



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 28 mai 2025

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

Commission de Transparence

Examen – Extension d’indication – ONIVYDE PEGYLATED
LIPOSOMAL 4,3 mg/ml (adénocarcinome du pancréas
métastatique) (irinotecan (chlorhydrate d’) trhydraté) (CT-
21184) - LES LABORATOIRES SERVIER

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.

Examen – Extension d’indication – ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL 4,3 mg/ml (adénocarcinome du pancréas métastatique) (irinotecan (chlorhydrate d’) trhydraté) (CT-21184) - LES LABORATOIRES SERVIER

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL, avec Hugues et Matthieu, comme experts.

Un chef de projet pour la HAS.- Vous allez, maintenant, évaluer l'inscription dans une exception d'indication d'ONIVYDE, qui est de l'irinotecan liposomal pégylé. C'est un inhibiteur de topoisomérase A, pour l'inscription à l'hôpital. Son indication ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL est indiquée en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile et la leucovorine, dans le traitement de première intention des patients adultes présentant un adénocarcinome du pancréas métastatique. Ce produit a obtenu une AMM centralisée en octobre 2016. Et cette extension d'indication, le 25 avril 2024. Le laboratoire revendique un SMR important, un ASMR IV versus nab-paclitaxel plus gemcitabine et pas d'ISP.

Un rapide rappel de la stratégie thérapeutique. D'après les recommandations nationales du TNCD et les recommandations européennes de l'ESMO, en première ligne chez les patients qui sont ECOG 0 ou 1, avec de la bilirubine inférieure ou égale à 1,5 fois la limite supérieure à la normale, qui est la population des patients de l'étude que l'on va voir plus tard, c'est le protocole FOLFIRINOX qui est recommandé ou le nab-paclitaxel en association avec la gemcitabine. Les spécialités ont été évaluées par la Commission de la transparence. Le protocole FOLFIRINOX, par contre, est recommandé par l'ESMO et le TNCD dans le cancer du pancréas, mais n'a jamais été évalué par la Commission.

Les données disponibles pour cette indication sont l'étude NAPOLI-3, une étude de phase III supériorité randomisée en ouvert, comparative versus gemcitabine plus nab-paclitaxel chez 70 patients ayant le statut ECOG 0 ou 1, atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique naïf de traitement. Le protocole nab-NALIRIFOX est donc bien l'irinotecan liposomal injectable, plus l'oxaliplatine, plus la leucovorine, plus le 5-fluorouracile.

Le critère principal de jugement de cette étude est la survie globale. Le groupe traitement a eu 11,1 mois de survie globale et le groupe contrôle 9,2 mois. Avec un HR de 0,83 et un p de 0,04 qui est donc significatif. Sachant que la borne supérieure d'intervalle de confiance est de 0,99. Le suivi médian des patients était de 16 mois dans le groupe NALIRIFOX et de 16,3 mois dans le groupe contrôle. Les deux critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha étaient la survie sans progression. Dans le groupe traitement, il y a eu 6,4 mois de survie sans progression, versus 5,6 mois. Avec un HR de 0,19 et un p qui était significatif. Le deuxième critère de ce secondaire qui était hiérarchisé était le taux de réponse (inaudible 00 :03 :36 – 5) pour lequel il y a eu 41,8 % de réponse dans le groupe traitement versus 36,2 % dans le groupe contrôle. C'était non significatif.

La qualité de vie était exploratoire. Et l'on pourra noter une tolérance de toxicité non négligeable. Il y a eu 99,8 % d'effets indésirables dans le groupe traitement versus 99,2 %. Il y a eu 87 % d'effets indésirables de grade supérieur ou égal à trois et, notamment, beaucoup d'effets indésirables qui sont digestifs, dont 70,5 % de diarrhées et 20,3 % de diarrhées de grade supérieur ou égal à trois.

Les points de discussion vont être la quantité d'effets modestes sur la survie globale. Le fait qu'il n'y ait pas de comparaison au FOLFIRINOX et donc, à l'irinotecan. Une toxicité digestive non négligeable et la qualité de vie.

Les experts sur ce dossier sont le Professeur Matthieu Roustit et le docteur Hugues Blondon.

