



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 décembre 2025

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

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - VORANIGO 10 mg,
comprimé pelliculé et VORANIGO 40 mg, comprimé pelliculé
(CT_AP-550)
Examen - Inscription - VORANIGO 10 et 40 mg (CT-21598)

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 - Post-AMM - Première demande - VORANIGO 10 mg, comprimé pelliculé et VORANIGO 40 mg, comprimé pelliculé (CT AP-550)

Examen - Inscription - VORANIGO 10 et 40 mg (CT-21598)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va faire entrer l'expert.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Dans le cadre de l'examen de cette spécialité exceptionnelle, compte tenu de sa compétence particulière et de la recherche infructueuse à trouver d'autres spécialistes ayant moins de liens d'intérêt, la Commission a souhaité auditionner Monsieur Idbaih, et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer Monsieur Plantaz en situation de conflit d'intérêts.

(Dominique Plantaz et Ahmed Idbaih rejoignent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Idbaih, bonjour Dominique. Désolé pour le retard qu'on vous a imposé et merci de nous rejoindre pour l'évaluation, à la fois pour le droit commun et pour un accès précoce pour VORANIGO qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on vous laissera la parole et on aura l'expertise méthodologique du professeur Sylvie Chevet.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous évaluez l'inscription et la demande d'accès précoce post-AMM pour VORANIGO, qui est le vorasidenib, 40 milligrammes en comprimés. Le vorasidenib est un agent antitumoral, la demande est faite pour l'inscription en ville et à l'hôpital.

L'indication de l'AMM est VORANIGO en monothérapie qui est indiqué pour le traitement de l'astrocytome ou de l'oligodendrogliome de grade 2 ne prenant majoritairement pas le contraste, avec une mutation IDH1 R132 ou IDH2 R172 chez les patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus et ayant un poids corporel d'au moins 40 kilos, ayant uniquement eu une intervention chirurgicale et ne nécessitant pas de radiothérapie ou de chimiothérapie dans l'immédiat.

Le produit a eu une AMM centralisée le 17 septembre 2025 et est disponible en accès compassionnel dans la même indication depuis le 22 mars 2024. Le laboratoire revendique un avantage important, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

La demande d'accès précoce post-AMM se fait dans la même indication.

La stratégie thérapeutique de l'astrocytome et de l'oligodendrogliome de grade 2 ne prenant majoritairement pas le contraste avec une mutation IDH1 ou IDH2 est aujourd'hui une résection chirurgicale maximale et sécuritaire de la tumeur, ensuite une surveillance active post-opératoire, qui est une option standard pour le traitement de ce type de gliomes ne nécessitant pas de chimiothérapie et de radiothérapie immédiates.

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - VORANIGO 10 mg, comprimé pelliculé et VORANIGO 40 mg, comprimé pelliculé (CT AP-550)

Examen - Inscription - VORANIGO 10 et 40 mg (CT-21598)

Les données disponibles pour ce dossier sont une étude de phase III, de supériorité, randomisée en double aveugle, comparative versus placebo, qui a été faite chez 331 patients atteints de gliome résiduel ou récidivant de grade 2, avec une mutation IDH1 ou IDH2, ayant eu une intervention chirurgicale.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression. Il y a eu 47 événements dans le groupe vorasidenib et 88 dans le placebo, avec un *HR* de 0,39 avec un *p* qui était significatif. La médiane de survie sans progression était de 27,7 mois dans le groupe vorasidenib et 11,1 mois dans le groupe contrôle. Le critère de jugement secondaire pour lequel il y avait une gestion du risque alpha était le temps jusqu'à la prochaine intervention. La médiane de temps jusqu'à la prochaine intervention a été non estimable dans le groupe vorasidenib et de 17,8 mois dans le contrôle. Sachant que parmi les 19 patients qui ont progressé dans le groupe traitement, seulement 40 % des patients ont reçu un traitement ultérieur, alors que c'est le cas pour 65,6 % des patients du groupe placebo. Sachant que parmi les patients du groupe placebo, sur les 58 patients qui ont eu un traitement ultérieur, c'est 52 % pour lesquels il y a eu un *cross-over* avec le groupe vorasidenib.

