



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 avril 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.

Audition - Inscription - ELAHERE 5 mg/mL (mirvétuximab soravtansine) (CT-21204)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va peut-être faire rentrer le laboratoire Abbvie.

(Fabien Carrasset et Isabelle Ray-Coquard rejoignent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, messieurs, dames d'Abbvie. On va revoir ensemble ELAHERE qui va nous être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, vous aurez 10 minutes précisément de présentation. Ensuite, nous aurons dix minutes tout aussi précises de discussion. Je vous présente mes excuses anticipées, parce que je devrais partir à 14 heures 55 précises. C'est le Professeur Michel Clanet qui prendra la présidence si je suis parti.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, vous recevez le laboratoire Abbvie pour une audition concernant l'évaluation qui a été faite le 12 février 2025 de la spécialité ELAHERE, le mirvetuximab soravtansine, en solution à diluer pour perfusion.

L'AMM de cette spécialité a été obtenue par procédure centralisée dans le 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 systémiques antérieures. Dans la posologie, il est précisé que pour être éligibles au traitement, les patientes doivent avoir un statut tumoral FR-alpha positif, défini comme un marquage membranaire d'intensité modérée ou forte dans au moins 75 % des cellules tumorales viables. La posologie est de 6 milligrammes par kilogramme de poids idéal ajusté, administré une fois toutes les trois semaines selon un cycle de 21 jours.

L'inscription concerne l'hôpital. Cette spécialité a fait l'objet d'un accès compassionnel depuis le 29 août 2022 dans une indication semblable à l'indication de l'AMM. Chez les patientes en rechute à une à trois lignes de traitement systémiques antérieurs à l'exception des patientes réfractaires primaires. Les patientes ne doivent pas avoir de troubles cornéens actifs ou chroniques, d'antécédents de greffe de cornée ou d'affections oculaires actives nécessitant un traitement ou une surveillance continue. À ce jour, 18 patientes en ont bénéficié dans le cadre de l'accès compassionnel.

La CT a donné un avis favorable pour l'octroi de l'accès précoce. Concernant la place dans la stratégie thérapeutique, la CT a considéré que ELAHERE est une option de traitement chez les patientes adultes atteintes de cancers épithéliaux séreux avancés de haut grade de l'ovaire, péritonéal primitif ou des trompes de Fallope, résistants aux sels de platine ayant reçu une à trois lignes de traitement antérieures et présentant une expression tumorale élevée des récepteurs alpha du folate. ELAHERE n'a pas de place chez des patientes présentant une expression tumorale modérée des récepteurs alpha du folate, étant donné l'absence de supériorité démontrée dans cette sous-population.

Un SMR important dans le périmètre de l'AMM a été voté et l'ASMR IV par rapport à une mono-chimiothérapie a été voté, étant donné la démonstration d'une supériorité de la spécialité par rapport aux mono-chimiothérapies, dans une étude de phase III randomisée en

ouvert, en termes de survie sans progression dans la population ITT, avec un *hazard ratio* de 0,65. Les médianes étaient de 5,62 mois dans le groupe du traitement évalué, versus 3,98 mois dans le groupe chimiothérapie, soit un delta de 1,64 mois.

La démonstration a également été faite sur la survie globale dans la population ITT, avec un *hazard ratio* de 0,67, avec des médianes de 16,5 mois dans le groupe mirvetuximab soravtansine, versus 12,7 mois dans le groupe chimiothérapie, soit un delta de 3,8 mois. Cependant, à 18 mois, la différence médiane sur la survie globale exprimée en RMST est de 1,56 mois entre les deux groupes. Les arguments de l'ASMR étaient également l'absence de supériorité démontrée sur les symptômes abdominaux ou gastro-intestinaux, un critère hiérarchisé, l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée sur les résultats de qualité de vie, et du profil de tolérance du mirvetuximab soravtansine, marqué notamment par une incidence élevée d'événements indésirables oculaires. Le risque était qualifié par l'EMA de risque important potentiel dans le plan de gestion de risque de cette spécialité.

