitons aujourd'hui discuter avec vous du fruquintinib pour lequel vous avez octroyé, comme il vient d'être mentionné, un SMR faible et un niveau d'ASMR V. Selon la doctrine de la commission, une ASMR V correspond à une absence de progrès thérapeutique. Il nous paraissait essentiel de venir accompagner le professeur Phelip pour discuter avec vous des résultats cliniques du fruquintinib, et de son apport thérapeutique pour les patients dans le traitement du cancer colorectal métastatique.

Aussi, en cohérence avec le niveau de preuve, la balance bénéfice-risque et l'apport du produit dans la stratégie thérapeutique que le professeur Phelip vous détaillera dans quelques instants, nous sollicitons aujourd'hui auprès de vous un SMR important et une ASMR IV dans l'indication accordée par la HAS correspondant à une amélioration mineure.

Je vais maintenant céder la parole au professeur Jean-Marc Phelip qui va vous développer en quoi le fruquintinib apporte un progrès mineur dans la stratégie thérapeutique.

M. PHELIP.- Bonjour à tous et merci de me donner ces quelques minutes pour vous parler du cancer colorectal métastatique et notamment des formes réfractaires au traitement habituel. Je dirige le département d'hépto-gastro-entérologie et d'oncologie digestive au CHU de Saint-Étienne, et je suis actuellement vice-président de la fédération francophone de

cancérologie digestive. J'ai une activité quotidienne en oncologie digestive depuis bientôt 30 ans.

Je vais d'abord vous parler un petit peu de l'environnement ou de l'épidémiologie rapidement du cancer du côlon métastatique. C'est un cancer très fréquent, c'est le troisième cancer en fréquence en France. Cela représente plus de 47 000 nouveaux cas par an avec une incidence qui augmente régulièrement depuis 20 ans, lentement mais sûrement. Ce cancer va concerner environ une personne sur 20 dans sa vie, ce qui est une priorité en termes de santé publique.

Ce cancer est grave puisqu'on observe plus de 17 000 nouveaux décès par an en France dus au cancer colorectal. Le taux de survie à cinq ans, c'est-à-dire à moyen terme, est très médiocre, moins de 10 % des patients seront en vie à cinq ans. En sachant qu'on a fait beaucoup de progrès sur la survie à court et moyen terme grâce aux innovations thérapeutiques et à un meilleur ciblage des patients, mais c'est un cancer qui reste très grave avec des pronostics à moyen terme très mauvais.

En termes de prise en charge, et à l'instar de ce qui se fait dans beaucoup d'autres tumeurs solides, on va pouvoir proposer à nos patients des successions de lignes de traitement. Ces lignes sont assez bien définies pour les deux premières avec de la chimiothérapie cytotoxique à laquelle on va ajouter des thérapies ciblées en fonction du profil moléculaire des patients principalement.

Après la deuxième ligne, on est dans une situation qu'on appelle traitement de recours ou cancer du côlon métastatique réfractaire. C'est-à-dire qu'ils ont été en échec des thérapies cytotoxiques et des anticorps anti-VEGF et anti-angiogéniques. On a deux options thérapeutiques jusqu'à présent avec le trifluridine-tipiracil plus ou moins le bevacizumab puisque cette association a montré son intérêt dans un essai récent. Nous avons eu l'occasion d'en discuter ensemble.

L'autre option est le régorafénib, une TKI à forte activité anti-angiogénique qui est un médicament déjà un peu ancien. C'est un médicament compliqué, car il a un profil de tolérance clinique très défavorable et beaucoup de nos patients ne peuvent pas recevoir ce traitement.

Il faut noter que quand on regarde les données des registres français, où l'on prend en compte tous les cancers du côlon métastatique en France sur une période donnée, on observe que seulement 70 % des patients vont pouvoir recevoir une première ligne, et qu'ensuite, à chaque ligne successive, on va perdre en quelque sorte la moitié des patients. En deuxième ligne, c'est 40 % seulement des patients qui vont pouvoir être traités, c'est 20 % en troisième ligne et quand on est sur la quatrième ligne ou plus, ce qui nous intéresse aujourd'hui, cela concerne une minorité de nos patients, seulement 10 %.

