



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 février 2025

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. ELAHERE - Examen – Inscription / ELAHERE — Examen — Post-AMM —
Première demande**

(M. le Pr Julien Peron rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Julien, merci de te joindre à nous pour l'évaluation d'ELAHERE, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous aurons l'intervention de l'association IMAGYN, puis la tienne et Clara Locher pour l'évaluation méthodologique.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Professeur Peron en situation de conflit d'intérêt.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, vous examinez la spécialité ELAHERE. C'est le mirvetuximab soravtansine sous forme de solution à diluer pour perfusion. Pour être éligibles à ce traitement, les patients doivent avoir un statut tumoral positif au récepteur alpha du folate, défini comme un marquage membranaire d'intensité modérée et/ou forte dans au moins 75 % des cellules tumorales viables. Elle est administrée à la dose de 6 milligrammes par kilogramme de poids idéal ajusté, une fois toutes les trois semaines, donc dans un cycle de 21 jours.

L'inscription concerne l'hôpital et l'AMM a été obtenue le 14 novembre 2022 par la procédure centralisée. L'indication de l'AMM est également celle revendiquée pour la demande d'accès précoce post-AMM. C'est la suivante : ELAHERE en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif positif au récepteur alpha du folate, résistant aux sels de platine et qui ont reçu une à trois lignes de traitement systémique antérieures.

Cette spécialité a fait l'objet d'un accès compassionnel depuis le 29 août 2022 dans une indication superposable à l'indication de l'AMM. Il faut savoir qu'elle inclut également des patientes qui sont réfractaires primaires. Pour être éligibles à l'accès compassionnel, les patientes ne doivent pas présenter de trouble cornéen actif ou chronique, d'antécédent de greffe de cornée ou d'affection oculaire active nécessitant un traitement et une surveillance continue.

Le laboratoire revendique pour l'inscription un SMR important, une ASMR de niveau II dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

En ce qui concerne la stratégie thérapeutique et sans m'attarder dessus, puisque cela vous sera présenté ensuite par l'expert clinicien, pour le cancer épithélial de l'ovaire, il n'y a pas de prise en charge spécifique aux patientes positives au récepteur alpha du folate. Les patientes sont dites platine-résistantes lorsque la rechute arrive moins de 6 mois après la fin de la chimiothérapie à base de sels de platine.

Les recommandations AURA de 2023 préconisent une monochimiothérapie qui peut consister soit en la doxorubicine liposomale pégylée, le paclitaxel hebdomadaire, la gemcitabine ou le topotécan. À cela pourrait s'ajouter le bévacizumab lorsqu'il n'a pas été administré dans une ligne antérieure.

Pour cette demande, il y a deux études qui ont été fournies par le laboratoire, l'étude FORWARD I et l'étude MIRASOL. Ce sont toutes les deux des études de phase 3 comparatives versus une monochimiothérapie au choix de l'investigateur réalisées chez des patientes atteintes de cancer épithélial séreux avancé de haut grade de l'ovaire, péritonéal primitif ou des trompes de Fallope, chez des patientes ayant reçu une à trois lignes de traitement antérieures et qui ont une maladie résistante aux sels de platine.

L'étude FORWARD I a été menée chez 366 patientes avec une expression moyenne à élevée des récepteurs alpha du folate. Le critère de jugement principal était la survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant. Le hazard ratio était de 0,98 et n'était pas statistiquement significatif.

L'étude MIRASOL a été menée chez 453 patientes avec une expression élevée des récepteurs alpha du folate. Le critère de jugement principal était la survie sans progression évaluée par l'investigateur. Le hazard ratio était de 0,65 et il était statistiquement significatif. Les médianes étaient de 5,62 mois versus 3,98 mois.

Les critères de jugement secondaires étaient le taux de réponse objective avec un odds ratio de 3,81 qui est également sorti statistiquement significatif et la survie globale avec un hazard ratio de 0,67 qui est sorti statistiquement significatif également. Il faut savoir que le troisième critère de jugement secondaire, l'amélioration des symptômes abdominaux ou gastrointestinaux à la semaine 8 ou 9, n'est pas sorti de manière statistiquement significative dans cette étude.

Les données de qualité de vie étaient exploratoires.

En ce qui concerne la tolérance, la majorité des patientes ont fait l'objet d'un effet indésirable qui était marqué principalement par la vision floue et des kératopathies ainsi que des douleurs abdominales. Les effets de grade supérieur ou égal à 3 étaient de 42 % versus 54 % et les effets indésirables graves étaient de 24 % versus 33 %.

En ce qui concerne le plan de développement et le PUT-RD, le plan de développement consiste en les études FORWARD I et l'étude MIRASOL que je vous ai présentées, ainsi que l'étude SONIA, une étude monobras qui a été menée dans une population similaire à celle de l'étude MIRASOL. En ce qui concerne le PUT-RD, les critères d'éligibilité et les contre-indications étaient conformes à l'indication revendiquée par le laboratoire.

Pour cette demande, nous avons la contribution de l'association Initiative des malades atteintes de cancers gynécologiques (IMAGYN), qui est présente aujourd'hui pour une audition. Nous avons également sollicité les expertises de Julien Peron et de Clara Locher qui sont présents aujourd'hui également.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci. Nous allons faire rentrer Madame de Comte.

(Mme Sylvie De Comte rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Madame de Comte. Nous vous laissons à peu près cinq minutes.

Mme DE COMTE.- Je m'appelle Sylvie de Comte. Je représente ici l'association IMAGYN qui est spécialisée chez les patientes qui sont atteintes de cancers gynécologiques. Je suis moi-même une patiente de cancer gynécologique. J'ai eu un cancer de l'ovaire et je suis en longue rémission.

Comme vous le savez, le cancer de l'ovaire est récidivant à 80 % environ et malgré un certain nombre de progrès de ces dernières années, le pronostic est assez terrible puisque ce n'est pas moins de 40 % à 5 ans seulement. Ce qu'il y a de particulier, c'est qu'au fur et à mesure que les récidives surviennent, le cancer devient résistant aux sels de platine, ce qui restreint drastiquement les options thérapeutiques et ce qui amène à une issue fatale plus ou moins rapidement.

ELAHERE, ou la soravtansine, a ceci de très innovant qu'il a montré une certaine efficacité et même une efficacité certaine chez les patientes résistantes au platine qui présentaient un taux de récepteur folate suffisant. Ce test folate est maintenant disponible dans la plupart des centres. Nous sommes vraiment très contentes de voir que ce produit va pouvoir être mis à la disposition de ces patientes qui n'ont plus d'autres options.