Lors de la dernière évaluation, il n'y a pas d'ISP qui a été voté pour cette spécialité. Aujourd'hui, le laboratoire souhaite revenir sur le niveau de l'ASMR et je leur laisse à présent la parole.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci, c'est à vous.

M. CARRASSET.- Merci, Monsieur le Président, Mesdames, Messieurs les membres de la Commission de la Transparence, bonjour, je suis Directeur de l'accès au marché pour le laboratoire Abbvie. Je suis aujourd'hui accompagné de Julien Ramier, Directeur médical associé oncologie, et du Professeur Isabelle Ray-Coquard, que je laisserai se présenter en détail dans un instant.

Tout d'abord, je souhaiterais vous remercier pour cette opportunité d'échange concernant la spécialité ELAHERE, mirvetuximab soravtansine. Le libellé précis de l'AMM a été rappelé par le chef de projet, je dirais simplement que ce nouveau médicament s'adresse à une population de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, à un stade avancé de la maladie, en rechute et résistante aux sels de platine. Il s'agit d'une population de patientes à très mauvais pronostic, notamment en raison du peu d'alternatives thérapeutiques disponibles à ce jour.

En ce qui concerne cette audition, aujourd'hui, nous voudrions discuter avec la Commission du niveau de progrès thérapeutique et du bénéfice clinique apporté par la spécialité ELAHERE dans cette population précise à très mauvais pronostic. Nous souhaiterions un réexamen du niveau d'ASMR, aujourd'hui qui a été établi mineur, ASMR IV, par rapport à mono-chimiothérapie, et nous sollicitons une amélioration du service médical rendu d'un niveau modéré, III, par rapport à la mono-chimiothérapie.

Je laisse maintenant la parole au Professeur Isabelle Ray-Coquard.

M^{me} RAY-COQUARD.- Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres du jury, on s'est déjà croisé pour vous parler du cancer de l'ovaire. Je suis oncologue médicale au Centre Léon Bérard, Professeur des universités Claude Bernard à Lyon. Je suis la Présidente

sortante du Groupe GINECO, je préside le Groupe européen et je coordonne au niveau français deux réseaux labellisés INCA pour les cancers de mauvais pronostic de la femme et pour les cancers rares gynécologiques.

Il est important, en termes de cancer de l'ovaire, de rappeler que malheureusement, 70 % de ces patientes sont diagnostiquées à un stade avancé et l'immense majorité, malgré les progrès récents de maintenance associant des inhibiteurs de PARP et du bevacizumab, vont tout de même récidiver. Leur manière de récidiver et leur traitement sont un peu dépendants de la sensibilité à la chimiothérapie initiale qui a été proposée aux patientes. Globalement, si elles peuvent rechuter plus de six mois après la fin de la chimiothérapie, elles sont considérées comme étant sensibles aux sels de platine. À ce moment-là, on leur repropose ces sels de platine, éventuellement avec du bevacizumab, si elles ne l'ont pas reçu initialement. Par contre, si elles rechutent dans les moins de six mois, on les considère comme étant résistantes aux sels de platine, et elles sont candidates à une mono-chimiothérapie avec éventuellement du bevacizumab, si elles ne l'ont pas reçu initialement, ce qui est assez rare en France. Globalement, même s'il y a une étape de sensibilité aux sels de platine, toutes les patientes vont être résistantes à un moment à ces chimiothérapies et candidates à des mono-chimiothérapies dont l'efficacité est extrêmement faible.

Effectivement, en situation de résistance aux platines, les effets thérapeutiques que nous avons avec les mono-chimiothérapies, tels que le topotecan, le TAXOL hebdomadaire ou le KLX, vous le voyez, sont des effets de courte durée avec des médianes de survie globale qui sont de l'ordre de un an, des effets secondaires pour plus de la majorité des patientes, notamment de grade 3. Dans les essais thérapeutiques jusqu'à présent, aucun bénéfice en survie globale n'avait été démontré. Depuis dix ans, malgré de nombreux essais thérapeutiques randomisés, nous n'avons pas identifié de nouvelles molécules actives dans cette pathologie. On est vraiment dans une situation où on a très peu d'options efficaces et tolérables pour ces patientes.