D'autre part, j'attire votre attention sur le fait que quand on prend la survie globale d'un patient avec un cancer du côlon, 50 % de cette survie va être expliquée sous la dépendance des deux premières lignes. Cela veut dire que 50 % de la survie de nos patients aujourd'hui dépendent de ce que l'on va pouvoir proposer après la deuxième ligne. Ce n'est donc pas négligeable et ce sont finalement ces éléments qui nous ont permis d'améliorer le pronostic

depuis une vingtaine d'années. Puisque sans traitement, la médiane de survie d'un cancer du côlon métastatique est de six mois et aujourd'hui, on arrive à 35 mois en moyenne, grâce à ces progrès successifs.

Historiquement, on avait ces deux options. On en a parlé, le régorafénib validé dans deux essais de phase III, ou le LONSURF, trifluridine-tipiracil validé aussi dans deux essais de phase III versus placebo. Les résultats en termes de bénéfices de survie globale et de survie sans progression, il faut bien reconnaître qu'ils étaient modestes, mais à l'époque, on n'avait que ces options. Les deltas de survie globale étaient de 1,4 et 1,8 mois, un petit pas je dirais, mais significatif. Le bénéfice de survie sans progression médiane se comptait en jours, c'étaient des traitements qui nous ont permis de proposer des options à nos patients, mais avec un bénéfice, malheureusement pour la plupart d'entre eux, qui était assez modeste.

Pour différencier ces deux traitements, les résultats ne nous permettaient pas de dire que l'un était meilleur que l'autre. Nous avons examiné les profils de tolérance, et là, nous avons des éléments très intéressants. La toxicité du régorafénib est principalement clinique et difficile à supporter pour nos patients, avec des syndromes main-pied de grade 3-4 dans plus de 16 % des cas. On observe également de la fatigue, de l'hypertension qui pose assez peu de problèmes, car on sait la traiter, de la diarrhée qui peut être sévère, et des éruptions cutanées.

J'attire votre attention sur le syndrome main-pied, qui pour un patient est vraiment très délétère en termes de qualité de vie. Ce sont des malades qui ne peuvent plus du tout faire leurs activités quotidiennes.

Avec le LONSURF, on a en revanche un profil de toxicité qui est essentiellement hématologique, principalement avec des neutropénies dans 40 % des cas et des anémies dans 20 % des cas. Cela nécessite toujours une vigilance particulière sur ces effets secondaires potentiels.

Nous avons eu l'arrivée récente du fruquintinib, là aussi une TKI à forte activité anti-angiogénique qui a été développée et validée dans un essai de phase III avec une méthodologie extrêmement bien faite, versus placebo, en double aveugle. Ce sont des choses qu'on n'a pas souvent en cancérologie des tumeurs solides. Les patients étaient lourdement pré-traités puisqu'ils étaient en échec des chimiothérapies cytotoxiques, des anticorps anti-VEGF et anti-EGFR, mais aussi du trifluridine-tipiracil et/ou régorafénib.

Il faut savoir que beaucoup de patients ne pouvaient pas recevoir le régorafénib, et ça, on le connaît parfaitement dans notre pratique clinique à cause de cette toxicité sévère. La seule option en termes de bras de référence était donc le bras placebo.

L'objectif principal était la survie globale avec une hypothèse de bénéfice en termes de médiane de survie globale.

La population incluse dans l'essai était comme attendue et finalement très représentative de ce que nous observons en pratique clinique, notamment avec des durées d'évolution de la maladie métastatique très longues. On se situe vraiment dans un moment d'impasse thérapeutique. On est là, après tout ce qui se fait, y compris le LONSURF et le régorafénib. On

a plus de 18 mois d'évolution de la maladie métastatique dans 90 % des cas. Les patients avaient reçu plus de trois lignes, c'est-à-dire quatre lignes ou plus de traitements dans plus de 70 % des cas. On était vraiment à un stade très avancé de la maladie.

Dans les traitements reçus antérieurement, ils avaient quasiment tous reçu des anticorps anti-VEGF, 40 % avaient reçu des anticorps anti-EGFR, ce qui est normal puisque ces médicaments ne peuvent s'adresser qu'à des patients qui ne présentent pas de mutations de l'oncogène RAS. Quand on regarde le trifluridine-tipiracil, 90 % d'entre eux l'avaient reçu, soit seul, soit avec le régorafénib. Quand on regarde le régorafénib, un peu moins de 10 % l'avaient reçu seul, mais presque 50 % l'avaient reçu seul ou avec le trifluridine-tipiracil.