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

M. le Dr BLONDON, membre de la CT. - Je vais commencer par un rapide rappel sur la prise en charge du cancer du pancréas métastatique, en vous rappelant, bien entendu, que c'est une maladie grave. Et que chez les patients en meilleur état général possible, qui ont le meilleur traitement possible, la durée moyenne de survie est inférieure à un an. Le traitement repose avant tout sur des soins palliatifs, notamment le drainage biliaire lorsqu'il y a une cholestase liée à une sténose biliaire et la prise en charge de la douleur, qui est souvent un problème très, très important chez ces patients.

Par ailleurs, chez les patients qui sont en état général conservé, une chimiothérapie est proposée. Et le type de chimiothérapie qui est proposée diffère selon l'état général des patients. Chez les patients qui ont le meilleur état général, qui ont un état général conservé, qui ne sont pas trop âgés et qui sont donc de stade ECOG 0 ou 1, il y a deux chimiothérapies de référence, qui toutes deux ont fait la preuve, dans des études de phase III, qui remontent maintenant à plus de dix ans, de leur supériorité en termes de survie par rapport à la chimiothérapie traditionnelle, qui était la chimiothérapie par GEMZAR.

Il y a deux protocoles qui n'ont jamais été comparés entre eux. Un protocole de trichimiothérapie qui associe le 5-FU, l'oxaliplatine et l'irinotecan, que l'on appelle le FOLFIRINOX, qui a été le premier à faire la preuve de sa supériorité, avec une augmentation médiane de la survie globale d'à peu près quatre mois par rapport au protocole traditionnel. Et le deuxième protocole est un protocole qui associe la gemcitabine au nab-paclitaxel, qui, lui aussi, a montré une amélioration de la survie par rapport au protocole traditionnel de GEMZAR. Ces protocoles n'ont jamais été comparés, du moins pour la population occidentale, directement, head-to-head, et les deux sont recommandés au même stade chez les patients les plus fit.

Je pense que l'on peut toutefois dire, malgré ce niveau de recommandation équivalent, qu'en France, pour plusieurs raisons, on a tendance à proposer et à privilégier la trichimiothérapie par rapport à la bichimiothérapie. Et jusqu'à présent, jusqu'à l'étude Napoli-3, cela restait plus

une impression de cliniciens de supériorité que quelque chose de fondé sur des données solides.

Je voudrais revenir également sur l'irinotécan. L'irinotécan, qui est la molécule de l'ONIVYDE liée dans le cadre de l'ONIVYDE à des liposomes, cette molécule est un inhibiteur de la topoisomérase, mais c'est, en réalité, une prodrogue. C'est un médicament qui est métabolisé par une carboxylestérase dans l'organisme pour donner le principe actif qu'est le SN38, qui est un principe actif qui a une activité réputée être à peu près 1 000 fois supérieure à celle de l'irinotécan natif sur la topoisomérase. Cette carboxylestérase est plutôt ubiquitaire. On ne sait pas très précisément tous les tissus dans lesquels elle est exprimée. Elle est, toutefois, exprimée de façon importante dans le foie et dans l'intestin, qui sont sans doute des sites privilégiés chez l'homme, en tout cas, de métabolisme, mais peut-être dans d'autres tissus et, en tout cas, dans certaines tumeurs. Pas dans toutes les tumeurs. Mais certains tissus tumoraux sont capables de métaboliser directement l'irinotécan en SN38, certaines tumeurs.

Par ailleurs, chez l'homme, les éléments figurés du sang ne semblent pas être impliqués dans le métabolisme. Donc, un métabolisme un peu complexe, d'autant que l'irinotécan a un volume de diffusion très important dans l'organisme.

Par ailleurs, la détoxification du SN38 est complexe aussi parce qu'elle est liée, en particulier, à une glycoconjugaison faite par une UGT1 qui a un très fort polymorphisme. Avec un métabolisme qui peut être très différent d'un individu à l'autre et qui explique, par exemple, que ce traitement est contre-indiqué chez les personnes qui ont un syndrome de Gilbert et que ce polymorphisme de l'UGT1 est systématiquement recherché avant l'administration de l'irinotécan, du fait du risque de toxicité majeure, voire de décès, chez les personnes qui ont un défaut de cette détoxification du SN38, de cette glycoconjugaison du SN38. Donc, une grande variabilité individuelle dans le métabolisme.