Je n'ai pas de témoignage en France parce qu'il n'y a pas eu beaucoup de patientes pendant les essais cliniques, mais en revanche, ayant accès à des forums américains, on voit des rémissions avec une reprise de l'activité normale et des effets secondaires qui, s'ils ne sont pas nuls, sont en tout cas maîtrisables.

ELAHERE permet donc à ces patientes une prolongation de leur espérance de vie et représente aussi une solution d'attente par rapport à d'autres options thérapeutiques. Voilà ce que j'ai à dire.

Je fais un commentaire. Nous nous réjouissons aussi qu'ELAHERE soit disponible en accès compassionnel, parce qu'actuellement, la plupart des patientes qui sont résistantes au platine ont plus de trois lignes de traitement, pour la plupart, et donc ne seront pas, en principe, éligibles à ELAHERE en prescription courante. C'est pour cela qu'il était essentiel d'avoir cet accès compassionnel.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'était clair, synthétique. C'est parfait. Y a-t-il des questions par les membres de la CT ? Écoutez, non. Je pense que vous avez apporté tous les éléments qu'on pouvait attendre et nous vous remercions. Vos éléments seront pris en compte dans nos discussions. Merci à vous et bonne fin de journée, Madame.

(Mme Sylvie De Comte quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Julien, c'est à toi.

M. le Pr PERON.- Bonjour à toutes et à tous. L'histoire naturelle du cancer de l'ovaire a été assez bien décrit par la représentante de l'association IMAGYN. Dans le cancer de l'ovaire, en première ligne, il y a une petite chance minoritaire d'espérer guérir les patientes avec

l'association de chimiothérapie et de chirurgie, sachant que ce sont des maladies qui sont dans leur majorité bien chimiosensibles, avec des taux de réponse très importants, voire des taux de réponse complète importants à la chimiothérapie.

En première ligne est associé de façon maintenant presque systématique un traitement de maintenance, puisque si les patientes ont des mutations de BRCA ou un statut HRD, donc un déficit de la recombinaison homologue, on y associe un inhibiteur de PARP. Si les patientes ont une maladie à haut risque de récurrence, c'est-à-dire soit des stades 4 avec des métastases en dehors du ventre, soit une chirurgie incomplète, soit une absence de faisabilité du geste chirurgical à un quelconque moment, c'est le bévacizumab qui est introduit dès la première des lignes. Du coup, il y a également la possibilité d'introduire l'association bévacizumab + olaparib.

Le traitement de première ligne marche parfois très bien, mais quand la maladie récidive, à ce moment-là, les chances de guérison deviennent malheureusement très faibles. L'histoire naturelle habituelle, c'est celle de la reprise d'un traitement, associant parfois la chirurgie à nouveau quand c'est faisable et en tout cas la reprise d'une chimiothérapie, parfois l'introduction d'un nouveau traitement de maintenance. Cela peut à nouveau marcher bien un an ou deux ans et l'histoire est fatalement émaillée par des récurrences qui deviennent de plus en plus rapides. La rapidité dépend évidemment des patientes, mais on arrive de façon un peu inéluctable à un moment à une situation qu'on appelle de résistance au platine, qui est définie en pratique encore par une récurrence de la maladie constatée moins de 6 mois après la dernière cure de chimiothérapie.

C'est la situation qui nous intéresse pour l'indication du jour, la situation de résistance au platine. C'est une situation de mauvais pronostic avec les meilleurs traitements dont on dispose qui sont associés à des temps de contrôle de la maladie de survie sans progression d'environ 3 mois. À la date de la première constatation de la résistance au platine, l'espérance de survie est de moins de 1 an. On va dire qu'elle est de 1 an dans les essais cliniques qui sélectionnent les patientes les plus en forme.

Cela fait qu'au moment où on arrive à cette situation de résistance au platine, les patientes ont reçu un nombre variable de chimiothérapies antérieures et peuvent parfois présenter des toxicités résiduelles, notamment des neuropathies du fait de la chimiothérapie antérieure, ce qui fait que le choix du traitement de monochimiothérapie sera guidé par l'efficacité des traitements antérieurs et les éventuelles toxicités résiduelles, le plus utilisé quand c'est faisable étant le paclitaxel hebdomadaire.

Ce qui est affiché à l'écran, ce sont les quatre choix qui sont les choix les plus classiquement utilisés, avec la gemcitabine qui est probablement le choix qui est associé au moins grand espoir d'efficacité, mais également associé à la meilleure tolérance par rapport en tout cas aux trois compères.

Un petit constat est qu'au final, il y a certaines patientes qui, quand elles vont arriver à la situation de résistance au platine, auront déjà reçu plus de trois lignes de chimiothérapie et donc, de facto, seront exclues du libellé d'indication que nous évaluons aujourd'hui. On n'y peut rien, c'est comme ça. Nous n'allons pas refaire cette indication et refaire les critères d'inclusion dans les essais cliniques, mais c'est un constat que je trouve un peu délicat. Ce

n'est pas forcément hyper logique, en tout cas si on se met à la place de ces patientes qui ont eu des traitements très efficaces dans leurs trois premières lignes de traitement.

Si on en arrive maintenant plus précisément au produit, le mirvétuximab soravtansine est un anticorps conjugué, donc un anticorps auquel on accroche une chimiothérapie cytotoxique, qui vise une cible nouvelle. C'est un récepteur au folate. Je ne crois pas qu'il y ait déjà eu de traitement anti-récepteur au folate qui ait été évalué par la commission.

C'est un traitement qui est développé depuis relativement longtemps. Un premier essai randomisé avait été cité, d'ailleurs, l'essai FORWARD I, et c'est un essai qui avait été décevant parce qu'il était négatif malgré les très bons résultats qui avaient été observés en phase 2. Il était négatif sur le critère de jugement principal qui était la survie sans progression en population globale.

Néanmoins, dans une analyse exploratoire d'un sous-groupe qui était prédéfinie, certes, mais une analyse exploratoire en fonction du taux de récepteur au folate, il avait été observé une meilleure survie sans progression dans le bras expérimental en rapport au bras de chimiothérapie, ce qui fait que le laboratoire s'est accroché et a conduit l'essai qui se propose de servir d'essai d'enregistrement, qui est l'essai MIRASOL, qui est en rapport à l'essai FORWARD I n'inclut que les patientes qui ont une expression élevée, telle que définie précédemment, du récepteur au folate. Cela représente environ 40 % des patientes.