Concernant la survie globale, l'objectif principal de l'étude montre que les courbes se séparent très tôt dans la maladie. Le bénéfice est statistiquement très significatif, avec des médianes qui passent de 4,8 à 7,4 mois, un delta de 2,6 mois, ce qui est tout à fait considérable à ce niveau de la maladie. Sur les essais antérieurs, on avait des deltas beaucoup plus petits, alors que les malades étaient moins pré-traités. Le *hazard ratio* est à 0,6, ce qui est extrêmement pertinent en cancérologie des tumeurs solides.

En termes de survie en progression, c'est presque encore mieux. On a un doublement de la médiane de survie sans progression qui passe de 1,6 à 3,7, un delta de près de deux mois, là encore avec des résultats vraiment très significatifs et un *hazard ratio* inédit à 0,3, ce qui montre tout à fait l'efficacité de ce traitement.

En termes de tolérance, nous, cliniciens, avons été au départ assez inquiets puisqu'on avait l'expérience du régorafénib qui était une expérience difficile. Les résultats de l'étude sont plutôt très rassurants puisqu'on n'est guère au-dessus de ce que l'on observe avec le placebo dans une étude en double aveugle, c'est tout à fait très intéressant.

Quand on regarde la typologie des effets secondaires, vous voyez que l'on retrouve l'hypertension qui pose peu de problèmes parce que ce n'est pas très impactant sur la qualité de vie, et on sait le traiter très bien. On retrouve un peu de diarrhée, mais vous voyez que les chiffres sont très bas, beaucoup plus bas que ce que l'on a observé dans l'étude CORRECT avec le régorafénib. Et surtout, le syndrome main-pied grade 3,4 dans 6 % des cas, on est 10 points en dessous de ce qu'on a avec le régorafénib. Pour nous, cliniciens, c'est vraiment un point très important et d'ailleurs, pour ceux qui ont eu, comme moi d'ailleurs, la chance d'utiliser ce médicament dans le cadre de l'accès compassionnel, on a tout de suite vu que ce médicament, on peut le donner à pleine dose chez tous nos malades, avec bien sûr une vigilance, mais sans difficulté.

Au total, vous voyez que l'efficacité qui est au rendez-vous, la tolérance qui est plutôt très bonne, font que l'analyse exploratoire de la qualité de vie a montré qu'elle n'était pas dégradée dans le bras fruquintinib.

J'en ai bientôt terminé. Aujourd'hui, on a finalement, factuellement, trois options thérapeutiques, le régorafénib, le trifluridine-tipiracil et le fruquintinib. Vous voyez qu'en termes de résultats bruts, on est sur des deltas qui sont beaucoup plus importants avec le fruquintinib, puisqu'on est à 50 % de plus, si on compare les chiffres, alors même qu'on est

sur des maladies beaucoup plus avancées, puisque dans 73 % des cas dans l'étude FRESCO-2 avec le fruquintinib, les patients avaient reçu 4 lignes ou plus, alors qu'on était sur seulement 49 % dans l'étude CORRECT avec le régorafénib.

Vous voyez qu'alors qu'on est beaucoup plus loin dans la maladie, on a un delta de bénéfices en survie globale qui est le plus important. De la même manière, en survie sans progression on est à plus de 2 mois, alors que dans les études antérieures avec le régorafénib et le trifluridine/tipiracil, on était à quelques jours.

La tolérance n'est en plus pas plus mauvaise, elle est même plutôt meilleure si on se compare au régorafénib. Vous voyez qu'avec le fruquintinib, on gagne sur tous les points et c'est un médicament que nous attendons avec impatience pour nos malades.

En conclusion, le fruquintinib, dans cette étude FRESCO-2, a montré un bénéfice sur tous les critères, survie globale, survie sans progression, qualité de vie, même si c'était un critère exploratoire chez des malades qui étaient très lourdement pré-traités, donc en échec de tous les traitements, dans une situation d'impasse thérapeutique. C'est vraiment un médicament qui doit modifier nos pratiques sur ces cancers très avancés. D'ailleurs, il est actuellement déjà référencé dans le TNCD, dans les recommandations françaises, avec le plus haut niveau de grade des recommandations.

Je vous remercie.

