



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 janvier 2026

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.

Seul l'avis d

atoire

OGSIVEO 150 mg – Examen – Inscription (CT-21581) – LABORATOIRE CEVIDRA

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous passons à OGSIVEO.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

(Monsieur BRAHMI rejoint la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour, Monsieur Brahmi. Merci de nous aider à évaluer ce dossier. Il va nous être présenté par notre chef de projet et vous serez notre rapporteur externe.

Un chef de projet pour la HAS.- Nous voyons une demande d'inscription sur les deux listes, sécurité sociale pour la ville et pour l'hôpital, pour le produit OGSIVEO enrogacestat, qui se présente en forme comprimée, dans l'indication AMM suivante : OGSIVEO en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes qui présentent des tumeurs desmoïdes progressives et nécessitant un traitement systémique. Par ailleurs, vous avez déjà évalué ce produit dans le cadre de l'accès précoce, à l'époque, pré-AMM, en décembre 2024, pour lequel vous avez donné un accord, donc un avis favorable pour la CT, qui a été entériné par une décision du Collège de la HAS le 19 décembre 2024, dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM. L'indication de l'accès précoce parle de tumeurs desmoïdes en progression après au moins une ligne de traitement antérieure, incluant les inhibiteurs de la tyrosine kinase. Et la demande actuelle de remboursement, pour les deux listes, la demande du laboratoire se situe entre les deux L'AMM est pour les tumeurs progressives qui nécessitent un traitement systémique. Donc, elle est ouverte à un traitement chez les naïfs ou chez ceux qui ont été prétraités. La demande du laboratoire se situe après au moins une ligne de traitement systémique antérieure. Donc, la demande du laboratoire le situe à partir de la deuxième ligne. Pour ce dossier, le laboratoire sollicite un SMR important, un ISP et une ASMR de niveau III.

Monsieur Brahmi reviendra, ensuite, sur la pathologie et la stratégie thérapeutique, mais je vous fais juste un petit rappel sur les tumeurs desmoïdes, qui sont aussi appelées fibromatose agressive, qui sont des tumeurs des tissus mous, localement invasives, imprévisibles et, généralement, à croissance lente. Selon l'OMS, les tumeurs desmoïdes sont définies comme des proliférations fibroblastiques clonales, qui surviennent dans les tissus mous profonds et se caractérisent par une croissance infiltrante et une tendance à la récurrence locale, mais une incapacité à métastaser.

Une incidence annuelle est estimée à cinq ou six cas par million d'habitants, d'après les données issues de NETSARC, le réseau français des centres de référence pour la prise en charge des sarcomes et des tumeurs des tissus mous. L'âge médian de survenue au diagnostic varie de 35 à 44 ans, et l'on peut avoir des formes juvéniles. L'évolution clinique des tumeurs desmoïdes est imprévisible. Elle est hétérogène. Elle est caractérisée non seulement par la croissance et la prolifération, mais aussi une stabilisation, voire une régression spontanée, qui peut être rapportée dans la littérature dans 25 à 45 % des cas.

Dans la stratégie thérapeutique, il est préconisé une surveillance rapprochée, c'est une option de première intention, sauf en cas de lésions menaçantes, soit un risque de perforation digestive si la prolifération de cette tumeur se trouve au voisinage de l'intestin ou un risque ou risque de compression neurologique. Un traitement sera proposé en cas de progression manifeste sur les examens itératifs ou si des symptômes, tels que des douleurs ou à un ralentissement fonctionnel sont présents ou s'aggravent ou apparaissent. La prise en charge doit être assurée par une équipe pluridisciplinaire d'oncologie spécialisée, au sein du réseau d'experts, le NETSARC pour la France.

Parmi les options thérapeutiques, la chirurgie était, jadis, utilisée, mais elle enregistre un taux de récurrence qui est important, de 60 %. Et, aujourd'hui, elle semble être réservée à des complications aiguës où elle est discutée en cas d'échec des traitements médicamenteux. Je vous ai indiqué les traitements médicamenteux, mais je laisserai le docteur Brahmi revenir dessus.