Dans ce contexte, un ADC, un anticorps drogue conjugué, a été évalué. C'est une molécule qui cible spécifiquement le récepteur alpha ou folate, dont l'expression est identifiée par immunohistochimie avec un test qui est disponible. Le matériel archivé est suffisant pour faire la recherche de cette expression. Lorsque cette expression est élevée, on a un développement clinique qui nous a montré une valeur ajoutée importante pour ces patients.

En effet, la première étude en 2019 avait inclus les patientes qui étaient simplement positives au récepteur au folate alpha. Cette étude était négative dans son ITT. En revanche, l'analyse en sous-groupe montrait une valeur ajoutée non négligeable pour les patientes avec une expression élevée. Les laboratoires à l'époque avaient refait une étude de phase III, l'étude MIRASOL, dont nous allons discuter, qui ont confirmé cette première analyse de l'étude initiale.

Cette étude MIRASOL qu'on connaît bien est une étude randomisée de phase III qui évalue ce nouveau médicament par rapport à un standard de traitement qui sont des chimiothérapies laissées au libre choix de l'investigateur en fonction de traitements antérieurs et des toxicités antérieures. Elles étaient réservées aux patients qui étaient à FR-alpha élevés, qui avaient reçu

une à trois lignes de chimiothérapies antérieures, incluant du bevacizumab et des inhibiteurs de PARP, avec des facteurs de stratification qui contiennent le nombre de lignes de chimiothérapies antérieures et le type de chimiothérapies. Il y avait un critère de jugement principal sur la PFS et un critère secondaire clé qui est la survie globale intégrée dans le modèle hiérarchique, avec des critères de sécurité et de tolérance.

Les patientes incluses dans cette étude sont très classiques de cette population, que ce soit en termes d'âge ou de traitement antérieur. C'est notamment le cas du bevacizumab, avec un taux d'utilisation du bevacizumab un peu plus important dans la population française antérieure, puisqu'on a tendance à l'utiliser en première ligne ou en première rechute sensible. Le nombre de lignes de chimiothérapies antérieures est en faveur des deuxième et troisième lignes pour la plupart des patientes. Cela reflète exactement ce que l'on voit en pratique clinique. On a l'utilisation des molécules qui sont actuellement disponibles, c'est-à-dire d'abord le TAXOL hebdomadaire, mais aussi le KLX et le topotecan. Les caractéristiques sont bien équilibrées dans les deux bras de traitement.

Cette étude nous a montré un bénéfice sur le critère principal en termes de survie sans rechute, avec un *hazard ratio* à 0,65. On voit les courbes qui se séparent assez vite, qui sont bien séparées pendant toute la durée de l'étude. Une information importante est le taux de patientes sans rechute à six mois qui est de 43 % à 30 % dans le bras de la chimiothérapie. Et de manière je trouve plus intéressante, 17 % des patientes qui sont encore sans rechute à un an avec le mirvetuximab contre seulement 5 % pour les patientes qui recevaient de la chimiothérapie. Il y a donc une réduction du risque de récurrence de 35 %.

Le résultat qui nous a aussi beaucoup intéressés, c'est celui de la survie globale, avec là encore un *hazard ratio* à 0,67, une réduction du risque de décès de 33 %. On a aussi des courbes de survie qui se séparent très vite, qui ne se regroupent pas. On voit à 18 mois, 47 % des patientes sont encore vivantes dans le bras expérimental contre seulement 29 % dans le bras chimiothérapie. Il y a une différence absolue de près de quatre mois avec cette nouvelle molécule dans une population ciblée par un biomarqueur positif.