M^{me} THOREN.- Merci, professeur. En résumé, afin de considérer à leur juste valeur les résultats cliniquement pertinents du fruquintinib, ainsi que le progrès substantiel qu'il apporte dans la stratégie thérapeutique, dans une pathologie où les patients sont en impasse thérapeutique à ce jour, et pour rester cohérent avec les déterminants de la doctrine, nous sollicitons pour l'indication choisie par la HAS un SMR important et un niveau d'ASMR de niveau IV.

Nous vous remercions et nous sommes à votre disposition pour toute question.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci de votre présentation très claire, très argumentée et d'avoir tenu le temps également. Des questions ? Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Bonjour, merci pour votre commentaire. J'aurais une question sur l'évaluation souhaitable pour les patients en ligne très avancée, dont vous avez rappelé effectivement que leur espérance de vie est extrêmement limitée pour une maladie qui est constamment fatale.

Je voulais savoir si vous ne pensez pas que dans ces évaluations, et je ne parle pas seulement du FRUZAQLA, mais en général, il manque des critères, comme vous l'avez dit, de qualité de vie qui, en l'occurrence, ne sont que des critères exploratoires. Ne faudrait-il pas que ce soient des critères secondaires, voire éventuellement le critère principal des études, ou des critères de type évaluation de la douleur ou idéalement des PRO ?

M. PHELIP.- Merci pour votre question. Il est certain que ces malades sont fragiles. Ils ont déjà été lourdement pré-traités et la qualité de vie est évidemment un élément important. Le

problème de la qualité de vie, c'est toujours comment on la mesure ? Il y a un certain nombre de critères un peu subjectifs que vous connaissez bien. Il est vraiment très rare, et j'avoue que je n'ai pas en tête d'exemple, en cancérologie colorectale, même en cancérologie digestive, de critère principal de qualité de vie, y compris sur ces malades très lourdement pré-traités.

Ce que je veux dire, c'est que quand vous avez un traitement qui est efficace, qui se prend per os, qui ne nécessite pas d'hospitalisation, qui est relativement peu toxique, je ne connais pas d'exemple où la qualité de vie ne soit pas au rendez-vous. Quand la tolérance est bonne, la qualité de vie n'est pas dégradée, surtout si le médicament est efficace. Je crois que cela aurait été dangereux et ça aurait donné une évaluation un peu subjective du traitement, on avait pris ce critère en critère principal.

Il est fréquent qu'on l'ait en critère secondaire, parfois préplanifié, parfois pas, mais je n'ai pas d'exemple non plus de cas où les données de qualité de vie ont modifié la pratique clinique. En cancérologie digestive, je n'ai aucun exemple. Pour moi, si le traitement est globalement bien toléré et qu'il est efficace, il faut le donner à nos patients.

Les PS0-1 s'imposent à ce stade de la maladie parce que pour le coup, les PS2 sont beaucoup plus fragiles et là, on a une grande crainte de détériorer la qualité de vie. En pratique de tous les jours, ce sont en général les PS0-1 qu'on traite. Ce sont finalement des malades très sélectionnés.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Catherine Simonin.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT. Bonjour, merci pour votre présentation. Je représente ici les patients et justement concernant les critères de qualité de vie, peut-être pas en critère principal de l'étude, mais au moins en critère hiérarchisé pour qu'on puisse avoir les données et s'en servir dans l'évaluation. C'est vraiment une demande des patients que d'avoir ce type de référence pour pouvoir évaluer et être réellement certains que les patients sont bien quand ils reçoivent ce traitement. C'est dommage que ce ne soit qu'exploratoire. Je vous remercie.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT. - Peut-être que les sociétés savantes peuvent peser sur les industriels. Qui sait ?

M. PHELIPON on a aussi développé avec la Fédération française de cancérologie une étude de cohorte qui va nous permettre de regarder, entre autres, les données de qualité de vie chez des patients non sélectionnés dans un essai thérapeutique. Nous y attachons une grande importance parce qu'évidemment, la qualité de vie de ces malades qui n'ont que quelques mois à vivre est fondamentale.