Dans le dossier, nous disposons d'une étude de phase III, comparative, versus placebo que vous avez déjà vue. Ce sont les mêmes données que nous avons analysées lors de l'accès précoce. Cette étude a été réalisée chez 142 patients adultes atteints de tumeurs desmoïdes en progression. Le critère principal de l'étude était la survie sans progression. Une supériorité est établie avec un hazard ratio de 0,29 et avec une médiane de SSP non atteinte dans le groupe expérimental, versus 15,1 mois dans le groupe placebo. Le taux de réponse objective était de 41 % dans le groupe expérimental, versus 8 % dans le groupe placebo. Des réponses complètes ont été observées chez 5 patients. Cela représente 7 % dans le groupe expérimental et 0 % dans le groupe comparateur. Il y a aussi, dans cette étude, une évaluation de la qualité de vie qui a été démontrée. Donc, une supériorité de la qualité de vie démontrée dans cette étude sur différentes échelles. La première concerne la douleur, le BPI, brief pain inventory, et sur d'autres échelles, comme le score total des symptômes ou le fonctionnement physique. Et, également, sur le questionnaire de l'EORTC, le QLQ-C30, que vous connaissez et que l'on a l'habitude de voir en oncologie. Et il y a donc une supériorité établie en faveur de ce traitement.

Sur le plan de la tolérance, on note des arrêts de traitement avec un taux de 20 %. Et l'on note également une toxicité ovarienne, qui a été notée chez 27 patientes, sur les 36 qui étaient des femmes en âge de procréer, contre 0 dans le groupe placebo. Cela se manifestait par des troubles au niveau hormonal, des œstrogènes et progestérone ou des symptômes périménopausiques chez la majorité des femmes en âge de procréer. Ce que l'on avait noté dans l'étude, c'était 21 sur 27, donc 78 %.

Concernant les limites que l'on note dans l'évaluation de ce dossier, la première est une population hétérogène dans cette étude. Elle a inclus 36 % des patients qui avaient reçu un traitement systémique par chimiothérapie, 33 par inhibiteurs de tyrosine kinase et 39 étaient naïfs de traitement systémique. La durée courte, aussi, de l'étude, la durée médiane était de 19 mois. Et l'on pose la question sur le jugement du maintien de l'effet de ce traitement dans le contexte d'une pathologie qui évolue sur de nombreuses années. L'avant-dernier point est le surcroît de toxicité, avec les 20 % de patients qui arrêtent le traitement pour événements indésirables. Et ce que cette étude soulève aussi, c'est quelle est la place, puisque la

comparaison dans l'étude était le placebo, quelle place envisagerait-on à ce traitement, versus les TKI qui sont disponibles et qui sont utilisés dans la stratégie thérapeutique ?

L'expert est le Docteur Brahmi, qui est praticien hospitalier oncologue dans le centre de lutte contre le cancer Léon Bérard, à Lyon, et qui est expert dans le réseau des spécialistes du SARCOM. Et nous n'avons pas eu de contribution pour ce dossier.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Docteur Brahmi ?

M. BRAHMI.- On m'a demandé d'écrire quelques lignes au sujet de cette demande de remboursement et l'on m'a demandé, également, de préparer quelques diapositives, en sachant que j'avais déjà préparé des diapositives en décembre dernier, en ce qui concernait l'accès précoce. En soi, la situation actuelle dans la prise en charge des tumeurs desmoïdes n'a pas changé. Vous l'avez bien compris, nous sommes dans des situations de tumeurs desmoïdes progressives, pour lesquelles il y a une vraie indication thérapeutique, parce que nous avons une bonne moitié des patients chez lesquels les tumeurs vont être non évolutives, voire régressives spontanément. Mais donc, nous sommes dans ce cadre précis où l'on n'a pas d'AMM. Mais en routine, on utilise, soit de la chimiothérapie cytotoxique et, à vrai dire, de moins en moins, du fait des effets secondaires et de l'impact sur les malades, typiquement faire un traitement intraveineux, donc Methotrexate plus vinorelbine, doxorubicine liposomal, comme on faisait il y a quelques années. Sinon, notre standard, en réalité, ce sont plutôt les TKI, type Sorafenib, sur l'étude de Gounder versus placebo, ou type Pazopanib sur l'étude de Toulmonde, versus Methotrexate plus vinorelbine. Vous voyez les résultats, ce sont des traitements qui fonctionnent. On n'a pas de vraie étude de phase III randomisée versus chimiothérapie, mais l'on a quand même cette phase II non comparative, où l'on voit, quand même, que le taux de non-progression à six mois sous Pazopanib est de 83 %, versus 45 % sous Methotrexate plus vinorelbine. C'est vraiment, jusqu'à présent, notre standard.

Et donc, on a ce nirogate stat. Cette innovation thérapeutique a un inhibiteur de gamma-sécrétase que l'on a vu passer dans des essais cliniques pour d'autres thérapies. Donc, on savait déjà que cela allait être toxique, avec notamment les toxicités digestives. Ce que l'on savait moins, c'était la toxicité ovarienne dont vient de vous parler le chef de projet. Toujours est-il que les résultats sont assez nets, ils sont assez formels. Versus placebo, encore une fois. Avec un bénéfice en termes de survie sans progression, en termes de taux de réponse, en termes de qualité de vie et, notamment, sur la douleur. Objective response rate à 41 %.