Il n'y a pas de données de très bon niveau pour définir exactement quelle est la valeur pronostique des récepteurs au folate. En fait, les récepteurs au folate sont surexprimés dans pas mal de types histologiques de cancers, en tout cas de cancers épithéliaux. C'est de façon assez étonnante parfois associé à un plutôt bon pronostic, par exemple dans le cancer du poumon, parfois associé plutôt à un moins bon pronostic. Il se trouve que dans l'ovaire, les données qu'on a suggèrent, sur un nombre qui reste encore relativement limité de patientes, plutôt un pronostic défavorable à une expression élevée des récepteurs au folate.

En tout cas, ce n'est pas un critère qui est utilisé en pratique courante et ce n'est pas un critère qui a été développé et qui avait une puissance pronostique suffisante pour être utilisé en pratique courante dans le seul but de prédire le pronostic. Ce sont avant tout des marqueurs qui se proposent d'être utilisés à but théranostique pour prédire l'efficacité du traitement, notamment du mirvétuximab soravtansine.

L'étude est globalement bien faite et relativement classique. Ce qu'on peut noter, encore une fois dans les critères d'inclusion, c'est le fait qu'il ne fallait pas avoir eu plus de trois lignes de chimiothérapie antérieures, ce qui se retrouve dans le libellé d'indication de façon relativement logique, et que les traitements antérieurs étaient libres. Il pouvait y avoir du bévacizumab, mais ce n'était pas obligatoire. Il pouvait y avoir antérieurement des inhibiteurs de PARP, mais ce n'était pas obligatoire.

Par conséquent, si on compare directement avec la pratique française, il y a des taux d'utilisation notamment du bévacizumab antérieur qui sont inférieurs, ce qui est normal puisqu'à l'international, les oncologues et les patientes reçoivent moins de bévacizumab en moyenne que c'est le cas en France, mais je ne suis pas sûr que cela change réellement l'évaluation qu'on peut se faire de la molécule.

Concernant le bras expérimental, je n'ai vraiment rien à redire, c'est logique d'avoir laissé le choix à l'investigateur entre les trois molécules, CAELYX, paclitaxel, ou topotécan. La quatrième qui aurait pu être incluse, c'est la gemcitabine, mais si elle avait été incluse, on aurait pu le critiquer, notamment si la gemcitabine avait été très utilisée parce qu'elle aurait pu être considérée comme sous-optimale.

Il est à noter qu'il avait déjà été observé une toxicité oculaire fréquente et que de façon systématique dans le bras expérimental de cette étude conduite en ouvert, les patientes recevaient une prophylaxie oculaire avec des collyres à la cortisone. Ce n'était pas tous les jours, mais c'était après chaque injection du produit.

L'essai est positif. Je vais vous partager deux slides qui permettent de montrer les courbes de survie sans progression et de survie globale. Je pense que vous les voyez. Il y a un bénéfice en survie globale statistiquement significatif. On peut tout de même constater que l'ampleur du bénéfice est ce qu'elle est, c'est positif, mais ce n'est pas non plus une ampleur d'effet énorme.

Si on s'intéresse par exemple à la médiane, on est à moins de 2 mois de différence entre les deux groupes, et ce que j'ai tendance à regarder de plus en plus, c'est quelle est la probabilité d'induire une réponse de très longue durée avec ce traitement. Malheureusement, cela a l'air relativement faible.

S'il n'y avait que la survie sans progression, on pourrait débattre sur la pertinence de la molécule, mais bien heureusement, et de façon presque un peu surprenante, on a l'impression que le bénéfice qu'on pourrait qualifier de modeste en survie sans progression se retranscrit en un bénéfice qui a l'air plus substantiel en survie globale — et je précise « qui a l'air » —, avec un hazard ratio à 0.67 et des médianes qui se différencient de façon un peu plus importante.

Néanmoins, vous constaterez que les censures arrivent relativement précocement sur cette courbe et que l'on pourrait et l'on se fait peut-être tromper par ces courbes de survie à distance de l'inclusion qui ont l'air de s'écarter de façon importante, mais à un moment il y a relativement peu de patients qui sont observés, donc ce sera vraiment intéressant de regarder la distribution finale de ces courbes de survie quand le support d'information sera un peu plus important.

Il y a un taux de réponse qui est plus important également. On passe de 16 % à 42 %, 5 % de réponse complète contre 0 % de réponse complète. Pour la qualité de vie, l'analyse formelle qui était prévue est négative, il n'y a pas de différence significative en faveur du groupe MIRV sur l'évaluation qui avait été prévue de façon protocolaire avec dépense du risque alpha en hiérarchique sur la qualité de vie.

Il faut quand même noter que dans les analyses exploratoires, notamment par le modèle qui est probablement le plus puissant, le modèle mixte à mesure répétée, c'est en faveur du bras MIRV, ce qui semble indiquer à la fois que le contrôle un peu plus prolongé de la maladie ainsi que la toxicité du traitement inférieure à celle de la chimiothérapie font pencher les données de qualité de vie exploratoires plutôt en faveur du bras expérimental.

Au niveau de la toxicité, on se compare à une chimiothérapie qui a elle-même une charge toxique non négligeable. Numériquement et en réalité, on a quand même une tolérance qui est plutôt meilleure qu'une chimiothérapie en moyenne. Par contre, il y a vraiment un élément très spécifique, très particulier, qui est la toxicité oculaire avec des kératites dont il faut se méfier, qu'il faut prémédiquer.

Il y a même un essai randomisé en cours qui compare deux stratégies de prophylaxie oculaire chez les patientes traitées par MIRV, donc il y a vraiment un sujet au niveau oculaire, ce qui fait qu'en réalité, cela peut rendre le traitement compliqué à manier pour des oncologues qui n'ont pas un accès simple à des ophtalmologues. Évidemment, dans les plus gros centres, il y a des ophtalmologues et c'est plus simple en tout cas pour l'oncologue d'avoir accès à l'expertise. Cela peut éventuellement poser problème dans des territoires où l'ophtalmologie est plus en difficulté.

Il est à noter qu'on retrouve également des effets secondaires digestifs. Il n'y a pas que l'œil, moins que la chimiothérapie, certes, mais il y a quand même des effets secondaires digestifs relativement classiques, des nausées, de la constipation.

Il y a également des neuropathies, pareil, moins que la chimiothérapie et c'est normal, il y a eu beaucoup de paclitaxel choisi dans le bras comparateur, donc c'était moins de neuropathies que le paclitaxel, mais il y a des neuropathies avec ce traitement. Il y a également des pneumopathies inflammatoires pour lesquelles il faudra être vigilant.