Malgré tout, encore une fois, pour avoir pu utiliser le fruquintinib versus le régorafénib, je dirais qu'il n'y a pas photo. Le régorafénib, vous le savez, on avait un malade sur deux qui nous appelait la première semaine pour nous dire : « Que m'avez-vous donné ? J'arrête ce truc. » Un sur deux. C'est pour cela, d'ailleurs, que dans cette étude FRESCO-2, il était logique de ne pas prendre ce bras comme bras de référence, qui est un mauvais bras de référence. Vous savez que les Allemands n'ont pas, ce traitement. Ils ne l'ont pas validé du fait du petit bénéfice et de la toxicité.

En revanche, sur la petite expérience que j'ai aujourd'hui du fruquintinib, on n'a pas du tout observé cela, y compris quand je discute avec mes collègues dans les conseils scientifiques nationaux. On a maintenant traité, je crois, 250 patients dans l'accès compassionnel. Les retours qu'on a du terrain sont plutôt très bons, très rassurants, finalement assez conformes à ce qui est présenté dans l'étude FRESCO-2.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Bonjour. Je voulais revenir sur ce que vous appelez un traitement efficace, alors que vous venez de dire que ce sont des malades qui n'ont que quelques mois à vivre. Comme le montre la courbe de survie que vous nous avez présentée sur la diapositive 9, je vois qu'à 18 mois, la probabilité d'être encore en vie dans les deux bras est de l'ordre de 10 %.

C'est aussi dans ce contexte que l'on se dit que vous mettez en avant une différence de 2,6 mois, mais c'est sur une médiane, il me semble. Cela ne peut donc pas vraiment s'interpréter comme un gain en survie, en espérance de vie notamment. J'ai calculé sur vos courbes et j'ai trouvé 1,7 mois.

C'est aussi pour cela qu'on s'intéresse à l'état de survie de ces malades, dans la mesure où manifestement le médicament retarde de très peu de temps l'espérance de vie et qu'effectivement, il ne leur reste que quelques mois à vivre.

Deuxième point plus technique : je me suis demandé pourquoi il y avait des censures dans les six premiers mois, alors que sur cette analyse, le recul minimal est de six mois. J'ai vu qu'il y avait 13 retraits de consentement, mais il me semble qu'il y a beaucoup plus de censures dans les six premiers mois sur les deux courbes. C'est un deuxième point.

M. PHELIP.- Pour répondre à votre première question, c'est vrai que souvent, et j'observe cela depuis maintenant plus de 20 ans, les médecins et les spécialistes qui ne font pas de cancérologie tumeurs solides, et notamment pas de cancérologie digestive, parce qu'en oncologie digestive, on a malheureusement des cancers très lourds, ont parfois du mal à intégrer le fait que pour nous, un bénéfice de deux à trois mois en médiane, c'est énorme.

Si vous enlevez les médicaments qui donnent ce bénéfice ou moins, on n'aurait pratiquement que le 5FU dans le cancer colorectal. C'est bien la succession de ces lignes de traitement, un peu comme je vous l'ai montré tout à l'heure, qui fait qu'aujourd'hui, on a multiplié par cinq la médiane.

Il faut voir que, bien sûr qu'il y a la médiane, mais il y a aussi la survie à un an. Si vous prenez la survie à un an dans FRESCO, on est à peu près à 20 % des malades. Il faut toujours regarder le bénéfice qu'on va pouvoir donner. Après FRESCO 2, il y aura d'autres traitements qui vont venir encore nous aider à franchir ces marches. C'est vrai que le résultat brut peut paraître petit, mais la réalité pour nos patients, c'est que le pas est immense. C'est ce qui nous a fait progresser dans le cancer colorectal.

Encore une fois, regardez la rétrospective, si vous enlevez les traitements qui donnent un delta de deux mois ou trois mois, là en l'occurrence, on n'est pas loin de trois, il ne vous reste pratiquement que le 5-FU. L'oxaliplatine, vous pouvez l'enlever ; l'irinotécan, vous pouvez l'enlever ; les anti-VEGR, vous pouvez les enlever ; vous pouvez enlever le LONSURF, vous pouvez tout enlever.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On est là pour regarder la valeur ajoutée d'un médicament par rapport à la situation actuelle. Quand je regarde le taux de survie, même à 12 mois, excusez-moi, mais il n'y a pas de différence entre les deux courbes.