Concernant l'efficacité et le bénéfice du traitement, on note une efficacité dans tous les sous-groupes. Quand je dis dans tous les sous-groupes, surtout, ce qui est important, c'est de voir qu'il y a des patients qui ont été lourdement prétraités, mais il y a aussi des patients qui sont naïfs de traitement. Donc, cela pose question par rapport à la demande du laboratoire de rembourser ce médicament uniquement chez les patients prétraités, mais c'est à discuter. En tout cas, il y a un vrai bénéfice en termes de taux de réponse et un bénéfice clinique aussi, que l'on voit, comme l'a dit le chef de projet, juste avant, notamment, sur l'antalgie chez des malades qui peuvent être très, très lourdement symptomatiques.

Juste un mot, avant de parler de l'algorithme que je proposerai, en termes de tolérance, 55 % de toxicité de grade 3, c'est beaucoup. 75 % de dysfonctions ovariennes chez des femmes, qui

sont très souvent des femmes jeunes. Résolutif, mais, là aussi, on a du mal à comprendre parce que l'on manque de données dans cette étude. C'est-à-dire que ce que l'on comprend, c'est que c'est résolutif chez 20 des 27 femmes chez lesquelles on a un suivi, mais il y en a 11 qui ont arrêté. Et il y en a 2 autres pour lesquelles on évoque qu'elles sont toujours sous nirogacestat, mais on ne connaît pas la posologie. Est-ce simplement une histoire de doses ? Ou est-ce une histoire, justement, de non-suivi ? On a acté qu'elles ne sont pas sorties de l'étude, mais peut-être l'ont-elles arrêtée d'elles-mêmes aussi parce que, comme le disait le chef de projet, on est dans un contexte de maladie chronique. Donc, il est difficile aussi d'envisager un traitement au long cours quand on voit 55 % de toxicité de grade 3. Donc, juste un petit mot de vigilance par rapport à cela.

Toujours est-il que, comme vous l'avez compris, je suis très favorable à ce que ce traitement soit mis à disposition, mais, comme il l'est déjà à l'heure actuelle, dans le cadre de l'accès précoce, évidemment, dans les tumeurs desmoïdes, avec indication de traitement médical actif, c'est-à-dire tumeurs desmoïdes progressives, symptomatiques, avec un risque fonctionnel majeur. Et l'on en voit, notamment, des risques d'occlusion, sur de volumineuses desmoïdes intra-abdos, des risques hémorragiques. Et donc, des risques vitaux, principalement sur le risque hémorragique ou de perforation.

Et, à mon sens, on a, face à nous, deux situations. En tout cas, c'est ainsi que je réfléchis à l'heure actuelle face à mes patients. Y a-t-il une contre-indication aux inhibiteurs de tyrosine kinase ? Et ce sont, principalement des contre-indications en lien avec le risque, notamment, hémorragique, proximité vasculaire ou le risque de perforation et de fistule, que l'on voit bien dans les anti-angiogéniques, ce sont des risques qui sont très connus. Sinon, on resterait sur notre standard, c'est-à-dire Pazopanone ou Sorafénib. Et, en cas de progression, ce qui peut arriver, ou d'intolérance au traitement, malgré l'adaptation de la posologie, dans ce cas-là, on pourrait proposer, en deuxième intention, le nirogacestat.

Et l'autre option que j'évoquais, c'est la nécessité de réponse tumorale rapide. Parce que l'on a quand même des situations très rares de tumeurs desmoïdes qui sont très volumineuses, avec le risque que cela puisse engendrer un syndrome occlusif. S'il y a un syndrome occlusif, cela veut dire plus de traitement par voie orale, évidemment. Donc, cela nous pose un vrai problème actuellement dans les desmoïdes. Et dans ces situations-là, il est vrai que j'aurais tendance à proposer le nirogacestat en première intention pour, vraiment, avoir un effet antitumoral très rapide. Mais c'est une suggestion que je fais en termes d'algorithmes.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci beaucoup. Madame Pickaert ?

M^{me} PICKAERT, membre de la CT. - J'ai une question par rapport à ce qu'a présenté le chef de projet, sur le fait qu'il y a une supériorité en termes de qualité de vie, mais qu'il y a un surcroît de toxicité. Vous avez également présenté le fait qu'il y a une toxicité de grade 3 chez 55 % des patients et que c'est beaucoup. Comment peut-on concilier le fait qu'il y ait une supériorité de la qualité de vie et, malgré tout, un surcroît de toxicité ?