Par ailleurs, dans le cadre de la toxicité, il y a un index thérapeutique entre l'efficacité antitumorale, la toxicité et la cytotoxicité, notamment hématologique, qui est très faible. Et, par ailleurs, il y a une importante toxicité digestive dont le mécanisme n'est pas forcément compris, mais qui pourrait être liée aux microbiotes de l'individu, puisqu'il y a une excrétion importante des métabolites du SN38 directement dans le tube digestif, par l'intermédiaire de la bile. Donc, il pourrait y avoir une influence du microbiote sur les effets secondaires digestifs, notamment, la diarrhée, qui, parfois, peut être cataclysmique, voire entraîner le décès, et qui nécessite des prises en charge, notamment, préventives spécifiques à ce médicament.

Tout cela montre qu'il y a une grande variabilité individuelle du métabolisme de cette drogue, beaucoup d'adaptations thérapeutiques individuelles. Et je me suis donc posé la question, compte tenu de cette complexité, de l'intérêt de mettre l'irinotécan dans un liposome, puisque l'on intervient au tout début pour la prodrogue et que, finalement, cela n'intervient pas pour toutes les étapes successives de ce métabolisme complexe.

J'ai eu la curiosité de me pencher dans le dossier pharmacologique de l'EPAR, qui éclaire un peu les choses, mais pas complètement. Cela nous dit qu'initialement, probablement, le médicament a été développé dans l'idée qu'il y avait un métabolisme et une captation importante au niveau des macrophages et, éventuellement, des macrophages péri tumoraux qui pourraient avoir un effet by-stander. Mais cet effet n'a pas été démontré. Et, finalement, les études pharmacologiques montrent principalement que la liposomisation de l'irinotécan entraîne, probablement, par diminution du volume de distribution, une augmentation de l'aire sous la courbe et une augmentation de la demi-vie, à la fois de l'irinotécan et du SN38. Ce qui conduit, d'ailleurs, à proposer pour l'ONIVYDE, une dose beaucoup plus faible que celle de l'irinotécan natif, puisque les doses utilisées dans le pancréas sont à peu près de 150 mg par mètre carré avec l'irinotécan natif et qu'elles sont de 50 mg par mètre carré avec l'ONIVYDE.

Tout cela étant dit, cette modification de l'aire sous la courbe et de l'exposition à la drogue, compte tenu de l'index thérapeutique étroit, est-elle bénéfique ? Augmente-t-elle l'efficacité tumorale en diminuant les effets indésirables ou pas ? Cela est très, très difficile à dire en l'absence d'étude comparative chez l'homme. Il n'y a pas d'étude comparative entre la forme native et la forme liposomale. Et donc, il est extrêmement difficile de savoir s'il y a un bénéfice clinique réel de cette forme.

Dans les études animales, chez les animaux sacrifiés, mais qu'il faut prendre avec précaution parce que le CHMP souligne que les modèles d'animaux, notamment, de rongeurs, ne sont pas forcément de très bons modèles parce que le métabolisme et la carboxylestérase sont un peu différents de celles de l'homme. Dans ces modèles, on observe une augmentation de la concentration intra tumoral du SN38. Mais, finalement, une augmentation de la concentration du SN38 dans les organes sains, que sont le foie et le rein, à un degré encore plus important. Donc, la balance bénéfice-risque est réellement interrogeable. D'ailleurs, je remarque que, dans la NIT, il n'est pas fait mention, par rapport à l'ONIVYDE, d'une supériorité alléguée par rapport à l'irinotécan natif.