En résumé, le dossier est relativement simple dans le sens où on peut clairement affirmer qu'il y a un bénéfice en survie sans progression et un bénéfice en survie globale. La méthode me paraît correcte. Je félicite quelque part le laboratoire de s'être accroché et du coup d'avoir une population bien sélectionnée.

M. le Pr COCHAT, Président. - On t'a perdu Julien, je ne sais pas, tu as peut-être coupé ton micro accidentellement. Zut l'image est gelée. Clara, es-tu disponible pour prendre le relais éventuellement ? Nous lui redonnerons la parole après. C'est dommage qu'il ne soit pas là pendant que tu parles, cela m'ennuie un peu. S'il se reconnecte, tu lui fais une petite synthèse de tes critiques, mais je pense qu'il a vu ton rapport.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT. - Effectivement, c'est un développement clinique qui repose sur un premier essai qui est négatif mais sur la base d'une étude exploratoire qui a donné envie au laboratoire de poursuivre son développement sur une population plus ciblée, à savoir des patients qui exprimaient fortement le gène des folates. Je trouvais intéressant de vous montrer les résultats de ce premier essai négatif FORWARD I. Vous voyez encadrés en rouge les résultats en fonction de si les patients exprimaient fortement ou moyennement les folates.

Comme à l'accoutumée, nous n'avons malheureusement pas de test d'interaction, même si on peut penser qu'il aurait été significatif dans le contexte de la PFS. Sur la partie droite de la diapositive, vous avez les mêmes résultats, mais cette fois pour la survie globale. À l'issue de cet essai, le laboratoire a poursuivi d'abord par un essai de phase 2 puis un essai de phase 3, qui est l'essentiel des données disponibles dont on discute aujourd'hui.

Je voulais essayer de récapituler les points positifs et les points négatifs du design de l'essai. Le point positif est qu'il s'agit d'un essai contrôlé randomisé. On a la survie globale qui est en critère hiérarchisé. Le nombre de sujets nécessaires repose sur des données assez solides puisqu'il va se baser sur les données issues du premier essai négatif pour lequel on a des données sur le sous-groupe de patients ciblé dans cet essai-là.

Un point qui me semble positif et qu'on devrait voir systématiquement, mais malheureusement qu'on voit trop peu souvent, est le fait que le suivi était poursuivi y compris à l'arrêt du traitement. Cela veut dire qu'on a un follow-up qui est beaucoup plus long que dans certaines études. Un autre point positif qu'on ne voit pas suffisamment souvent dans les essais à la fois de chef de file d'une nouvelle thérapeutique et où l'on initie le développement d'un nouveau médicament, c'est le fait que le crossover unilatéral n'était pas autorisé, donc les patients qui progressaient sous chimiothérapie ne pouvaient pas se voir offrir la possibilité de prendre le traitement à l'étude, ce qui est beaucoup plus solide pour interpréter les données à plus long terme telles que la survie globale.

Côté points négatifs, c'est une population qui est relativement hétérogène puisqu'elles ont reçu entre une et trois lignes de traitement. C'est une étude qui est en ouvert, mais on ne peut pas trop leur reprocher parce que l'aveugle est considéré comme infaisable compte tenu des différentes modalités d'administration des chimiothérapies. Certaines ont des cycles de trois semaines, d'autres de quatre semaines, certaines se donnent sur les trois premiers jours et d'autres uniquement sur le cycle, ce qui complexifie énormément la possibilité de mettre en place un aveugle.

Par contre, on peut vraiment s'étonner d'une part dans une population pour laquelle la survie est malheureusement aussi faible d'avoir privilégié la survie sans progression en critère principal, d'autant plus qu'on est dans une étude en ouvert et que l'analyse principale est faite sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur principal.

On peut également s'étonner des règles de censure que je vous ai rappelées ici. Il y en a deux qui m'intriguent toujours. C'est le fait qu'un patient à qui on débute un nouveau traitement en l'absence de progression est censuré à la date du changement de traitement. Dans une étude en ouvert, cela peut très bien privilégier le traitement à l'étude, de même qu'une patiente qui aurait manqué deux évaluations, deux imageries, serait censurée à la date de la dernière image disponible où elle n'a pas progressé. Ce sont des règles de censure qui sont susceptibles de favoriser le traitement à l'étude, parce que si les patientes ratent des imageries pour des effets indésirables propres au traitement à l'étude, on va plus facilement les censurer que les patientes du bras contrôle.

Le dernier point, je ne crois pas que nous en ayons parlé, est que la posologie est adaptée selon ce qu'ils appellent le poids idéal ajusté. Pour ce poids idéal ajusté, je vous ai mis les formules ici, il faut commencer par calculer le poids idéal chez la femme, qui correspond à 0,9 multiplié par la taille en centimètre auquel on soustrait 92. Déjà, petite digression, je suis ravie d'apprendre que mon poids idéal serait d'avoir un IMC à 21, ce que je trouve un peu dur.

Ensuite, ce poids doit être ajusté. Vous avez ici la règle d'ajustement de manière à, derrière, pouvoir calculer la dose à administrer à la patiente, en sachant qu'il y avait une différence de 10 kilogrammes entre le poids réel et le poids idéal ajusté, on peut s'interroger sur le fait que

cela puisse entraîner un risque de surdosage du traitement parce qu'il faut vraiment penser à ajuster le traitement et la posologie selon ces deux formules-là.

Ensuite, sur la conduite de l'étude, je n'ai pas grand-chose à dire. Les inclusions ont commencé en février 2020 et se sont terminées en août 2022. Ce que vous voyez là, c'est la date de gel de la base, à savoir mars 2023. On voit qu'il y a un temps relativement faible qui s'est écoulé entre la date de première visite du dernier patient et la date du gel de la base, ce qui va expliquer une partie non négligeable des censures que l'on observe actuellement, puisque le suivi pour les derniers patients inclus est encore relativement faible.

Ensuite, sur la conduite de l'étude, il y a eu quelques amendements, mais qui ne sont pas des amendements majeurs qui ont été faits très précocement, c'est-à-dire très rapidement au début de l'étude et qui, a priori, ne viennent pas grever l'intégrité de l'étude et qui ne sont pas susceptibles d'avoir été réalisés sur la base des résultats observés.