M. BRAHMI. - C'est vraiment le principe de la balance bénéfices-risques en oncologie, même si, en l'occurrence, l'on ne parle pas d'un cancer, mais d'une tumeur à malignité intermédiaire. On a des patients qui n'ont, certes, pas de cancer, mais qui sont extrêmement

symptomatiques de leur maladie. Quand je dis « 55 % de toxicité grade 3 », c'est ce qui est reporté dans l'étude DEFI, dans la publication du New England. Et, évidemment, il y a des adaptations qui sont faites, à la fois en termes de traitements symptomatiques et en termes de posologie, avec la possibilité de diminuer la posologie. Et c'est pour cela qu'on arrive à améliorer la tolérance de ce traitement. Et, en effet, on a des toxicités, mais – et c'est la force de l'étude, c'est d'avoir fait ces analyses de qualité de vie – on voit que la balance bénéfices-risques est, quand même, en faveur du médicament, parce que l'on a clairement des patients qui sont en arrêt de travail sur leurs tumeurs desmoïdes, parce qu'ils ne peuvent plus travailler, parce qu'ils sont trop douloureux, parce qu'ils ont des problèmes digestifs. Et le nirogacestat les ramène à leur activité professionnelle, à leur activité physique parce que la balance bénéfices-risques est favorable. Néanmoins, cela reste un traitement toxique et cela reste un traitement qui est difficile à supporter sur une très, très longue période, je pense.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Merci.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Monsieur Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Bien sûr, les traitements seront discutés en RCP, mais je me pose la question du positionnement par rapport à la radiothérapie, dans les tumeurs qui seraient accessibles à la radiothérapie, notamment, parce qu'il s'agit d'un traitement limité dans le temps. Et avec une efficacité qui est quand même...

M. BRAHMI.- C'est une excellente question. Et à l'heure actuelle, cela ne fait quasiment plus partie de nos options thérapeutiques parce que, vous savez, je pense, aussi bien que moi, les risques à long terme de la radiothérapie et, notamment, de cancer secondaire, en sachant que l'on est face à des patients qui sont jeunes, potentiellement pédiatriques, et l'on en voit, en l'occurrence, un patient bien investi dans l'association SOS desmoïdes, mais peu importe, on voit des cancers secondaires et l'on a vu des patients décédés de cancers secondaires à la radiothérapie pour des tumeurs desmoïdes qui ont été irradiées dans l'enfance ou chez l'adulte jeune. Donc, je dirais, pourquoi pas la radiothérapie, on ne l'élimine pas dans des situations de sauvetage. Par exemple, j'ai fait irradier une patiente qui avait un syndrome de la griffe, parce qu'elle avait une compression neurologique pour lequel on était vraiment dans un objectif de sauvetage de sa motricité du membre supérieur. Donc, en ce sens, oui. Mais je dirais, non, la radiothérapie n'est plus du tout en première intention du fait des risques à long terme.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Merci.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Monsieur Bonnet ?

M. le Professeur BONNET, membre de la CT.- J'ai deux questions. Sont-ce des tumeurs qui, quand elles sont intrapéritonéales, sont susceptibles de relever encore de la chirurgie ? Première question. Et ma deuxième question, c'est que, concernant les dysfonctions ovariennes, j'ai vu, dans l'une des diapositives, qu'elles n'étaient pas forcément transitoires. Cela veut-il dire que, chez les femmes en âge de procréer, il faut faire des prélèvements prétraitement ?

M. BRAHMI.- Deux très bonnes questions. Si l'on regarde les référentiels, à l'heure actuelle, ce qui est dit, c'est qu'il y a encore une place pour la chirurgie dans des situations très rares. Et ces situations sont, notamment les desmoïdes intraabdominales, où il y a quand même une place à la chirurgie. En effet, on ne l'élimine pas. On est toujours embêté parce qu'il y a, forcément, une morbidité à la chirurgie et, en l'occurrence, dans les situations intraabdominales, très souvent, on a une infiltration du mésentère, avec un risque au niveau de l'artère ou de la veine mésentérique supérieure. Donc, ce sont des situations qui sont difficiles à opérer, mais cela peut se discuter. Ce qui n'est plus du tout le cas dans d'autres localisations cervicales. On ne fait plus parce que c'est mutilant et, surtout, cela récidive, on le sait. Mais il y a une place dans les intraabdominales. Cela fait partie de l'algorithme publié dans le JAMA, de l'intergroupe desmoïdes. C'est pour cela que j'ai commencé mon algorithme sur la tumeur desmoïdes avec l'indication de traitement médical. On sait qu'il y a d'autres options. Voilà pour la première question.