En termes de qualité de vie, on a vu des données qui nous ont paru très intéressantes. Même si, effectivement, il n'y a pas de différence significative dans l'analyse du domaine gastro-intestinal, la différence est tout de même visible cliniquement. Il y a un seuil de 15 points qui est très conservateur. On voit qu'avec un seuil à 11 points, on a une différence qui est significative. De manière aussi importante, je voudrais souligner le bénéfice sur l'analyse exploratoire du QLQ-C30 de l'EORTC où on voit un bénéfice sur l'état de santé général, l'impact physique et social. On a aussi une amélioration des symptômes, dont la fatigue, qui est en faveur de ce médicament, où là, cette fois-ci, c'est une analyse exploratoire, mais une différence qui est significative en faveur de ce médicament.

Concernant le profil de tolérance, celui-ci aussi me semble favorable à cet ADC avec moins d'événements indésirables de grade 3 et plus par rapport à la chimiothérapie, moins d'événements indésirables graves, moins d'arrêts de traitements liés aux événements indésirables. Notamment il n'y a pas d'alopécie par exemple, je voudrais le signaler pour ces

patientes qui sont en situation de multiple récurrence, et qui donne un profil favorable à ce traitement expérimental.

Concernant cette toxicité oculaire qui a été notée, il est vrai que de plus en plus nous sommes confrontés à des toxicités différentes de la chimiothérapie où il y a moins de fatigue, moins de toxicité hématologique, mais d'autres effets secondaires. On voit bien que la majorité de ces événements oculaires se sont résolus rapidement, de grade 0 ou 1. On n'a aucune ulcération cornéenne de perforation de séquelles oculaires permanentes avec ces médicaments, et moins de 2 % des patientes ont cessé définitivement le traitement suite à un événement oculaire, ce qui est rassurant et qui correspond à ce que l'on a vu en pratique courante.

Mes conclusions autour de ce médicament qui, pour la première fois, nous rapporte un bénéfice en survie globale, alors que nous n'en avons pas eu depuis très longtemps, est une innovation importante pour une pathologie de pronostic grave avec peu d'options thérapeutiques disponibles, très symptomatiques. Ce bénéfice en survie globale est important pour nous et jugé relevant. Nous avons inscrit cette molécule dans nos RCP de Saint-Paul-de-Vence en janvier 2025. Ce profil de tolérance et cette qualité de vie favorable sont aussi des atouts dans une population identifiée par un biomarqueur, et qui va devenir le bras contrôle de nos essais thérapeutiques dans cette population dans le futur. C'est un nouveau traitement de référence dans cette population résistante au sel de platine.

Je vous remercie.

M. CARRASSET. - Merci. En résumé, je dirais que, d'une part, le besoin médical reste important et insuffisamment couvert dans ses formes récurrentes et résistantes au sel de platine. Cela a été très bien rappelé par le professeur Ray, Guigard. Dans ce contexte compliqué, ELAHERE est le premier traitement à avoir fait la preuve, à travers une démonstration robuste d'un bénéfice en survie globale par rapport aux mono-chimiothérapies dans cette population particulière.

Il est important de noter que, dans le paysage du cancer de l'ovaire en général, les ASMR IV qui ont été octroyés ne concernent que des médicaments ayant fait la démonstration d'un bénéfice en survie sans progression.

Enfin, je dirais que le profil de tolérance peut être jugé, évalué comme favorable sur certains aspects par rapport au traitement existant. On peut noter une amélioration numériquement en faveur de ELAHERE sur les symptômes digestifs et la qualité de vie.

Pour conclure, l'ensemble de ces arguments répondent, nous semble-t-il, aux critères d'obtention d'une ASMR de niveau III, d'une ASMR modérée par rapport aux comparateurs de l'étude. C'est pour cela que nous sollicitons une requalification du niveau d'ASMR de ELAHERE de IV mineure, à III modérée par rapport aux mono-chimiothérapies.