La qualité de vie était exploratoire. Au niveau de la tolérance, c'était principalement des effets indésirables hépatiques, une augmentation de l'ALAT pour 38,9 % des patients, dont 22,8 % de grade supérieur ou égal à 3, ASAT 28,1 %, et des effets indésirables digestifs, principalement des diarrhées et des nausées.

Les points de discussion sur ce dossier sont qu'on n'a pas d'informations concernant l'impact sur la mortalité. On a une difficile interprétation du critère secondaire. Il y a une absence de patients de moins de 21 ans dans le groupe traitement. (Inaudible 3.12.16 audio AM) sur la tolérance à long terme par rapport à une stratégie de surveillance, notamment chez les enfants. Enfin il y a la question du pronostic des gliomes de l'enfant et de l'adolescent.

Les experts sauront être à même de répondre à ces questions.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. On passe la parole, je ne sais pas dans quel ordre, peut-être d'abord les adultes. Monsieur Idbaih.

M. IDBAIH. - Merci beaucoup de me laisser la parole. J'ai fait un petit résumé de l'épidémiologie, des symptômes et du pronostic des patients qui ont un gliome diffus de grade 2. Chez l'adulte, on n'a pas de registre, mais on a quelques éléments. J'ai essayé de les simplifier au maximum. Pour l'incidence des gliomes IDH mutés, ce sont des maladies heureusement rares. L'astrocytome de grade 2, c'est 200 nouveaux cas par an en France. L'oligodendrogliome apparaît deux fois moins. La prévalence, on a à peu près 2 000 cas pour les astrocytomes et les oligodendrogliomes. Ça touche essentiellement des sujets jeunes, aux alentours de 40 ans.

Les symptômes qui altèrent d'ailleurs la qualité de vie sont l'épilepsie et l'impact sur la cognition. Il peut y avoir aussi des céphalées. Vous voyez que la médiane de survie est de 10 et 20 ans, ce qui peut apparaître comme un bon pronostic par rapport aux gliomes les plus

fréquents que sont les glioblastomes, où la médiane de survie globale est de 15 mois. Mais quand on regarde le nombre d'années de vie perdues, pour le glioblastome qui apparaît beaucoup plus tard, aux alentours de 65 ans, c'est 10 années de perdues, alors que pour les gliomes diffus de grade 2, c'est entre 15 et 25 années. Ce qui en fait une maladie extrêmement grave, malgré une médiane de survie globale qui apparaît comme ça meilleure que les autres tumeurs cérébrales. C'est une maladie, malheureusement, qu'on n'arrive pas à guérir de manière définitive. La récurrence est inexorable, ce qui nécessite une surveillance radiologique et clinique à vie et des modulations du traitement en fonction de chaque évolutivité.

Le traitement est complexe, son instauration est guidée par des facteurs de stratification. Il y en a plusieurs, on utilise le risque, l'évolutivité et la présence d'une épilepsie contrôlée ou pas. Le traitement des patients qui sont dits à haut risque évolutif ou présentant une épilepsie mal contrôlée repose sur des traitements oncologiques lourds, radiothérapie et/ou chimiothérapie avec, pour les neuro-oncologues, le souhait de différer au maximum la radiothérapie qui se complique chez un nombre non négligeable de patients de problèmes cognitifs.

La stratification, on distingue les patients à haut risque, ce sont des patients de plus de 40 ans qui ont plutôt un astrocytome, une volumineuse tumeur qui franchit la ligne médiane avec un déficit neurologique. Sur les courbes de Kaplan-Meier sur la droite on voit que les patients qui ont 0, 1 ou 2 de ces critères ont un meilleur pronostic que les patients qui ont 3, 4 ou 5 de ces critères. Les bas risques sont plus éligibles à une surveillance alors que les hauts risques sont plus éligibles à la radiothérapie plus chimiothérapie.