Et dans votre deuxième question, vous évoquiez...

M. le Professeur BONNET, membre de la CT.- Les femmes qui sont en âge de procréer.

M. BRAHMI.- Oui, c'est un vrai sujet, en effet, et il n'y a pas de guideline pour le moment. Néanmoins, je pense qu'il faut discuter, vous avez complètement raison, une vitrification ovocytaire chez les patientes chez lesquelles on met en place ce traitement. Même si le laboratoire a tendance à nous dire que c'est résolutif. En réalité, on ne sait pas les séquelles à long terme. On n'a, je pense, pas assez de recul pour le savoir.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Cela dépend-il de l'âge de la patiente ?

M. BRAHMI.- A priori, non. En l'occurrence, les aménorrhées induites par le nirogacestat, on en voit chez des patientes de 20 ans comme chez des patientes de 40 ans. Non, ce n'est pas dépendant de l'âge.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Madame Minard-Colin ?

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Merci pour cette présentation. Je reviens juste sur la méthodologie de l'essai. Peut-être avez-vous participé à son développement ou à la discussion liée à son développement. Pourquoi randomisation versus placebo plutôt que randomisation versus TKI ? On a une attention importante concernant les effets secondaires et vous avez bien souligné que, notamment, de notre côté, nous avons aussi ces enfants avec des fibromatoses à l'âge pédiatrique et, bien évidemment, on a cette inquiétude aussi sur la réserve folliculaire ovarienne. Mais pourquoi randomisation contre placebo pour une fibromatose progressive ? Dans ton algorithme, nulle part, bien sûr, ce n'est une option.

M. BRAHMI.- Je suis d'accord, cela fait longtemps que l'on a des traitements de référence. La justification de SpringWorks était de dire qu'il n'y avait pas de standard, donc on fait versus placebo. Officiellement, il n'y a pas de standard. Mais, officieusement, non, ce n'est pas vrai. N'importe quel expert est en mesure de dire que, face à une tumeur desmoïde, on fait du Sorafenib ou du Pazopanib. Donc, le versus placebo se justifie mal, je trouve, je suis d'accord.

Il se justifie mal parce que cela aurait pu être versus TKI. Certes, c'est très hypothétique, c'est un avis très personnel, mais je ne pense pas que l'étude aurait été positive versus TKI.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Et savez-vous si cela fait partie de leur plan de développement ? Je n'ai pas trouvé cela dans le dossier du médicament.

M. BRAHMI.- Non, pas du tout. Ils n'envisagent pas du tout de randomiser versus TKI. Ils ne le feront jamais, en tout cas, c'est ce qu'ils disent. Et je pense que, s'ils avaient envisagé une étude de supériorité, je n'ai pas vraiment d'argument pour vous dire que le Nirogacestat aurait été supérieur au Pazopanib. Mais comme je n'ai pas non plus d'arguments pour dire qu'il aurait été inférieur. Mais je pense que cela leur a permis d'avoir une étude positive plus rapidement.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Merci.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Dans ce contexte, justement, dans la demande du laboratoire, qui s'extrait de cette difficulté en nous demandant de limiter le périmètre de l'indication, cela vous paraît-il pertinent, ou pas, sur le plan clinique ?

M. BRAHMI.- C'est une subtilité. Je pense qu'en effet, ils ont fait versus placebo, donc ils essaient de s'extraire de cet élément-là, en disant, chez les patients en progression après un traitement. Mais en réalité, dans l'étude, il y avait des patients naïfs de traitement, cela fonctionnait très bien. Et j'avoue que, chez certains patients qui présentent des contre-indications aux TKI, encore une fois, je trouve que, d'expérience, le nirogacestat fonctionne plus vite que les TKI, j'aimerais bien pouvoir l'utiliser en première intention. Mais je peux comprendre la difficulté du fait de cette étude qui, finalement, ne prouve pas que c'est mieux que les TKI. Donc, oui, je comprends le positionnement.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Monsieur Trinh Duc ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je voulais vous faire part d'un regret. Vous avez sans doute fait partie de la RCP nationale. Il y a eu 45 enfants qui ont bénéficié de l'ATU et, malheureusement, on n'a aucune donnée clinique sur ces 45 enfants, sur des critères d'efficacité. C'est dommage. Je comprends que ce soit lourd d'enregistrer, mais, quand c'est sur des pathologies rares, on aurait besoin, notamment, au niveau des renouvellements, d'avoir des données cliniques de la vraie vie des patients qui bénéficient de l'accès précoce. Merci de faire passer le message.