M. PHELIP.- À 10 mois, on est à 20 %. Il doit y avoir un delta de 10 % à peu près. Quand vous avez un patient qui va vivre huit mois et que vous lui dites que vous allez lui en donner quatre de plus, vous lui donnez 50 % de sa survie. Les malades, ils les prennent. Ils sont très demandeurs, en sachant que parmi eux, on a parfois la chance d'avoir des très longs répondeurs et des très longs survivants.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y en a aussi dans le bras contrôle. Vous voyez, dans la courbe du placebo, il y a des malades qui ont vécu 18 ou 19 mois également.

M. PHELIP.- Bien sûr. Il y a des malades sans traitement qui vivent longtemps. Le problème, c'est l'écart des courbes. Quand vous avez un *HR* à 0,3 sur une survie sans progression, je ne connais quasi aucun traitement qui fait cela dans le cancer du côlon métastatique, hormis peut-être l'immunothérapie pour les tumeurs MSI qui représentent 5 %.

Si on l'a mis dans les recommandations françaises, ce n'est pas pour rien. On l'a mis au plus haut niveau de grade de recommandation. C'est parce qu'on sait que pour nos malades, c'est une chance de plus de gagner quelques mois. On a toujours raisonné comme cela dans le cancer du côlon jusqu'au jour où peut-être on aura le traitement miracle. Mais aujourd'hui, dans la cancérologie colorectale, tous les progrès viennent de cela. Un *HR* à 0,3, il n'y en a quasiment pas.

Après, pour les malades censurés, j'aurais du mal à vous répondre parce qu'il y a des malades censurés dans toutes les études de phase III, surtout à ce stade de la maladie où on a des malades qui sont tout de même très lourds et qui, malheureusement, vous l'avez dit, vont tous décéder. Il peut y avoir des censures, mais je ne crois pas qu'il y ait de différence dans cette étude par rapport à l'étude CORRECT ou l'étude RECOURSE. Je ne crois pas que ce soit un élément différenciant et je ne crois pas non plus que ce soit un élément susceptible d'avoir transformé les résultats et notamment le bénéfice observé.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je voulais juste rappeler qu'on avait tout de même donné un SMR favorable à ce médicament.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, mais on va s'arrêter là, Hugues. Je vais vous remercier. Nous avons passé les 10 minutes de discussion. On va vous demander de vous déconnecter, puis nous allons réfléchir à ce que vous nous avez dit, décider et voter. Merci.

(Anne-Charlotte Thorén, le Pr Jean Marc Phelip et Anaïs Billard quittent la séance.)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Le point compliqué de la discussion sur ce médicament, c'est qu'il montre un gain réel en survie dans une étude robuste, dans une situation qu'on peut qualifier de énième ligne, au prix d'une majoration pas très importante des évènements indésirables par rapport au placebo, mais sans apporter de qualité de vie.

Dans cette situation, on est un peu contraint par équité à l'historique, qui est un poids. Il s'agit des comparateurs, même si on n'est pas exactement dans la même ligne, qui sont les médicaments cités : LONSURF et régorafénib, qui sont dans ce qu'on appelle la troisième ligne, qui est peut-être la N-1 énième ligne par rapport à la position du FRUZAQLA.

Ces médicaments avaient obtenu un SMR faible et une ASMR V, essentiellement basés sur la réflexion à l'époque qu'il y avait un bénéfice faible en survie, mais pas de données correctes sur la qualité de vie.

On est un peu tenu par ces évaluations par équité qui, il est vrai, paraissent sévères. Je le dis, elles me paraissent sévères par rapport à d'autres évaluations qu'on a pu donner depuis. Ces évaluations datent d'il y a dix ans maintenant. Celles qu'on a pu donner depuis sont des évaluations pour des pathologies équivalentes et dans des lignes parfois plus avancées, c'est embêtant.

La question est : faut-il poser l'équité par rapport à l'antériorité dans les mêmes lignes ou par rapport à d'autres avis qu'on a rendus pour d'autres pathologies cancéreuses avec des bénéfices faibles, mais mieux valorisés ? Voilà tout le point à mon avis.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Le périmètre que nous avons décidé est-il le bon ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Clairement, oui, je l'ai défendu. Il ne faut pas faire de distinctions trop subtiles entre la troisième et la quatrième ligne. Je crois que tous ces médicaments ne sont pas comparés entre eux et en pratique clinique, ce n'est pas le point. Pour moi, ce n'est pas du tout le point important.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je voudrais tout de même rappeler ce que tu as dit tout à l'heure, c'est que le SMR était considéré comme suffisant. Ce médicament, comme c'est un médicament oral, ne rentre pas dans la liste en sus, donc il est accessible. Aujourd'hui, les patients ont accès à ce médicament. Quand le laboratoire souhaite avoir une revalorisation, il considère que je ne vais pas changer d'avis. L'essentiel, c'est que les patients aient le médicament, ce qui est le cas aujourd'hui. Je ne vois pas en quoi on devrait changer notre position.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je rappelle simplement que l'accès à la liste en sus est implicite, mais on n'en parle pas.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est oral de toute façon.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Oui, mais c'est important parce qu'on y a fait allusion un peu ce matin, et que pour les nouveaux, à partir du moment où ça a été évoqué, je crois