Le deuxième critère qui nous aide à guider et instaurer nos traitements, c'est l'évolution du diamètre tumoral moyen, très schématiquement, c'est le volume tumoral, et son évolutivité au fil du temps. Les patients qui ont une évolutivité de plus de 8 millimètres par an ont un pronostic moins bon que les patients qui ont une évolutivité inférieure à 8 millimètres par an. Les critères RANO sont à peu près équivalents, mais intègrent des données cliniques et la prise de corticoïdes, et là aussi les patients évolutifs sont éligibles à la radio ou chimiothérapie. Les patients faiblement évolutifs sont éligibles à la surveillance.

Enfin le dernier critère qui nous conduit à instaurer les traitements, ce sont les patients qui ont comitialité des crises d'épilepsie réfractaires où l'on arrive à utiliser trois ou quatre antiépileptiques sans arriver à contrôler les crises. Malheureusement, les patients ont tous les effets indésirables, cognitifs et somnolence, de ces traitements antiépileptiques, et même si la tumeur est stable, on peut être amené à instaurer un traitement si les patients ne sont pas contrôlés sur le plan symptomatique sur les crises.

En combinant tous ces critères, voilà l'arbre admis par la communauté : un patient qui a un gliome de grade 2 IDH muté, tant qu'on peut l'opérer, on l'opère une fois, deux fois, trois fois. Parfois on ne peut plus l'opérer, ou il peut être non opérable d'emblée. Dans ce cas, on le stratifie : haut risque et/ou évolutif et/ou symptomatique, et là c'est la radiothérapie plus la

chimiothérapie ; faible risque, peu évolutif, peu symptomatique, c'est la surveillance clinico-radiologique, et cela correspond à la population de l'essai INDIGO.

L'essai INDIGO, c'est une phase III, randomisée en double aveugle, contrôlée, contre placebo, avec le *cross-over* autorisé, plus de 300 patients inclus, des patients qui vont bien, qui n'ont pas reçu de traitements oncologiques lourds, type radiothérapie ou chimiothérapie. Ils sont dans le groupe surveillance. Il faut qu'il y ait une lésion mesurable, c'était dans l'optique d'évaluer le critère de jugement principal. Une prise de contraste est souvent associée à des tumeurs agressives, mais là, on acceptait une petite prise de contraste si les patients étaient stratifiés.

Les résultats : c'est un allongement significatif de la survie sans progression qui passe de 11 à 27 mois, et le deuxième critère est le temps à l'intervention suivante qui est à 17,8 mois dans le bras placebo et non atteint dans le bras expérimental. Cette population existe parce qu'en deux ans, ils ont inclus plus de 300 patients. Cela veut dire que les patients existent et sont demandeurs de traitements, dans cette phase de surveillance.

En termes de tolérance, c'est plutôt satisfaisant. Ce qui nous embête le plus, c'est la toxicité hépatique et la cytolyse avec des grades 3 qui sont observés dans 14 % des cas et ce sont des effets indésirables qui sont gérables avec des réductions de dose.

Les limites de cet essai : un suivi court, 14,2 mois, plus 6 mois dans la mise à jour récente sous la forme d'un abstract. Le critère de jugement, la PFS, c'est un critère un peu mou qui ne prédit pas toujours l'OS. Ici, un exemple sur les glioblastomes avec le traitement par bevacizumab, rien à voir avec le vorasidenib : allongement de trois mois de la PFS sans impact sur l'OS, ce n'est pas toujours un marqueur de substitution de l'OS. Le critère de temps à l'instauration du traitement suivant est un critère un peu original, mais qui est pertinent, bien qu'un peu gêné par le *cross-over*. Il manque des données de qualité de vie et de cognition, mais qui vont apparaître dans les mois qui viennent, je pense.

En conclusion, pour répondre aux différentes questions qui étaient dans le diaporama proposé. Il s'agit d'une modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge, quel que ce soit le mécanisme d'action du médicament, que ce soit en termes d'efficacité, de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soins. La réponse de mon côté est oui.