Une fois cette digression qui est importante faite, je reviens sur les données de l'étude qui ont été présentées, qui est une étude de bonne qualité, très bien faite, une phase III comparative, dans une population qui correspond à la population traitée avec ce type de traitements à ce stade de la pathologie. Donc, il n'y a rien à dire là-dessus. Avec un protocole comparatif qui est la deuxième alternative dans cette population-là. Donc, un protocole bien fait et qui montre un bénéfice modeste, mais qui montre, indiscutablement, un bénéfice en survie, de l'ordre de deux mois, en différence de médiane. Avec un tout petit bénéfice en survie sans progression et, curieusement, pas de différence significative en termes de taux de réponse.

Cette étude a l'avantage, j'allais dire de confirmer, mais ce n'est pas une confirmation, c'est plutôt une démonstration, de démontrer, comme on le suspectait, que la trichimiothérapie par 5FU, oxaliplatine et irinotécan, quelle que soit sa forme, est supérieure au protocole de bithérapie par nab-paclitaxel et GEMZAR, gemcitabine.

Cela dit, la vraie question, à mon sens, n'est pas là. La vraie question est de savoir si l'ONIVYDE est supérieur à l'irinotécan et si le protocole de FOLFIRINOX avec l'ONIVYDE est supérieur au FOLFIRINOX natif. Et, finalement, on n'a pas de moyen de répondre à cette question. Comme je l'ai expliqué, le bénéfice de la liposomisation n'est pas clairement évident. Les données d'efficacité sont un peu supérieures au protocole alternatif. Mais, finalement, à défaut d'être démontrées, elles étaient plutôt attendues. Le bénéfice en termes éventuels de meilleure tolérance n'est pas du tout évident. On remarque, notamment, que, dans l'étude Napoli-3, il y a un taux de diarrhée qui est très important. Il y a 70 % d'événements indésirables de type diarrhées, ce qui est plutôt plus que ce que l'on observe avec les protocoles FOLFIRINOX dans le pancréas, dans l'autre étude comparative, où les taux sont plutôt autour de 15 %. En l'occurrence, on a 70 % de diarrhée, dont 20 % de grade III.

Donc, pour ma part, je ne vois pas de bénéfice évident de l'ONIVYDE par rapport à son comparateur, qui me paraît pertinent, qui est l'irinotécan. Ni en termes d'efficacité ni en termes de tolérance. Mais c'est un médicament qui, clairement, peut faire partie de l'arsenal thérapeutique, encore que sa place ne soit pas très facile à préciser. Et donc, je recommande un SMR important et une ASMR V. En sachant que ce médicament a déjà été évalué en 2017, mais, cette fois-ci, en deuxième ligne dans le cancer du pancréas. Et que la Commission, à l'époque, avait émis les mêmes remarques sur le fait que le comparateur était l'irinotécan et qu'il n'y avait pas de data qui permettait de démontrer ou de suggérer un bénéfice supplémentaire, que ce soit en termes d'efficacité ou de tolérance.

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Je vais juste rajouter quelques éléments méthodologiques sur l'essai Napoli-3 dont on a parlé tout à l'heure. C'est un protocole qui a eu plusieurs amendements en début de protocole, essentiellement, pour clarifier des modalités de suivi de l'essai. Donc, assez peu d'impact, finalement, pour ce qui nous intéresse aujourd'hui. À noter, quand même, qu'il y a eu un quatrième amendement, alors que la quasi-totalité des patients était incluse, pour supprimer une analyse de futilité. Et c'est ce qui explique, en réalité, le nombre d'événements qui a diminué entre la première version du protocole et la version finale. Vous voyez qu'on est passé de 565 événements requis à 543, ce qui est finalement très proche de ce qui a été atteint dans l'essai.

Ils ont gardé une analyse intermédiaire, avec des bornes de futilité et d'efficacité établies avec la méthode HSD. Ce n'est pas une méthode que l'on voit forcément très fréquemment. Elle a des avantages, elle permet de la flexibilité, notamment. Mais elle a un inconvénient, qui est que c'est quand même assez peu parlant, je trouve. En fonction des paramètres utilisés, cela peut varier énormément. Et, en l'occurrence, j'ai refait avec les paramètres utilisés, c'est quasi identique à l'approche O'Brien Fleming, qui est quelque chose de plus courant, qui nous parle. Vous voyez à droite la représentation avec ces zones de futilité en mauve clair et de supériorité en foncé. Donc, finalement, les bornes qui étaient retenues en termes de p-val unilatéral étaient de 0,024 à la fin pour conclure à la supériorité.