qu'il est important de dire que le médicament est accessible et qu'il restera accessible aux patients.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Il faut tout de même qu'on évalue les dossiers sur la base des données dont on dispose, sans forcément discuter perpétuellement des conséquences et la portée de nos avis. Ça reste des avis.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Étienne, on n'a fait que ça aujourd'hui ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On s'arrête. Charlotte.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Je rebondis juste sur ce que vous disiez, Hugues, pour bien comprendre. On ne distinguerait pas les situations, alors que j'ai l'impression qu'on oublie ou qu'on ne distingue peut-être pas suffisamment l'utilisation de FRUZAQLA qui peut intervenir soit pour les patients qui ont été en échec à l'un ou l'autre des traitements, STIVARGA ou LONSURF, et pour les patients qui ont été en échec des deux. Il y a une situation dans laquelle la comparaison au placebo pourrait s'expliquer et une autre dans laquelle elle est difficilement justifiée.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, à ceci près qu'il n'y a pas eu de comparaison des deux médicaments entre eux, LONSURF et STIVARGA. On est finalement dans une situation similaire. Comme l'a très justement dit le Professeur Phelip, le régorafénib, qui est la plus ancienne molécule, qui a été évaluée en premier, est un médicament utilisé en pratique clinique faute d'alternative. Mais clairement, c'est une molécule effectivement mal tolérée et en pratique peu utilisée. C'est tout à fait réel.

Ce que j'avais dit, c'est que la distinction et c'est bien rappelé dans le TNCD. On ne peut pas privilégier le LONSURF par rapport au régorafénib. Il n'y a aucun argument pour les privilégier sur des critères d'efficacité. En revanche le profil de tolérance, qui est très différent, permet tout à fait de les distinguer et de les administrer, ou plus précisément de les contre-indiquer chez certains patients.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Sachant qu'on n'a pas d'éléments comparatifs directs, on fait des comparaisons sauvages.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est ça. En pratique clinique, vraiment, il faut rester dans l'indication des critères d'inclusion de l'étude et celle de l'AMM.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vais vous proposer de voter sur le maintien ou non de l'avis, en sachant que dans le bureau, après avoir entendu tous les arguments, nous étions plutôt favorables au fait de maintenir l'avis tel qu'il était.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je confirme ce qui a été dit. Il y a tout de même une meilleure tolérance sur ce produit par rapport aux deux autres. Parce qu'un syndrome main-pied, pratiquement, les gens n'arrivent pas à poursuivre parfois leur traitement. Là, il n'y en a pas. Il y a tout de même des éléments sur la tolérance qui vont en faveur de ce produit.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- S'il est accessible, il sera utilisé préférentiellement.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui, il y avait 6 % de syndrome.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On vote, s'il vous plaît, maintien ou pas maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants, il y a 13 voix contre le maintien et 7 voix pour le maintien.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On revote donc. On va revoter l'ISP, le SMR et l'ASMR, en sachant qu'on va se trouver un peu en bascule avec les autres médicaments et que nous n'avons pas non plus de comparaison entre ces médicaments. On peut peut-être jouer sur le SMR, mais sur l'ASMR, c'est un peu plus compliqué tout de même. On revote. Il n'y avait pas d'ISP, faible, V. Très bien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Concernant l'ISP, j'ai 20 voix contre. Concernant le SMR, j'ai 14 voix pour modéré, 4 voix pour faible, 2 voix pour important. Pour l'ASMR, j'ai 10 voix pour le niveau V et 10 voix pour le niveau IV.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On retient un SMR modéré et une ASMR V, puisque c'est la voix du Président qui est prépondérante dans ce contexte. Très bien.