Le médicament dispose d'un plan de développement adapté, présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. On est dans une stratégie de différer au maximum la radiothérapie et la chimiothérapie, de différer au maximum les effets indésirables cognitifs face à des tumeurs qui évoluent toujours dans la phase de surveillance. On sait que ce sont des tumeurs qui évoluent même pendant la phase de surveillance. La réponse est oui.

Cela répond à un besoin médical non couvert. La réponse est oui.

Merci beaucoup.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Dominique.

M. PLANTAZ.- Je vous remercie de m'avoir sollicité pour un avis concernant une sous population de l'indication revendiquée que sont les adolescents âgés de 12 ans et plus, ayant un poids corporel d'au moins 40 kilos. Cette maladie, comme cela vient de nous être rappelé, présente chez l'adulte cette évolution très systématique : une tumeur opérable, une résection éventuellement complète et une récurrence quasi inéluctable et éventuellement de manière itérative qui, chez l'adulte, peut mettre en jeu le pronostic vital et raccourcir la durée de vie, malgré le caractère indolent de la tumeur.

Les caractéristiques de gravité et d'épidémiologie vous ont été rappelées. Moins de 500 cas, ce serait même, si j'ai bien entendu, 300 cas. En pédiatrie, les gliomes sont cinq fois plus rares chez l'enfant que chez l'adulte. Mais c'est vrai qu'ils peuvent avoir un caractère invalidant, comme chez l'adulte, avec des épilepsies, des troubles psychomoteurs, des déficits. La maladie est aussi grave, rare et invalidante dans cette tranche d'âge.

A-t-on affaire à la même entité ? J'ai pris des données épidémiologiques du SEER qui rassemblent 4 000 patients avec des gliomes de bas grade chez l'enfant et qui nous donnent des informations sur leur histologie, leur traitement et leur devenir. Ce qu'on peut dire, c'est que chez l'enfant, on a avant tout des gliomes de grade 1 avec effectivement des astrocytomes et des oligodendrogliomes qui représentent un faible pourcentage des grades 2 dans des localisations très variées, parfois opérables, parfois inopérables, comme le tronc cérébral, et avec une place majeure de la chirurgie qui est plus souvent subtotale, 45 % des cas, et qui peut être macroscopiquement complète dans un peu près 10 % des cas.

Sur ces 4 000 patients, on voit que les astrocytomes de grade 1 ont un pronostic vital très bon et qu'on trouve une réduction de la durée de vie qui est plus notable dans les astrocytomes diffus, avec une espérance de vie à long terme qui est de l'ordre de 70-80 %. Elle est meilleure que ce que l'on observe chez l'adulte et pour des patients qui ont reçu éventuellement une ou plusieurs chirurgies et la chimiothérapie qui est plus basée sur le carboplatine, la vincristine et la vinorelbine que sur les drogues utilisées chez l'adulte, avec très peu de radiothérapie, pour éviter la toxicité à long terme.

J'ai fait très largement le tour de la littérature. On trouve très peu de choses et on peut dire qu'on est dans le cadre d'une maladie de l'adulte qu'on observe chez l'enfant et l'adolescent en particulier et qui ouvre tout un champ nouveau. J'ai trouvé cette publication plutôt alléchante, « *IDH-mutant gliomas in children and adolescents : from biology to clinical trials.* » Mais, on est très déçu parce que finalement, il n'y a que des vœux et simplement le fait que ces malades existent, qu'ils sont très rares et qu'il va falloir pouvoir les inclure dans les essais.

On y apprend en particulier que, contrairement à l'adulte, où tous les gliomes de grade 2, astrocytome et oligodendrogliome de grade 2, présentent 80 % de mutations IDH1 et IDH2, on est plutôt dans les 15-20 % chez l'enfant et sur des séries qui sont uniquement des analyses

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - VORANIGO 10 mg, comprimé pelliculé et VORANIGO 40 mg, comprimé pelliculé (CT_AP-550)

Examen - Inscription - VORANIGO 10 et 40 mg (CT-21598)

immunohistochimiques portées sur les pièces opératoires et qui rassemblent des cas pédiatriques et des cas du jeune adulte. Il y a donc très peu de choses et aucun essai thérapeutique. Je rajouterai qu'en phase I, le médicament a été utilisé avec une limite inférieure d'âge de 16 ans, mais aucune information sur la toxicité.