M. BRAHMI.- Je sais que l'on a repris, au sein du réseau NETSARC, les accès précoces de Nirogacestat. Mais pensez-vous vraiment que l'on a exclu les enfants ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- En tout cas, dans le dossier, sur les 45, il n'y a aucune donnée d'efficacité. Je parle sous votre contrôle, mais c'est ce que j'ai retrouvé dans le dossier.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Je ne crois pas qu'il y ait 45 enfants, Monsieur Trinh Duc. Je n'ai pas vu cette information en détail dans le dossier.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Non, je parle des données que l'on avait sur l'accès précoce sur les 45 PUT qui ont été remplis.

Un chef de projet pour la HAS.- Je complète, Monsieur Trinh Duc. En réalité, à l'époque, depuis décembre jusqu'à neuf mois plus tard, ils ont fait un gel de base de données des accès précoce. C'est le laboratoire qui l'a fait. Ils ont eu 54 demandes d'accès précoce, qui ont été acceptées. 45 ont eu le traitement, donc ont la fiche, et ont initié le traitement. Et le critère qui était demandé dans le PUT-RD est de recueillir s'il y a une progression ou un décès. Sur les 45 qui sont sous traitement, il n'y a eu ni décès ni progression. Donc, absence de données d'efficacité, oui. Mais ils ont répondu à la demande du PUT-RD qui ne demande pas de mesurer le taux de réponse aux autres critères. Il demande, simplement, de noter quand il y a une progression ou un décès. Et il se trouve que ces 45 patients sont toujours sous traitement.

M. BRAHMI.- Mais 45 adultes ou enfants ?

Un chef de projet pour la HAS.- Adultes.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Les enfants, cela représente moins de 5 en France, je pense, aujourd'hui.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, parce que ça a été donné aux adultes.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On parle des adultes aujourd'hui, aussi, nous sommes bien d'accord.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Tout à fait.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Monsieur Lega ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup pour votre expertise. Je ne crois pas avoir entendu les effets sur la qualité de vie et les différences observées. Je n'ai pas vu, sauf erreur, dans le projet d'avis, les résultats sur l'amélioration. Pourriez-vous les décrire ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Vous avez montré les résultats, non ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, en réalité, sur tous les quatre questionnaires, il y avait une différence statistique.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Peut-être ne l'ai-je pas vu. Pour autant, quelle est la différence ? Est-ce cliniquement pertinent ?

M. BRAHMI.- En réalité, je n'ai pas tout détaillé. Mais si l'on regarde la slide efficacité/bénéfice, ils ont fait pas mal de scores de qualité de vie, que je n'ai pas tous indiqués. J'ai mis, principalement, le score antalgique. C'est un score d'évaluation de l'antalgie où l'on voit un effet placebo sans surprise, il n'y a pas de grande modification. Et l'on voit la

diminution significative, en fonction des visites, du bénéfice antalgique. Et, l'on a, comme cela, dans la publication du New England, d'autres scores de qualité de vie, qui ont le bénéfice d'avoir été faits, ce qui est fait dans peu d'études en oncologie.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Pour compléter la question de Monsieur Lega, ce qui est démontré dans la qualité de vie est pertinent cliniquement. La différence dans l'échelle est non seulement significative, mais elle est pertinente également.

M. BRAHMI.- Oui, tout à fait, elle est pertinente. Sur la publication de la phase III, il y a plusieurs scores. Il y a le score EORTC QLQ-C30, que vous connaissez tous, qui est le score de qualité de vie de l'EORTC. Et il y a aussi un autre score, qui s'appelle GODDESS, qui a été créé pour les tumeurs desmoïdes et qui comprend pas mal de critères, justement en lien avec la qualité de vie. Et où l'on voit aussi un significant improvement. C'est assez bien décrit dans le cadre de l'étude. Avec global health status, pas mal de choses qui sont prises en compte.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- En tant que clinicien, j'ai une question à vous poser également. Quelle est votre appréciation des effets indésirables des TKI ? Justement, si l'on veut la comparer avec les effets indésirables de ce produit ?