Je vous remercie pour votre attention et nous sommes maintenant disponibles pour répondre à vos questions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci, et notamment pour avoir parfaitement maintenu le temps. J'ai une première question de Clara Locher.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Bonjour, merci pour cette présentation. Pour ma part, j'aimerais revenir sur le bénéfice en termes de survie globale, d'une part par rapport à la taille d'effet, et d'autre part vis-à-vis des questions sur des censures précoces.

Concernant la taille de l'effet qui est observé sur la survie globale, vous avez effectivement montré les courbes de Kaplan-Meier, le *hazard ratio* ainsi que les médianes de survie, mais vous ne nous avez pas remontré les temps moyens de survie restreints, les RMST. Pourtant, c'est tout de même une meilleure mesure absolue de l'effet du traitement. Je voudrais juste rappeler qu'après 18 mois de suivi, il y a une différence de RMST d'environ un mois et demi, d'environ six semaines entre les patientes du groupe ELAHERE et du groupe chimiothérapie, et à 21 mois, on est à environ deux mois de différence entre les deux groupes. C'est une mesure absolue de l'effet du traitement qui est beaucoup plus fiable que la différence de médiane qui est mise en avant et qui est de 3,5 mois.

Le deuxième point sur lequel j'aimerais revenir, c'est qu'en plus, si on regarde les courbes de survie qui étaient présentées, on voit qu'il y a un nombre de censures précoces qui est relativement important et qui, étant donné le fait que la dernière patiente incluse a normalement été suivie un minimum de sept mois, sont des censures qu'on peut qualifier de non liées à la date de point. A priori, ce sont des censures potentiellement informatives, et on voit qu'il y a un nombre important dans chacun des deux bras. Je voulais savoir si vous aviez des explications sur ces censures précoces qui, encore une fois, sont susceptibles d'introduire un biais dans l'estimation de l'effet du traitement.

M. CARRASSET.- Je vais commencer à répondre peut-être sur la RMST. Je laisserai le Professeur Ray-Coquard répondre sur le versant taille d'effet et de pertinence clinique du bénéfice en survie globale. Je dirais, vous avez raison, deux méthodes d'analyse statistique, le modèle de Cox traditionnel et la RMST ont été fournies dans ce dossier. Vous l'avez rappelé, à 21 mois, nous sommes sur un bénéfice de 2,11 mois. Je dirais que, quelle que soit la méthode d'analyse, dans ce dossier en particulier, on a des résultats concordants, et on a la confirmation d'un bénéfice avec un haut niveau de preuve en termes de survie globale.

Après sur la pertinence de l'effet en pratique clinique, peut-être que je peux laisser répondre Madame Ray-Coquard.

M^{me} RAY-COQUARD.- Merci beaucoup. Je ne vous cache pas que, du point de vue clinique, la RMST, pour nous, est beaucoup plus compliquée à intégrer par rapport à un critère de survie globale par analyse de Kaplan-Meier prévu dans le protocole comme un critère secondaire d'importance et hiérarchisé. C'est vrai que, quand les courbes ne sont pas différentes ou se croisent. Cela peut être un critère plus performant pour analyser le bénéfice éventuel, mais dans ce cas, avec des courbes qui se séparent très vite. On a eu récemment les résultats avec un *follow-up* de 30 mois qui vont exactement confirmer les données de l'analyse principale initiale avec, on continue de voir, un certain nombre de patientes vivantes dans le bras expérimental par rapport au bras de chimiothérapie. Cela me paraît plus relevant, d'un point

de vue clinique, comme on peut en discuter avec les patientes, que des analyses qui sont moins étayées, avec moins de reproductibilité dans le cancer de l'ovaire, par exemple. Je n'ai absolument pas d'autres études qui utilisent ces critères qui nous permettraient de prédire comment j'estime le bénéfice de cette molécule par rapport à d'autres essais randomisés.