Le résultat principal, c'était cette différence significative en termes de survie globale, avec un HR à 0,83. Et, Etienne l'a rappelé, une borne supérieure de l'intervalle de confiance très proche d'une absence d'effet. On observe très peu de censure précoce. On voit aussi un petit chevauchement des courbes sur le tout début de l'essai. Ce qui m'a posé le plus de questions, c'est que l'on voit que toutes les censures arrivent entre 12 et 18 mois, alors que le protocole n'avait pas fixé de durée minimale de suivi, mais prévoyait une fin d'essai une fois que tous les sujets étaient décédés ou avaient retiré leur consentement ou étaient perdus de vue. Probablement à cause du pronostic sombre de ce type de cancers, comme l'a rappelé Hugues. Donc, on imagine, aisément, que ce sont des censures administratives, mais cela a été demandé au laboratoire et la réponse n'a, malheureusement, pas été suffisamment claire pour permettre de répondre à cette question.

Je voulais également mentionner une modification du plan d'analyse stat post-gel de base, qui, à mon avis, vaut le coup d'être notée, notamment, du fait de la significativité très limite. C'était une modification qui consistait à changer les strates qui étaient prévues initialement. Ils ont regroupé certaines origines géographiques qui étaient un facteur de stratification de l'essai sur lequel était ajusté le résultat principal. Mais il y a une analyse de sensibilité qui a été conduite et qui est relativement rassurante, puisqu'elle conclut exactement au même résultat, avec un HR toujours très limite, mais significatif.

Étienne a rappelé tout à l'heure les résultats des critères secondaires hiérarchisés. La hiérarchie, vous la voyez apparaître sur le schéma de gauche. Après l'OS, il y avait deux critères qui ont été testés séquentiellement. La PFS est la réponse objective. Les résultats étaient significatifs pour la PFS, avec des médianes de survie sans progression de 7,4 mois et de 5,6 mois. En revanche, il n'y a pas eu d'effet significatif sur la réponse objective, évaluée par l'investigateur dans cet essai qui, je vous le rappelle, était conduit en ouvert. Et en termes de toxicité, cela a été aussi rappelé par Étienne, mais des profils de toxicité extrêmement proches, notamment pour tout ce qui concerne les toxicités sévères.

J'ai une dernière diapositive un petit peu différente sur une comparaison entre les protocoles FOLFIRINOX et Gem/Nab-pac. Il est vrai que, Hugues l'a rappelé, il n'y a pas eu de différence head-to-head vraiment convaincante. Donc, tout cela repose sur un faible niveau de preuve, mais je voulais quand même vous mentionner, on en a parlé avec Étienne et le service, quelques études rétrospectives qui ont été conduites ces dernières années et qui visaient à comparer ces deux protocoles. Deux études, qui sont, en réalité, des études monocentriques réalisées respectivement en Corée et en Italie, je vais passer assez vite dessus, et une étude d'envergure un peu plus conséquente sur des données médico-administratives américaines, qui utilisait une pondération sur l'inverse du score de propension, l'IPTW. On a vu cette méthode, il n'y a pas très longtemps, pour essayer de rééquilibrer les groupes sur les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effets connus. Et vous voyez qu'avec cette approche, finalement, cela suggère des résultats assez proches de ceux que l'on observe, avec une supériorité du FOLFIRINOX sur la survie globale, avec des médianes, finalement, pas si éloignées que celles que l'on observe dans Napoli-3. Donc, finalement, ces études rétrospectives ont un

niveau de preuve, bien sûr, qui est faible. Mais qui est cohérent avec les résultats de Napoli-3, qui, finalement, suggèrent une supériorité de la stratégie plus que du médicament. C'est exactement ce que vient de dire Hugues. Donc, on valide plutôt la stratégie de NAVIRIFOX, qui est l'équivalent du FOLFIRINOX, mais avec cet irinotécan pégylé, par rapport à la stratégie Gem/Nab-pac. Donc, finalement, cela ne répond pas à la question de la plus-value de la péguylation de l'irinotécan, qui repose seulement sur des arguments théoriques d'amélioration de la pharmacocinétique, comme l'a rappelé Hugues précédemment.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. C'est quand même bien le problème. Faire la démonstration de l'intérêt de la péguylation n'est pas, franchement évident. Y a-t-il des questions ou des commentaires ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Le laboratoire demande une ASMR IV versus quoi ?