Ensuite, c'est assez classique dans les essais en ouvert, on observe un déséquilibre entre le nombre de patients qui ont été randomisés et qui n'ont pas reçu le bras de traitement entre les deux bras de traitement, à savoir qu'il y a plus de patients qui étaient randomisés dans le bras de chimiothérapie et qui n'ont pas du tout reçu de chimiothérapie, soit sur décision médicale, soit sur décision des patients de ne pas poursuivre leur participation à l'étude, car ils ont probablement été randomisés dans le bras de traitement qui ne les intéressait pas, à savoir les chimiothérapies. C'est pareil, c'est toujours un biais qui est susceptible d'entraîner une surestimation de l'effet du traitement à l'étude.

Ensuite, je vous remets ici les résultats pour le critère principal. Je ne vais pas aller dans le détail parce qu'on en a déjà parlé. Ce que je voulais mettre en évidence, c'est la différence entre l'analyse principale, où la survie sans progression est évaluée par l'investigateur, et celle qui est évaluée par un comité de relecture indépendant et en aveugle du traitement.

Ce que l'on peut voir, c'est qu'il y a quand même une différence non négligeable du nombre d'événements observés. Ce n'est pas très clair pour moi si la date de gel est différente et que toutes les imageries n'ont pas encore été évaluées. Ce que l'on peut voir, c'est qu'effectivement, sur le bras du traitement à l'étude, on a 20 % de progression en moins. Dans le bras chimiothérapie, on a 50 % de progression en moins puisqu'on passe de 150 progressions quand c'est évalué par l'investigateur à 97 progressions quand c'est évalué par le comité de relecture indépendant.

Inversement, on a un peu plus de patients qui sont décédés avant progression, puisque vous voyez qu'on passe de 13 à 18, et dans le bras de chimiothérapie, on passe de 16 à 26. Ce n'est pas suffisamment détaillé pour que l'on ait une idée claire sur les différences entre la survie sans progression lorsqu'elle est évaluée par l'investigateur ou par le comité de relecture indépendant. Dans les deux cas, cela met en évidence une différence d'efficacité en faveur du traitement à l'étude, mais vous voyez que la taille de l'effet est diminuée, en tout cas quand elle est évaluée par le comité de relecture indépendant.

Vous avez ici les courbes de la survie sans progression et on voit qu'effectivement, on voit beaucoup plus de censures lorsque c'est évalué par le comité de relecture indépendant. On a également des censures qui ne sont pas documentées et qui ne sont probablement pas liées

à la date de point, puisqu'elles sont avant les 6 premiers mois. Normalement, tous les patients auraient dû recevoir un suivi d'au moins 6 mois, puisque la dernière patiente a été incluse en août pour une date de gel en mars 2023.

Ensuite, Julien vous en a déjà parlé, sur la survie sans progression on a effectivement une différence qui est significative au moment de l'analyse intermédiaire qui était planifiée à environ deux tiers de la fraction d'information, c'est-à-dire à peu près 200 décès, mais on voit également qu'on a une petite incertitude sur la taille de l'effet liée à ces censures qui sont très précoces et qui sont soit liées aux patientes qui n'ont pas reçu le traitement à l'étude dans les deux bras, soit des censures inexplicables, en tout cas, et qu'on aurait aimé voir documentées.

Pour le profil de sécurité, je passe rapidement parce que je n'ai rien de plus à dire. Effectivement, on a une fréquence et une gravité des effets indésirables qui est relativement similaire entre les deux groupes. Par contre, on a un profil de toxicité qui est clairement différent avec les EI oculaires, un peu de neuropathies périphériques et puis également un peu plus d'EI dans le groupe du traitement à l'étude.

En conclusion, sur ce dossier-là, on a un essai qui est bien conçu, qui a l'air bien conduit, quelques limites sur la population hétérogène vis-à-vis du nombre de lignes traitements antérieurs, une posologie au poids idéal qui vise normalement à minimiser la variabilité interindividuelle due à l'exposition du traitement, mais il reste à discuter si cela peut entraîner un risque d'erreur, et voir comment communiquer sur cet éventuel risque d'erreur. L'ouvert a été considéré comme inévitable. Le choix du critère principal privilégie la PFS. Avec une survie a priori attendue de moins de 1 an, cela ne me semble pas acceptable, même si, évidemment, c'est minimisé par le fait que c'est un critère secondaire hiérarchisé.

Il y a également le choix d'un critère principal évalué par les investigateurs, il n'y a pas de discussion dans le clinical study report sur les différences entre l'évaluation par les investigateurs et le comité de lecture indépendant, il y a un nombre de censures précoces non documentées, des tailles d'effet qu'on peut évidemment qualifier de très modestes, que ce soit sur la survie ou la survie sans progression, avec une absence d'amélioration de la qualité de vie telle qu'ils l'avaient planifiée au protocole, et puis un profil de toxicité avec des EI d'intérêt particulier.

Enfin, j'ai une question sur le libellé d'indication qui ne me semble vraiment pas clair, puisque dans le libellé d'indication, ils proposent que ce soit les patientes qui soient positives au récepteur alpha du folate, alors que là, on parle de patientes qui ont été incluses uniquement si elles avaient une expression élevée, et je trouve que dans l'AMM, on perd cette notion-là, alors que comme on l'a vu dans l'essai FORWARD, a priori les patientes qui sont certes positives mais avec une expression moyenne ne répondent pas au traitement si l'on considère les données de l'essai FORWARD comme solides.

Voilà ce que j'avais à dire sur ce dossier.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci, Clara. Julien, comme nous t'avions perdu, peut-être que tu avais encore deux ou trois choses à nous dire et que tu veux rebondir sur certains des éléments de méthodologie présentés par Clara.

M. le Pr PERON.- Je suis désolé, mais pouvez-vous me dire combien de temps j'ai parlé tout seul ?

M. le Pr COCHAT, Président.- C'était quasiment fini, mais je ne saurais pas te dire où tu en étais exactement. Tu avais abordé la tolérance ophtalmologique.

M. le Pr PERON.- Je faisais la tolérance, mais je vais passer vite parce que du coup, Clara l'a déjà dit, l'effet indésirable notable, ce sont les kératites.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tu l'avais dit. Tu avais parlé de ceux qui avaient la chance d'avoir un service d'ophtalmologie et les autres pas.