Concernant les censures précoces, mon interprétation, vous le savez, les cliniciens, dans cette pathologie très symptomatique avec beaucoup d'ascites où les patientes ont des progressions cliniques, alors que la radiologie a du mal à les mettre en évidence, on est obligé de changer de traitement. On est obligé de proposer quelque chose aux patientes qui peut essayer au moins d'améliorer les symptômes et éventuellement d'améliorer la survie sans recrudescence. On se trouve effectivement avec un certain nombre de patientes qui se dégradent très vite, pour lesquelles c'est plus compliqué de démarrer un traitement, ou de changer de traitement sans avoir une progression résistante, comme on aimerait l'avoir en radiologie avec des radiologues indépendants.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Mais là, en l'occurrence, vu qu'on regarde la survie, même s'il y a changement de traitement, on peut continuer à suivre et ça n'explique pas la censure, en fait.

M^{me} RAY-COQUARD.- Si elles sont décédées sans traitement...

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Dans une analyse en intention de traiter, peu importe le temps que la patiente reçoit le traitement, on continue de la suivre jusqu'au décès, qu'elle reçoive une ligne, deux lignes, trois lignes ou qu'il y ait un arrêt des traitements. Les censures ne sont pas expliquées. Ces censures, dans une étude en ouvert, sont un risque d'introduire un biais. Comme on a déjà une taille d'effet qui est, pour ma part, relativement modeste, on est dans une situation où on a un risque que cet effet modeste soit en plus surévalué dans un essai en ouvert.

M. CARRASSET.- Je vais juste apporter un élément de réponse. Ces censures ont été identifiées par l'EMA lors de l'évaluation du médicament. Il y a eu plusieurs analyses de sensibilité qui ont été fournies lors de l'évaluation du dossier, justement pour voir dans quelle mesure ces censures pouvaient impacter les résultats. Ce qui a été démontré lors de ces analyses de sensibilité, c'est qu'il y avait bien un bénéfice qui était lié au traitement et pas dû à un hasard ou à un effet statistique dû à la censure. Ces analyses ont été validées par l'EMA lors de la réponse qu'a fournie Abbvie.

M^{me} RAY-COQUARD.- J'allais parler des analyses de sensibilité.

M. CARRASSET.- On est vraiment sur des *hazard ratios* qui sont complètement similaires entre les analyses de sensibilité et l'analyse principale.

M^{me} RAY-COQUARD.- Si vous regardez cette population, c'est une population qui est extrêmement symptomatique, qui peut se dégrader très vite et ne pas recevoir les traitements, décéder dans la semaine. On est vraiment sur une population extrêmement grave, pour laquelle, par exemple, la réponse au traitement est très importante. Parce que

plus vite on obtient une réponse au traitement, meilleures sont nos chances d'améliorer l'état général des patients et de leur permettre de survivre. C'est vraiment une population très grave, avec un risque de décès très précoce. Dans beaucoup des études qui sont négatives, qui n'ont pas permis de montrer d'amélioration avec des traitements, on voyait que 50 % des patientes pouvaient être en progression au premier scanner à six semaines. On est vraiment confronté à une population pour laquelle il n'est pas toujours aussi simple de conduire des stratégies thérapeutiques comme on le souhaiterait.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Dernière question, Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- J'en avais deux, mais je ne vais poser que la première. Pouvez-vous nous montrer les courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale s'il vous plaît ? En attendant, Madame Ray-Coquard, vous avez utilisé la projection sur l'axe des Y, des courbes qui sont toujours parlantes pour les cliniciens. Mais je voulais confirmer que vous avez eu la gentillesse de rapporter le nombre de patientes suivies, et à dix-huit mois, on avait perdu 90 % des effectifs. Malheureusement, il n'est pas d'usage dans le *New England* de rapporter l'intervalle de confiance sur les courbes de Kaplan-Meier. Or des mesures, comme il y a très peu de patientes qui contribuent, sont très incertaines, ce qui peut aussi, pour un clinicien, rapporter une surestimation sur la preuve qui est générée par ces mesures.