La stratégie thérapeutique, c'est la chirurgie d'exérèse, il n'y a pas d'autre traitement jusqu'à là reconnu comme approprié.

Je crois qu'il a été dit tout à l'heure, qu'il n'y avait pas de patient pédiatrique dans l'essai INDIGO, même s'il y avait une possibilité d'ouverture à l'inclusion à partir de 12 ans.

Néanmoins, la discussion porte sur l'accès du médicament aux adolescents porteurs d'une tumeur présentant cette anomalie moléculaire. La rareté de la situation rend impossible un essai thérapeutique spécifique, mais il faut insister sur la faible toxicité globale du produit. La dose toxique limitante en phase I est de 100 milligrammes par jour versus 40 dans l'indication. La maturité hépatique, on a vu que la toxicité hépatique était prédominante, elle est très largement acquise et que ce serait dommage de se passer de cette indication thérapeutique qui ouvre la voie à une thérapeutique ciblée dans des situations exceptionnelles de tumeur de l'adulte chez l'adolescent. En rappelant que la EMA a approuvé le médicament en 2024, je rajouterai que de toute manière, les décisions sont prises en réunion de concertation pluridisciplinaire pour toute mise en traitement chez ces patients. J'aurais tendance à dire qu'il n'y a pas eu d'inclusion. On n'a pas de données spécifiques pédiatriques, mais ce serait dommage de se passer de cette indication pour un patient qui aurait une mutation IDH1 ou IDH2 dans un gliome de bas grade.

Je ne peux que conclure dans le sens qui a été rapporté précédemment. Voilà ce que je voulais vous dire.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci. Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je voulais revenir sur cet essai. Effectivement, c'est un essai randomisé en double aveugle, versus placebo, qui devait inclure des patients à partir de l'âge de 12 ans. En fait, il n'y en a aucun. Il n'y a qu'un seul adolescent de 16 ans qui a été inclus dans le bras placebo. Sinon, tous les patients inclus ont plus de 18 ans avec un âge médian de 40 ans et demi.

La deuxième chose que je voulais dire, c'est qu'il y a eu de nombreux amendements sur les critères de jugement et les hypothèses. Les hypothèses ont conduit à diminuer le nombre d'inclus en augmentant la taille de l'effet et le fait que ce deuxième critère qui est devenu clé, le délai de nouveau traitement, est devenu un critère secondaire au milieu des inclusions. Ça a enlevé un autre qui existait avant qui s'appelait le taux de croissance tumorale, qui n'a plus été un critère clé. D'ailleurs, dans les résultats, il n'est représenté que sur 123 des 331 inclus.

Le suivi est très court puisque la médiane, c'est de l'ordre d'un an, c'est 14 mois. Bien évidemment, on voit un effet important sur ce critère de délai de progression radiologique.

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - VORANIGO 10 mg, comprimé pelliculé et VORANIGO 40 mg, comprimé pelliculé (CT_AP-550)

Examen - Inscription - VORANIGO 10 et 40 mg (CT-21598)

C'était ma question aux experts : puisqu'il n'y a aucun décès, on peut se féliciter sur le fait que c'était une population qui était susceptible d'attendre. Elle ne correspond pas tellement à la population que vous avez mise en avant en disant que c'était important de les traiter rapidement. C'était une de mes questions. Qui sont ces patients qui ont accepté de ne pas être traités ou de prendre un médicament ? N'est-ce pas une population particulière ? Même si je ne les trouvais pas très clairement explicités puisque c'était aussi une décision de l'investigateur. Même s'ils ont tous le même grade, je me suis demandé ce que vous en pensiez.