M. le Pr PERON.- En gros, j'en arrive à ma conclusion. Ce qui est bien, c'est qu'il y a une démonstration qui est bien faite du bénéfice en survie sans progression sur une globale. Je peux commenter sur le fait que ce sont typiquement des patientes chez qui il y a d'une façon très habituelle une différence entre les données de survie sans progression par les investigateurs et par les relecteurs indépendants. Pourquoi ? Parce que ce sont essentiellement des carcinomes péritonéaux, c'est-à-dire des maladies qui ne font pas des boules, qui font une espèce de tapis sur le péritoine, ce qui fait qu'en réalité, les lésions sont très loin d'être mesurables.

Parfois, il n'y a aucune lésion mesurable. Parfois, il y en a une qui est mesurable et d'autres lésions qui sont qualifiées selon RECIST comme des lésions non mesurables. Du coup, on est essentiellement en train de jouer sur des progressions non équivoques.

En gros, le radiologue dit « pour moi, cela progresse de façon non équivoque » mais ce qui fait intervenir une grande subjectivité. Qu'est-ce qu'on appelle non équivoque ? D'un radiologue à l'autre, cela va changer et comme le clinicien, en plus, intègre si la patiente a des symptômes qui s'aggravent, etc., du coup, il va avoir une appréciation du moment auquel on considère que la patiente progresse qui va être plus hétérogène que ce qu'on observe, par exemple, quand on suit des métastases hépatiques ou des métastases pulmonaires, où les choses sont plus nodulaires, plus faciles.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Oui, cela me semble aller dans le sens du fait que ce n'est pas un bon critère d'évaluation si ce n'est pas reproductible en aveugle, en fait.

M. le Pr PERON.- Je te rejoins. Sur la pathologie péritonéale, clairement. On est d'ailleurs en train de développer des critères RECIST adaptés à la pathologie péritonéale.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Oui, c'est peut-être RECIST qui n'est pas adapté, en fait.

M. le Pr PERON.- Clairement, ce n'est pas adapté. C'est objectif.

Ensuite, je trouve bien faite l'histoire de la démonstration qui fait qu'on a d'abord un essai qui essaie d'inclure toutes les patientes, on trouve un sous-groupe chez qui cela a l'air de marcher et on arrive à reproduire l'effet dans le sous-groupe concerné, ce qui fait qu'on arrive vraiment sur le fait d'identifier un sous-groupe particulier d'intérêt qui est celui des patientes avec un récepteur alpha du folate. Je rejoins complètement le commentaire de Clara sur le fait qu'il

faudrait écrire en gros et en rouge que positif, cela ne veut pas dire « j'ai une petite trace à l'immunohistochimie », mais c'est bien le critère positif élevé.

Je n'irai pas plus loin qu'élevé parce qu'il est à peu près certain que nos anatomopathologistes ont travaillé et que la définition de ce qu'est un récepteur au folate élevé risque de varier dans les années qui viennent. Néanmoins, en tout cas, il faudrait écrire que c'est un niveau de récepteur au folate élevé qui classe les patientes positivement pour le traitement.

La population correspond à la population de routine, avec l'écueil du fait que des patientes qui vont se retrouver prétraitées par déjà trois lignes de chimiothérapie et ne pourront pas avoir accès à la molécule, alors qu'elles auraient probablement été bonnes candidates mais ça, on n'y peut rien, puisqu'on ne va pas élargir l'intitulé d'AMM.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Et vis-à-vis du poids, cela ne te gêne pas ?

M. le Pr PERON.- Est-ce que cela me gêne en pratique ? Non, parce que mes outils logiciels font qu'il suffit de le mettre comme cela. De toute façon, l'ordinateur connaît le poids, connaît la taille et le calcul est simple à partir de cela. Pour rappel, l'essentiel de nos chimiothérapies, on les prescrit sur la surface corporelle et je suis bien incapable de calculer à la main la surface corporelle des patients. Pourtant, c'est également fait à partir du poids et de la taille.

Pour information, néanmoins, le poids idéal corrigé, on ne l'utilise pas à ma connaissance jusqu'ici. Pourquoi ne pas l'utiliser ? Je pense qu'ils ont choisi cela parce qu'ils avaient peur du surdosage chez des patientes en situation de grande obésité avec une simple dose par kilogramme.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Il y a effectivement des études qui visent à évaluer l'impact sur l'AUC en fonction de la posologie selon qu'elle a été ajustée ou non.

M. le Pr PERON.- C'est cela. Sachez quand même que dans le fameux essai randomisé qui compare deux prophylaxies ophtalmiques différentes, ils ont laissé tomber et ils sont passés en « par kilogramme ». Néanmoins, nous évaluons des données qui sont avec un calcul de dose par rapport au poids idéal corrigé. C'est logique dans un premier temps dans l'indication de respecter ce qui a été démontré et d'utiliser cette méthode de calcul.

Y a-t-il un risque d'erreur ? Oui, possiblement. Si quelqu'un se mettait à calculer à la main et à faire la multiplication avec le poids, ce serait effectivement possible. Il y a un point de vigilance à avoir, c'est sûr. Je pense que la plupart des gens, maintenant, ont des outils informatiques qui calculent les doses de chimiothérapie, mais est-ce que c'est 100 % ? Je ne saurais pas le dire.

Ensuite, concernant les points faibles, c'est un essai en ouvert, Clara en a parlé. Il y a le bénéfice à long terme en survie globale qui est encore incertain, l'ampleur du bénéfice en PFS qui n'est pas si formidable que cela, même si c'est présent, et le fait que la tolérance n'est pas parfaite même si elle est meilleure que celle du standard actuel qui est la chimiothérapie.

(M. le Pr Pierre Cochat quitte la séance. M. le Pr Michel Clanet assure la présidence de séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Julien et Clara. Nous passons aux questions.

Mme PICKAERT, membre de la CT.- Bonjour. J'ai trois questions. La première, justement, c'est par rapport à la définition de ce qu'on appelle une expression qui est élevée. Qu'est-ce que cela représente dans la population des patientes qui présentent ce type de pathologie ? Est-ce qu'on a une notion de la façon dont on le définit ? Comment était-ce défini dans l'étude ? C'est la première question.

La deuxième concerne les troubles ophtalmiques. Je voudrais savoir s'ils sont bien transitoires et réversibles.

La troisième question est par rapport à ce que disait Clara sur le poids idéal. C'était par rapport à un risque de surdosage, mais en même temps, est-ce qu'on ne pourrait pas avoir une dose sous-optimale chez d'autres patients ? Est-ce que cela fait un gros différentiel ? Il y a toujours une fonte musculaire et une perte de poids et en fonction de l'état général du patient, est-ce qu'on ne pourrait pas avoir une dose sous-optimale ? Ce sont mes trois questions.