M. BRAHMI.- Je trouve que ce que l'on vit avec le nirogacestat, c'est exactement ce que l'on vivait avec les TKI il y a dix ans, quand ils sont arrivés. Je crois que le Pazopanib, on s'est mis à l'utiliser en 2013, si je me souviens bien. Et à l'époque, le Pazopanib, c'était galère parce que l'on avait de grosses, grosses toxicités, diarrhées, syndrome main-pied, fatigue, toxicité hépatique. Et, en réalité, on se rend compte, au fil du temps, que l'on apprend mieux à les maîtriser et l'on a beaucoup moins de toxicité. Et c'est, d'ailleurs, intéressant à voir parce que, désormais, dans les études qui utilisent les TKI, les niveaux de toxicité ne sont pas les mêmes que les études initiales. Donc, le Pazopanib, c'est toxique. Le Sorafenib, c'est toxique, encore une fois. Le Régorafénib, je crois qu'il y a, dans l'étude, plus de 50 % de toxicité de grade 3 aussi. Donc, ce sont des traitements très toxiques. Je dirais qu'en termes de toxicité générale non limitante, c'est pareil. En termes de toxicité très, très, très limitante, les TKI, les points de vigilance vont vraiment être le risque hémorragique et le risque de perforation digestive et de fistule, que l'on n'a pas avec le nirogacestat. Donc, c'est un gros avantage. Le point plus galère pour le nirogacestat, c'est la toxicité ovarienne.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Madame Bellesoeur ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Pour les femmes en âge de procréer, par rapport à cet aspect de toxicité ovarienne, avec les TKI, cela vous pose-t-il des problèmes ? ou n'y a-t-il pas de précautions particulières dans cette population ? Comment gérez-vous cela ?

M. BRAHMI.- C'est une excellente question. On ne gère pas. Et ce sont les discussions que l'on a eues avec SpringWorks. Mais je trouve que ce n'est pas hyper honnête de leur part. Quand on leur a dit, cette toxicité ovarienne nous pose problème chez des femmes qui sont très souvent jeunes pour les tumeurs d'os desmoïdes, cela nous pose question parce que l'on n'a pas beaucoup de données dans votre étude, on n'a pas beaucoup de recul, on ne maîtrise pas complètement les mécanismes, leur réponse a été de dire, finalement, peut-être avez-vous la même toxicité avec les TKI et vous ne vous en souciez pas. Parce que le suivi ovarien et la

réserve folliculaire, ce ne sont pas des choses que l'on suit sous TKI. Néanmoins, on ne s'attendait pas à cette toxicité dans l'étude DEFI. Et cela nous est apparu, comme cela, de manière hyper flagrante. Parce qu'il est vrai que toutes les femmes chez qui je mets du nirogacestat sont toutes en aménorrhées après deux mois de traitement. Et, avec le Pazopanib, je n'ai pas cette expérience-là. Il est vrai que l'on ne fait pas de suivi, on ne fait pas de suivi d'AMH, on ne fait pas de suivi sous TKI. Il n'y a pas de données dans la littérature, mais je pense que c'est moins flagrant.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- OK.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Merci beaucoup pour ces éclairages très clairs. On va vous remercier, vous demander de vous déconnecter, puis nous allons finir de discuter et de voter sur ce produit.

M. BRAHMI.- Merci beaucoup. Bonne journée. Au revoir.

(M. BRAHMI quitte la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il semble qu'il faut quand même prendre en considération ce qu'il nous a dit concernant le périmètre. Après avoir discuté en Bureau, il ne nous semblait pas pertinent de répondre à la demande du laboratoire, mais qu'il fallait que nous puissions évaluer le dossier dans l'ensemble de l'indication de l'AMM. Bien sûr, cela pose le problème du sous-groupe, qui est à peu près de 30 %. Je crois, de patients qui sont des patients naïfs et chez lesquels nous n'avons pas la comparaison avec les TKI. Il nous semblait quand même important de le prendre dans son ensemble. Et l'on avait pensé qu'il y a quand même une étude présente et avec des données assez claires. Donc de proposer un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique. En précisant bien, dans cette stratégie, justement que, pour les patients naïfs, on n'avait pas de comparaison avec des médicaments, en particulier les TKI, qui sont utilisés sans AMM, mais qui sont utilisés en pratique clinique de routine. Donc, je vous propose de voter.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ne faut-il pas, quand même, scinder l'indication en patients naïfs et patients pas naïfs ? Parce que ce n'est pas tout à fait la même chose. Pour l'un, très clairement, il y a un comparateur avec lequel ce n'est pas comparé et, pour l'autre, il n'y en a pas. On est donc, quand même, dans des situations où il est un peu difficile de regrouper les deux, du moins, à mon avis.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Mais le comparateur n'a pas d'AMM.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, mais il est disponible, il est utilisé, il y a au moins une phase 2 pour le Sorafenib. Et ils sont dans les référentiels, très clairement.