Un chef de projet pour la HAS.- Ils demandent une ASMR IV versus nab-paclitaxel plus gemcitabine, donc les comparateurs de l'étude.

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

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président.- Je voulais savoir s'il y a un plan de développement. Va-t-on avoir, à un moment, une comparaison avec l'irinotécan natif ? Parce que, dans le fond, comme vous l'avez tous les deux bien dit, la place dans la stratégie de ce nouvel irinotécan n'est quand même pas très claire. En réalité, on ne sait pas si cela ne démontre pas, simplement, la supériorité de FOLFIRINOX par rapport à gemcitabine et nab-paclitaxel.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est mon impression.

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président.- Y a-t-il des (*inaudible 00 :26 :48 – 5*) ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- A priori, non. Et je pense que l'industriel n'a rien à y gagner. D'autre part, on peut même se poser la question, clairement, de la non-infériorité de ce nouveau médicament qui, finalement, n'a jamais été démontré. J'insiste sur la marge thérapeutique très étroite et le fait que les études de pharmacocinétiques ne permettent pas de se faire une idée très précise des choses.

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président.- Voire, de l'excès de toxicité.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Avec, potentiellement un excès de toxicité, oui. Cela dit, ce médicament a été validé, par la CT, en 2017, en deuxième ligne, sur des données moindres que celles que l'on a actuellement. Donc, je pense que l'on peut acter cette non-infériorité, même si elle n'est pas démontrée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Audrey ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Comment penses-tu que le choix se fera pour le prescripteur ? Parce que j'ai l'impression que, préférentiellement, c'est la trichimiothérapie et que cela a l'air d'être assez communément admis. Qu'ensuite, on a une option de bichimiothérapie et qu'en dessous, on a la monochimiothérapie. En l'occurrence, on aurait un nouveau protocole de trichimiothérapie qui fait mieux que deux produits. J'imagine que le choix, généralement, se fait de toute façon en fonction de l'état général et de comment vont les patients. Mais comment choisira-t-on entre FOLFIRINOX classique ou NALIRIFOX avec la forme moderne d'irinotécan ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Effectivement, le protocole, selon l'ESMO et selon le TNCD, est une gradation en fonction de l'état général. Chez les patients en meilleur état général, tu peux faire la trichimiothérapie ou la bichimiothérapie. Chez les patients en un peu moins bon état général ou plus âgés, la trichimiothérapie n'est plus proposée. Enfin, chez les patients les moins fit, tu proposes une monochimiothérapie par GEMZAR. Donc, il y a cette gradation habituelle, consensuelle en fonction de l'état général du patient. C'est la première chose.

Ensuite, sur la vraie bonne question, quels sont les critères qui peuvent faire préférer NALIRIFOX au FOLFIRINOX aux praticiens, je ne vois pas de critères objectifs réellement.

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Si ce n'est que l'on a une comparaison directe que l'on n'avait pas avant avec FOLFIRINOX.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Certes. Mais, là encore, si le problème est de répondre à la question de la supériorité de l'irinotécan natif sur l'irinotécan liposomal, cela reste pendant, je pense.

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Oui, on ne répond pas du tout à cette question, on est bien d'accord. Et c'est probablement le sens de la demande du laboratoire. Finalement, l'argument est là. C'est que l'on valide le protocole NALIRIFOX par rapport à gemcitabine/Nab-pac, alors que FOLFIRINOX ne l'a jamais formellement fait.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Oui, mais en sachant, quand même, que, pour la population que l'on estime éligible pour une trichimiothérapie, le traitement de référence est quand même FOLFIRINOX.