M. le Pr PERON.- Je vais peut-être répondre à la première partie. La définition exacte, c'est un marquage membranaire au niveau des cellules cancéreuses d'une intensité modérée à forte, sachant que les anatomopathologistes ont l'habitude de classer en nombre de croix (2 croix, 3 croix) les expressions en immunohistochimie de différentes protéines — typiquement HER2, mais il y en a d'autres — présentes dans au moins 75 % des cellules cancéreuses. C'est la définition utilisée d'un risque élevé. Du coup, c'est retrouvé chez environ 40 % des patientes.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Julien, rebionsez-vous systématiquement à la rechute ?

M. le Pr PERON.- Non.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- L'expression en fonction des rechutes est-elle homogène ?

M. le Pr PERON.- Il n'y a pas encore de données pour te répondre. Il y a des gens qui travaillent sur l'expression du récepteur du folate circulant, mais c'est clairement préliminaire pour en faire une discussion pour nous.

Est-ce que la rebiopsie est systématique ? Non en situation de résistance au platine. C'est-à-dire que la plupart des patientes auront eu plusieurs prélèvements tumoraux parce qu'il y a plusieurs chirurgies dans l'histoire de beaucoup de patientes.

Par contre typiquement, quand on arrive à cette situation de résistance au platine, cela veut dire par définition qu'il y a eu un précédent traitement qui a été initié il n'y a pas si longtemps que cela, il n'y a que quelques mois en arrière. En général, il n'y a pas de rebiopsie dans cette situation, surtout que pour la plupart des patientes, biopsie veut dire coelioscopie, comme ce sont des carcinomes péritonéaux.

Est-ce que du coup c'est homogène entre un prélèvement fait un an plus tôt et l'instant donné ? L'information n'existe pas encore à ma connaissance.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ok. Et par rapport à la kératite, la récupération, la cicatrisation ?

M. le Pr PERON.- Quand on arrête le produit, ça va mieux, c'est guéri, mais le problème est d'avoir la capacité de maintenir le produit. Typiquement s'il marche mais qu'il fait une kératite, on diminue les doses, etc. Est-ce que c'est une toxicité qui régresse si on arrête le produit ? La difficulté est d'arrêter un produit anticancéreux quand il marche et quand il y a peu d'alternatives. On va se retrouver en situation de problématique.

Après, je dis que cela régresse, surtout que maintenant qu'elles sont suivies en ophtalmologie, la majorité est identifiée assez vite, mais il y a eu dans l'étude des kératites sévères qui, elles, laissent des séquelles.

Mme PICKAERT, membre de la CT.- Est-ce que ces kératites peuvent s'atténuer avec la prise du médicament ? Il n'y a pas de phénomène d'habituation ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je pense qu'il faut avancer. Sinon, tout le monde ne peut pas poser des questions. Je pense qu'il faut des questions courtes, des réponses courtes, et permettre à tout le monde de poser des questions.

M. le Pr PERON.- En tout cas, oui, c'est régressif.

M. MAURA, pour la CNAM.- J'ai une question courte, juste par rapport à ce test d'expression d'un récepteur folate dont on voit qu'il est quand même très important dans cette histoire, étant donné la moindre efficacité par rapport à la toxicité. Est-ce qu'en pratique vous savez me dire si c'est quelque chose qui est fait en routine, s'il y a un test compagnon associé à cette molécule, ou quelle est l'offre de soins pour ce test ?

M. le Pr PERON.- Je vais vous dire exactement. Il y a un accès compassionnel en cours. Est-ce qu'il est fait en routine avant l'arrivée du médicament ? Non. En fait, il y a depuis un mois et une semaine l'autorisation de l'importer. C'est-à-dire que jusqu'à il y a un mois et une semaine, l'anticorps n'avait pas le droit d'être utilisé en France.

Dans le cadre de l'accès compassionnel, le laboratoire a travaillé. Je ne sais pas exactement quels étaient les contraintes administratives qui faisaient qu'au début de l'accès compassionnel, on a été obligé d'envoyer les prélèvements en Belgique pour qu'ils soient testés en Belgique. Cela illustre bien, je pense, le fait que non, ce n'est pas de la routine, mais cela va le devenir.

Maintenant, on a le droit de l'importer donc là, en ce moment, tous les anatomopathologistes qui font de l'ovaire en France sont en train de s'entraîner à l'utiliser.

M. MAURA, pour la CNAM.- Il y a donc une décision en cours sur le territoire, mais on n'est pas encore prêts. D'accord.

M. le Pr PERON.- Je pense qu'il y a encore une grande majorité des équipes d'anatomopathologie qui, pour l'instant, ne savent pas faire.

M. MAURA, pour la CNAM.- Par conséquent, pour le traitement des patients, considérez-vous qu'il y a une perte de chance ?

M. le Pr PERON.- Pour l'instant, on est dans l'accès compassionnel, mais cela va se faire, cela se met en place. En gros, les kits ont été envoyés aux anatomopathologistes, ils commencent à s'entraîner il y a un mois. Pour peu qu'ils aient autre chose à faire à ce moment-là, ils s'y sont mis il y a dix jours, donc c'est en cours. Par contre, cela reste un anticorps, donc il n'y a pas de raison qu'un anatomopathologiste, dans trois mois, ne soit pas capable de le faire. C'est une immunohistochimie classique.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Albert ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Julien, merci. Les patientes qui ont eu trois lignes de chimiothérapie, potentiellement, existent-elles avec un ECOG à 0 et 1 ?

M. le Pr PERON.- Oui, carrément. J'ai envie de dire que celles qui auront eu trois lignes de chimiothérapie avant d'arriver à la situation de résistance au platine, ce sont justement celles qui sont ECOG 0 ou 1, parce que c'est la patiente que j'ai prise en charge en 2010 pour son premier diagnostic de la maladie, qui a mis cinq ans à récidiver, et pour laquelle j'ai fait le deuxième traitement en 2015, le troisième en 2019, le quatrième en 2024, et qui arrive en situation de résistance au platine et donc oui, cette patiente est en pleine forme.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais féliciter le laboratoire, quand même, puisqu'il a sélectionné une population active pour, après, conduire un essai sur cette population plutôt que de se contenter juste du premier essai avec une analyse en sous-groupe.

Je voulais revenir sur la taille de l'effet que je trouve effectivement assez faible, même si là encore, je suis contente que le laboratoire nous ait donné des différences d'espérance de vie sur 12 mois, 15 mois, 18 mois, 21 mois ou restent très faibles, mais quand même qui sont des mesures, je trouve, beaucoup plus faciles à interpréter pour tout le monde.