Le deuxième critère qui m'a gênée, c'est le changement de traitement. Dans une maladie où, vous l'avez dit, on veut retarder au maximum la chirurgie ou la radiothérapie pour les séquelles qu'elles vont possiblement engendrer, pour une tumeur qui est manifestement diffuse, infiltrante. Cela m'a gênée puisque c'est déterministe. On sait avant même l'essai qu'il y aura une différence. Puisque dans une situation, on *switche* les malades du bras placebo vers le traitement s'ils progressent, et dans l'autre bras, effectivement, on n'a pas grand choix. On le voit bien dans les données, puisque 60 % des progressions du bras vorasidenib n'ont pas été traitées et un tiers seulement du bras placebo n'a pas été traitées.

Ce critère, vous l'avez trouvé intéressant. Dans cette décision de retarder au plus tard le traitement, ce qui m'intéresse, c'est de savoir si le fait de traiter tout de suite ne va pas induire une perte de chance pour les patients sur des problèmes cliniques. Je trouve ça dommage qu'on n'ait pas de critères cliniques. N'aurait-on pas pu choisir un délai de deuxième progression pour savoir, après changement de traitement, si la progression allait survenir de la même façon dans les deux bras ? Il me semblait que dans ces situations de *wait and see*, c'était un critère intéressant.

Il n'y a pas eu de comparaison formelle entre les deux groupes du taux de croissance tumorale, qui me semblait peut-être aussi plus pertinent dans cette situation. C'est aussi une interrogation que j'avais pour les experts.

Enfin, la tolérance, il y a tout de même une augmentation des transaminases, des enzymopathies, des convulsions, des vertiges, des troubles digestifs qui me semblaient potentiellement impacter ces malades qui, si j'ai bien compris, n'avaient pas de symptômes a priori à l'inclusion dans l'étude.

On attend les résultats, le suivi actualisé de ces malades, même si on sait que, comme ils vont tous recevoir le vorasidenib, cela va être un peu difficile d'interpréter les résultats. On pourrait se dire que c'est la comparaison de « je prends le traitement tout de suite » ou « je le prends de manière différée ».

J'ai une dernière question sur les CCP, puisque j'ai vu qu'il y a tout de même un traitement qui a été reçu par les patients du groupe vorasidenib, ils ont reçu du TEMODAL, le témozolomide. Je voulais voir ce que vous en pensiez. Cela peut-il être un comparateur pertinent, notamment sur la question de l'accès précoce ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Les experts veulent-ils s'exprimer là-dessus, notamment sur cette notion délicate, je trouve, de la possibilité et des arguments pour différer le traitement ?

M. IDBAIH.- C'est vrai que les patients progressent, ils évoluent radiologiquement avec des pentes qui sont variables de l'ordre de 1 millimètre à plus de 12 millimètres par an. On sait que la maladie évolue. Pendant cette fenêtre où les patients ne sont pas symptomatiques, c'est vrai qu'on patiente, mais on prend aussi le risque d'avoir une tumeur volumineuse sur laquelle on va utiliser de la radiothérapie sur un champ plus élevé et entraîner des troubles cognitifs plus importants. L'une des questions, si je comprends bien, c'est de savoir si l'on instaure le vorasidenib immédiatement dans cette situation ou si on se donne encore la stratégie d'attente.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est là toute la question de l'étude. C'est une stratégie *wait and see* ou on intervient tout de suite. Sans tenir compte, j'ai oublié de vous demander ce que vous en pensiez de la localisation de la tumeur. J' imagine qu'il y avait des petits déséquilibres, notamment dans le bras placebo. Il y avait plus de formes frontales. Je me suis demandé s'il y avait plus de mutations IDH2. Cela peut-il avoir déséquilibré les groupes ou pas ? La localisation n'était-elle pas un paramètre très important pour savoir si l'on a peur que la tumeur grossisse parce qu'elle aura un impact clinique beaucoup plus rapide et important selon sa localisation ?