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Justement.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce qui est tout à fait remarquable, c'est que la TNCD et l'ESMO, qui avaient connaissance, au moment de leur toute dernière recommandation, du résultat de Napoli-3, placent toujours ces trois options sur le même plan sans faire de hiérarchie entre elles. C'est-à-dire FOLFIRINOX, NALIRIFOX et nab-paclitaxel sans vraiment hiérarchiser, pour les patients les plus fidèles, chez lesquels les trois options sont possibles. Donc, je pense que c'est une option, mais il me paraît difficile personnellement de la valoriser.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres commentaires ? C'est difficile. Si l'on passe au vote, le Bureau, au départ, évoquait un SMRi, mais la discussion peut modifier un petit peu cette orientation.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Excuse-moi, Pierre, mais je crois qu'il est difficile de donner un SMRi dans la mesure où, en 2017, on a donné un SMR important en deuxième ligne.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi. Je propose que l'on passe au vote.

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président.- En général, quand on a des données de comparaison directe, sur l'ASMR, on vote contre le comparateur de l'étude. Même si, en l'occurrence, on aimerait bien lui donner une AMSR versus l'irinotécan natif. Mais l'on n'a pas les moyens de donner faire cela.

Un intervenant.- En l'occurrence, on compare deux protocoles, on est tous d'accord là-dessus, ce n'est pas vraiment le produit en lui-même. C'est pour cela que, dans la stratégie, ce serait peut-être plus cohérent.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis de ton avis, je trouve que c'est plus logique dans la stratégie.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Cela dépend du niveau d'ASMR que vous indiquez. Mais il est vrai que si vous mentionnez une valorisation dans la strat, cela sous-entend qu'il y a une supériorité par rapport à tout ce qu'il y a dans la strat. Ou l'absence, c'est pour cela que je dis que cela dépend du niveau d'ASMR que vous allez voter.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Charlotte, tu voudrais dire que tu ne voterais pas dans la stratégie ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Habituellement, on place le médicament par rapport aux données que l'on a. Et quand on a des données versus un traitement particulier, on libelle l'ASMR comme cela, ASMR versus, un peu comme ce que le laboratoire a fait dans sa revendication, finalement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais, en l'occurrence, ce n'est pas vraiment une comparaison du produit A versus un produit B.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Cela peut être ASMR versus le protocole.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est pour cela que je trouve assez logique de parler de strat plutôt.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Mais, dans la stratégie, il peut y avoir plusieurs protocoles, donc il faudrait peut-être spécifier duquel...

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord. Mais, spontanément, j'étais quand même plus à l'aise sur la strat. Mais l'on peut, d'ailleurs, dire dans la strat, en précisant le protocole, le protocole actuel, non ? Hugues, qu'en penses-tu ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Dans la strat, c'est rappelé par les sociétés savantes, c'est soit ce comparateur-là, soit le FOLFIRINOX. Donc, il manque une comparaison quand même, si l'on veut être logique.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui. Donc, tu es d'accord aussi pour parler de la strat.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je pense qu'il faut le faire dans la strat. Sauf si cela pose un problème réglementaire, mais pas par rapport à ce comparateur qui n'est pas suffisant, j'allais dire.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Cela fait un petit peu plus que ce comparateur quand même. Même si c'est 0,99, cela fait un petit peu mieux que ce comparateur.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, absolument.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Ce ne sera pas le même niveau d'ASMR, logiquement.

Un chef de projet pour la HAS.- Si Hugues et la société savante le placent comme une option, vous avez le droit de le considérer dans la stratégie. Si c'est une option parmi trois, on peut dire dans la stratégie et on le considère comme une option et pas plus.

M. Le Pr COCHAT, Président. Oui, c'est cela. Et l'on rappelle les éléments de la strate.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Catherine ?

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Cela me pose un problème, parce que, dans la stratégie, cela comprend le FOLFIRINOX. Alors que, si l'on met quelque chose versus ce comparateur, il fait mieux, cela justifierait un IV. Autrement, non.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais on n'a pas la comparaison précise.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Justement, c'est pour cela. La stratégie comprend FOLFIRINOX.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Justement, on n'a pas cette comparaison-là.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, nous sommes tous d'accord.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Donc, il vaut mieux le mettre par rapport à gemcitabine et les comparateurs utilisés dans l'étude.