Un chef de projet pour la HAS.- Je suis, simplement, un peu partagé à cause de l'absence d'AMM. Mais, sur le niveau de preuve, l'étude qui est publiée, que nous n'avons pas évaluée, est une de phase III, ce n'est même pas une phase II. C'est une phase III qui démontre la même chose que le Niogacestat. C'était versus placebo. Mais je suis un peu gêné par l'absence d'AMM.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Je trouve assez difficile de ne pas scinder, parce qu'encore une fois, dans la population naïve, on ne sait pas du tout ce qu'apporte le Nirogacestat par rapport aux standards, vraiment standards, que sont les TKI, en réalité. Selon moi, il est assez difficile de mesurer cela. L'essai randomisé ne le montre pas. Et donc, mettre le même poids dans l'apport de ce médicament chez les patients naïfs et chez les patients TKI, déjà exposés, me paraît très difficile. Mais je comprends bien que, s'il n'y a pas d'AMM, peut-être est-ce, pour vous, une limite qui fait que l'on ne peut pas se le permettre.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y a les recommandations quand même. C'est recommandé systématiquement dans toutes les propositions, et c'est quelque chose qui est déjà fait depuis plusieurs années.

M. DIATTA, pour la HAS.- Un comparateur peut être un médicament hors AMM, dès lors qu'il y a des recommandations.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je pense que c'est pertinent. On va voter dans les deux périmètres. Dans le périmètre des patients traités, puis des patients naïfs.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants. Concernant les patients traités, pour l'ISP, il y a 18 voix contre. Pour le SMR, 16 voix pour important et 2 voix pour modéré. Pour l'ASMR, 17 voix pour le niveau IV et 1 voix pour le niveau V.

Pour les patients naïfs, il y a 18 voix contre l'ISP. Pour le SMR, 11 voix pour important et 7 voix pour modéré. Et pour l'ASMR, 16 voix pour le niveau V et 2 voix pour le niveau IV.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Donc, pour les traités, c'est important IV sans ISP. Et, pour les naïfs, important V, sans ISP.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Si je peux me permettre, j'ai juste une petite réflexion. Il y a des médicaments qui font des essais. On identifie les risques, la tolérance, la qualité de vie, avec un essai assez bien mené. Il y en a qui ne font pas d'essai. Ils sont là, juste, sur des recommandations. Et l'on ne sait pas, d'ailleurs, la toxicité par rapport à la fécondité future. Et l'on orange un médicament qui a fait un essai, qui est bon, et l'on utilise, hors AMM, un médicament qui ne fait pas d'essai, qui ne fait pas de demande de remboursement. Quelque part, je trouve cela très inéquitable.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Mais il y a des essais. Il y a des essais.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y a eu un essai. Il nous a présenté un essai contre le placebo.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, un essai de phase III.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Sur les TKI ?

Une intervenante.- Oui, Sorafenib contre placebo.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Et pourquoi ne demandent-ils pas le remboursement ou l'AMM ?

Un chef de projet pour la HAS.- Le produit est générique. Donc, celui qui a le princeps ne sera pas intéressé à promouvoir les génériques.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- C'est pour cela que je suis assez surprise de cela. En fait, je le dis à chaque fois, quand il n'y a pas l'AMM, il y a plein de prescriptions hors AMM, mais il faut les justifier. Je trouve que c'est un peu moyen.

M. DIATTA, pour la HAS.- Madame Simonin, c'est la problématique générale des médicaments génériques, de vieux médicaments. Il y a beaucoup de médicaments qui sont des options de référence, dans certaines indications, il y a des situations hors AMM et avec de nouveaux qui se positionnent, parfois, après ces médicaments-là. C'est pour cela que la doctrine précise que, dès lors qu'un médicament est recommandé et que vous disposez de données solides concernant ce produit-là, vous pouvez le considérer comme des CCP. C'est la doctrine et c'est la loi.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui, je sais, mais sur la prescription, c'est tout.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Madame Simonin.

OGSIVEO – Examen – Continuité de prise en charge – Renouvellement (CT- AP-555) – LABORATOIRE CEVIDRA

Un chef de projet pour la HAS.- Il reste le renouvellement de l'AP. Il s'agit, simplement, d'acter le renouvellement de cet AP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants et vous avez voté, à l'unanimité, pour le renouvellement de l'AP.

M. DIATTA, pour la HAS.- Nous vous proposons une adoption sur table pour le droit commun.

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