Enfin, la seule question que j'avais, c'était par rapport justement à l'hétérogénéité de la population. J'ai été étonnée de ne pas avoir de forest plot — ou je ne les ai peut-être pas trouvés — en fonction, par exemple, du nombre de lignes antérieures de chimiothérapie. Est-ce qu'il y a eu un test d'homogénéité de l'effet en fonction des facteurs de stratification de la randomisation ?

Mme le Dr COCHER, membre de la CT.- Déjà, ce que je peux dire, c'est que le nombre de lignes était un critère de stratification. Il fallait choisir la chimiothérapie en amont, et c'était également un facteur de stratification, mais également un nombre de lignes. Écoute, je peux regarder rapidement, mais il ne me semble pas avoir vu de forest plot dans le dossier.

M. le Pr PERON.- Je suis également en train de regarder rapidement, et je n'ai pas non plus l'information en tête, mais juste pour information, ce n'est pas dit du tout que les patients qui ont eu trois lignes ont un moins bon pronostic. C'est-à-dire que si elles avaient eu trois lignes en situation de résistance, oui, mais si elles ont eu, comme la patiente que je décrivais, trois lignes antérieures en situation de sensibilité au platine, au contraire. Si on regardait la patiente qui a eu le diagnostic initial de la maladie en 2010 par rapport à celle qui l'a eu en 2023, celle qui aurait le meilleur pronostic, c'est celle qui a eu son début de maladie en 2010.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Vois-tu mon écran, Sylvie ? C'est ici.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Merci. Comme toujours il n'y a pas les tests d'interaction.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien, merci. Nous allons aborder le vote.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Est-ce qu'on ne parle que du droit commun ou aussi de l'accès précoce ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On parle des deux.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- La question qu'on n'a pas abordée est celle des traitements appropriés, puisqu'il y a la chimiothérapie.

M. le Pr PERON.- Oui, mais habituellement, quand vous considérez que le traitement fait mieux que le traitement approprié, du coup, cela ne devient plus un traitement approprié.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est un comparateur clinique, c'est pertinent, mais pas un traitement approprié. On est d'accord ? Parfait. Merci, Julien. On te souhaite une bonne après-midi.

(M. le Pr Julien Peron rejoint la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il des commentaires complémentaires ou pas ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Nous-nous ajouter l'expression forte ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- L'expression forte, on l'avait discutée pendant le bureau. Elle est inscrite dans le RCP. Après, je ne sais pas s'il faut remettre une couche, possiblement, mais c'est dans le RCP.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ne peut-on pas en faire un miroir ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous pourrions en dire un mot dans la place dans la stratégie.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- En tout cas, compte tenu des résultats, il me semble impératif d'être très clairs sur le fait que les patients doivent avoir une expression élevée. Est-ce que le RCP est suffisant ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous pouvons le réécrire. On avait posé la question de savoir si cela justifierait à un moment donné qu'il y ait la discussion d'un test compagnon. La réponse qu'on nous avait faite était non, a priori. N'est-ce pas ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, nous avons sollicité le service des actes qui a jugé qu'il n'était pas nécessaire de fournir l'annexe « test compagnon » pour cette spécialité.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il faut donc insister dans la rédaction. Il y a à la fois le RCP et la rédaction dans la stratégie. Je pense que c'est important comme cela.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je n'ai pas compris. Qui a dit non ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est le service des actes.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce sont eux qui décident.

Nous allons voter le droit commun d'abord et l'accès précoce ensuite.

En ce qui concerne le droit commun, il y avait une demande du laboratoire pour un SMR important et une ASMR II. Il nous semblait que l'ASMR II était un peu élevée. Je vous rappelle qu'il y a la survie globale et la survie sans progression, mais dont nous avons dit que c'était finalement relativement modeste comme effet. Nous étions plutôt vers une ASMR IV. Alors il y a la survie globale, on peut discuter entre ASMR IV ou ASMR III, mais voilà, il y a 1,5 mois ou 1,6 mois, donc ce n'est quand même pas quelque chose d'extraordinaire. Ensuite, pour l'accès précoce, il nous semblait pertinent de donner l'accès précoce à ce médicament.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Michel, j'ai juste une petite question. Si j'ai bien compris, le test compagnon a été refusé pour les actes. S'il y a une expression qui doit être élevée, il faut absolument faire le test.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je pense que c'est parce que cela doit faire partie de l'immunohistochimie.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Cela fait partie des immunohistochimies classiques. Ils ont l'anticorps.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- C'est cela. En fait, quand on a posé la question au service des actes, leur réponse n'était pas tant de dire qu'il ne faut pas faire de test compagnon. C'était plutôt de dire que pour ELAHERE, c'est bien un test d'immunohistochimie qui est déjà pris en charge par la CNAM et qui ne nécessite pas une nouvelle évaluation de leur part spécifiquement pour ce produit. C'est plus cela la teneur de leur réponse.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Parfait.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'avais juste une remarque sur le libellé d'indication. Que ce soit pour l'AM ou pour le remboursement de droit commun, je pense qu'il serait intéressant de cadrer un peu la prescription parce que comme vous le voyez dans le libellé, il est écrit « positif au récepteur alpha ». La valeur élevée du récepteur n'est pas du tout indiquée.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est ce que nous venons de dire. Nous avons dit que c'était dans le RCP et qu'on allait l'ajouter dans la stratégie. Je crois qu'on va s'arrêter là.

Votons, s'il vous plaît. Nous votons sur l'ISP, le SMR et l'ASMR, et puis oui ou non à l'accès précoce. Si c'est non, nous reprendrons les questions.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je le dis maintenant parce que je n'ai pas eu la parole, mais je pense qu'il faut préciser à mon avis dans l'intitulé du périmètre les données de

caractérisation du marqueur parce qu'il y a toujours une tentation lorsque l'AMM est floue d'étendre, pour les prescripteurs, pour les cliniciens, au-delà de ce qui est raisonnable l'utilisation des médicaments. Je pense que c'est important de le mettre dans le périmètre.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21. Concernant l'ISP, j'ai 21 voix contre l'ISP. Pour le SMR, j'ai 20 voix pour un SMR important, 1 voix pour un SMR modéré. Concernant l'ASMR, j'ai 17 voix pour le niveau IV, 4 voix pour le niveau III. Pour l'accès précoce, c'est un avis favorable à 21 voix.

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