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président.- C'est ce que l'on fait d'habitude. Quand on a des données de comparaison directe, en général, on donne un ASMR par rapport à la comparaison que l'on a. Même quand c'est une stratégie qui est complexe, même quand ce sont des associations, on l'a déjà vu, dans plein de contextes, c'est plutôt ce que l'on fait.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, je pense.

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président.- En l'occurrence, c'est surtout que la place de ce médicament au sein du protocole, au sein de l'association, n'est pas définie. Je trouve que c'est surtout cela le problème du dossier. Pour moi, c'est plutôt le SMR.

M. le Pr COCHAT, Président.- On en reste à la stratégie, ASMR dans la stratégie. Cela me paraît logique. Il faut que l'on se mette tous d'accord. J'ai plutôt suivi l'avis d'Hugues, de Mathieu et du service aussi. Je trouvais que les arguments étaient parfaitement audibles. Je veux bien changer, mais cela ne me semble pas....

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Cela veut dire, Pierre, que l'on met les trois au même niveau alors qu'ils ne nous les montrent pas comme cela.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui. Je suis d'accord.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je ne suis pas d'accord non plus avec cela. Il y a un comparateur. On met l'ASMR par rapport au comparateur.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais on n'a pas le comparateur en solo. On n'a pas un produit versus un produit. Voilà ce qui me gêne.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On a quand même trois stratégies, il y a trois stratégies qui sont comparées. Il y en a deux sur lesquelles on a une comparaison, une troisième. On ne peut pas donc dire que toutes les trois sont pareilles. Cela me gêne. Je sais que celle-là fait un tout petit peu mieux que le comparateur. Après, avec l'autre, je ne sais pas.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'entends bien, mais cela veut dire que tu es favorable à quoi, Michel ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je suis favorable à dire qu'il y a eu l'ASMR IV par rapport au comparateur qui est là, point à la ligne.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Pour moi, c'est la même chose. Je voyais cela ainsi. Je ne le voyais pas du tout dans la stratégie au regard du FOLFIRINOX, qui n'est pas du tout comparé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Arrêtons la discussion, je propose que l'on vote, d'abord, avec un premier vote, sur le fait de voter l'ASMR. C'est suffisamment complexe pour que cela se justifie, dans la strat ou pas dans la strat. On fait un premier vote comme cela, sans quoi l'on va y passer dix ans. Donc, vote dans la stratégie ou versus comparateur.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Donc, 10 voix pour dans la stratégie et 11 voix pour les comparateurs.

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela montre bien que c'était un sujet chaud, quand même. Cela peut, cela doit, même, théoriquement influencer l'ASMR que vous mettrez. On va voter maintenant ISP, SMR, ASMR versus comparateur.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Concernant l'ISP, il y a 21 voix contre l'ISP. Concernant le SMR, il y a 12 voix pour important, 9 voix pour modéré. Et concernant l'ASMR, il y a 15 voix pour le IV et 6 voix pour le V.

M. le Pr COCHAT, Président.- Donc, pas d'ISP, important IV. Merci.

Un intervenant.- Le limite-t-on aux patients ECOG 0 ou 1 comme c'étaient les patients inclus dans l'étude ? Ou pas forcément ?

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est l'éternel problème.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce n'est pas un problème subsidiaire parce que les recommandations ne recommandent ce protocole que dans cette situation-là.

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela simplifie.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Donc, en l'occurrence, cela simplifie. Pareil, Étienne m'avait posé la question de la limitation de la bilirubine inférieure à 1,5 fois la normale, c'est une recommandation commune pour l'usage de l'irinotécan. On ne peut pas utiliser l'irinotécan si la bilirubine est augmentée. C'est une contre-indication classique. Donc, je pense qu'il n'est pas la peine de le faire figurer. Mais pour l'ECOG, c'est certain.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Avant ou après prothèse ? La prothèse peut faire baisser la bilirubine.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, le cas échéant, bien sûr.

Un intervenant.- On précise le 0 ou 1, mais on ne précise pas la bilirubine, si j'ai bien compris.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- À mon sens, c'est logique, oui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Très bien. Merci.

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