M^{me} RAY-COQUARD.- Effectivement, vous avez raison sur la première analyse de survie globale qui a été rapportée par le laboratoire avec un premier *follow-up* un peu court. Mais il se trouve qu'on a été rapportés avec un *follow-up* de 30 mois, et là, les données à deux ans sont exactement les mêmes en termes de bénéfices. On a 70 patientes environ, il faudrait que je vous donne le chiffre exact dans chaque groupe qui sont en *follow-up* et donc en analyse de risque à ce moment-là.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Quelle est la référence de cette publication ?

M^{me} RAY-COQUARD.- C'était la présentation orale à la SGO qui a eu lieu à Seattle en mars 2025. La publication est en cours, j'imagine, mais elle n'a peut-être pas pu être intégrée au dossier. Avec un *follow-up* de 30 mois, d'avoir exactement un maintien du bénéfice sur le long terme dans une population où l'espérance de vie habituelle est de un an est extrêmement rassurant et encourageant.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On vous entend bien, mais ce n'est pas dans le dossier et nous n'avons pas eu accès à ces données.

On est arrivé au terme de notre discussion, vous nous avez éclairés effectivement. On va vous demander de vous déconnecter et nous allons réfléchir à l'argumentaire que vous nous avez présenté. On vous souhaite une bonne fin d'après-midi. Merci.

(Fabien Carrasset et Isabelle Ray-Coquard quittent la séance.)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Des commentaires ? Clara.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Il n'y a pas de discussion sur le fait que le bénéfice est statistiquement démontré. La question est autour de la pertinence clinique et de la façon dont on considère que c'est un effet modeste ou important. En sachant qu'en plus, on a des données sur la qualité de vie qui étaient hiérarchisées et qui ne démontrent pas de différence sur le critère qui était l'EORTC, le domaine gastro-intestinal. Ce sont ces éléments qui nous ont fait considérer que c'était un bénéfice mineur.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Elle n'a pas précisé également les 30 % de diminutions de doses qui apparaissent également dans les effets indésirables et qui peuvent diminuer probablement l'efficacité du médicament. Jean-Christophe, tu voulais intervenir ?

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je crois que tu l'as dit, je voulais tout de même que ce soit expressément exprimé, excusez-moi pour la redondance dans ma phrase, on ne peut pas prendre en compte ce communiqué à un congrès. On ne connaît pas les résultats d'ailleurs, mais ce ne sont pas des données probantes pour la Commission de transparence, dans l'évaluation.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On est bien d'accord là-dessus. Voulez-vous rajouter d'autres commentaires ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Oui, c'est la discussion qu'on a déjà eue la dernière fois, ou même par rapport aux autres médicaments qui sont évalués en cancérologie. Parfois, quand il y a un bénéfice en survie globale, on tend plutôt vers l'ASMR III et quand ce n'est que la PFS, on tend plus vers l'ASMR IV. Là, on a le bénéfice en survie globale, même si c'est vrai qu'il est quantitativement faible, mais en même temps, assez souvent, quand il y avait le bénéfice en OS, on a mis l'ASMR III.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- À chaque fois, dans ces situations, on est en III et demi, où effectivement, on a un petit bénéfice. La pertinence de ce bénéfice s'évalue en fonction de la tolérance, de la qualité de vie que l'on a ou que l'on n'a pas. En général également, on est assez partagé sur le sujet. La dernière fois, c'était partagé, mais je crois que c'était tout de même deux tiers, un tiers, lorsque nous avons voté. Dans le bureau, nous pensions maintenir, nous avons entendu l'argumentation qui était pertinente, donc maintien ou pas maintien, c'est à vous de dire si vous avez été convaincus ou pas, ou si nous en restons à ce que nous avions précisé préalablement, nous étions dans le bureau pour le maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants, il y a 18 voix pour et 2 voix contre.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- D'accord. C'est maintien.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude du terme suivant :

resist9

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