M. IDBAIH.- Oui. Les localisations frontales sont plus associées aux mutations IDH et à la codélétion 1p/19q et au phénotype oligodendrogliome, plutôt des tumeurs plus indolentes pour comparer aux astrocytomes. La localisation frontale est également plus accessible à la chirurgie qu'une localisation temporale, par exemple. C'est pour répondre à ces questions.

Pour revenir à la question précédente, mon sentiment, c'est qu'avec le vorasidenib, on gèle, parce que radiologiquement, c'est une stabilisation que l'on obtient. Il n'y a pas de réponse tumorale. Ce sont des stabilisations. On gèle la situation avec des effets indésirables acceptables. Le risque d'attendre en phase de surveillance où l'on est sûr que la maladie évolue, le champ de radiothérapie, au terme de la médiane de PFS, restera circonscrit alors que dans une phase de surveillance, il sera plus grand, quoi qu'il arrive, et il sera aussi susceptible d'être la source d'effets indésirables importants. Je ne sais pas si je réponds à votre question, sinon je peux préciser.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Si, mais ce n'est pas possible, dans cette maladie, de regarder le délai de progression clinique, d'apparition de symptômes cliniques ?

M. IDBAIH.- Le RANO inclut ces critères cliniques, qu'est notamment l'épilepsie, qui est le critère le plus pertinent dans cette maladie. Le RANO inclut la taille lésionnelle sur l'IRM, les symptômes, essentiellement l'épilepsie, les déficits moteurs et la prise éventuelle de corticoïdes. C'est un critère intégré, je dirais.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est juste pour rappeler la deuxième question de Sylvie concernant la place du TEMODAL dans la prise en charge des patients.

M. IDBAIH.- On a deux chimiothérapies cytotoxiques qui sont indiquées dans cette maladie. Il y a le PCV, dont je vous ai parlé, essentiellement Procarbazine, Lomustine, Vincristine (inaudible 3.38. 22 audio AM) et le TEMODAL. Pour la chimiothérapie, ces deux options sont tout à fait possibles, en sachant que la phase III, la dernière, avait plutôt utilisé le PCV. On a des arguments pour dire que le PCV, sur des études rétrospectives, serait un peu plus efficace que le TEMODAL. Mais il y a des équipes qui font TEMODAL pour différer la radiothérapie. Il y a des équipes qui font radiothérapie-TEMODAL, radiothérapie-PCV. Mais le TEMODAL est beaucoup moins bien toléré que le vorasidenib. C'est le premier point.

Le TEMODAL, par contre, on sait quand on l'arrête. C'est généralement douze cycles. Le vorasidenib, on ne sait pas très bien. Cela aurait-il pu être un comparateur pour différer la radiothérapie ? Ce n'est pas exclu. Ce serait une option, c'est effectivement une autre question à laquelle on ne répond pas avec l'essai. Mais la toxicité, en termes de gamme de traitement...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Indépendamment de la réponse, pour ces malades, le TEMODAL peut-il apparaître comme un traitement qu'on peut leur proposer ?

M. IDBAIH.- Dans une phase de surveillance, non. Puisqu'on n'instaurera pas le TEMODAL dans une phase de surveillance bas risque, pas de crise, non évolutif. Quand on dit surveillance, c'est pas de TEMODAL. C'est considéré comme une intervention oncologique lourde immédiate.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Francis Baudet.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Bonjour. Je voulais vous demander. Finalement, à partir du moment où on a instauré le traitement, c'est un traitement qui est mis en place de façon définitive, y compris chez les patients les plus jeunes ?

M. IDBAIH.- Chez l'adulte, effectivement, comme beaucoup de thérapies ciblées, on sait quand les commencer. Enfin, pas toujours, mais globalement, on sait à peu près quand les commencer. Mais on ne sait jamais quand les arrêter, quand il n'y a pas de progression tumorale. Il y a des patients qui sont sous ce traitement depuis des années.

M. PLANTAZ.- Ça sera encore plus vrai chez les enfants. La question des gliomes de bas grade chez le sujet jeune, et le fait qu'il y en ait une bonne partie qui vont bien, il y a ce groupe qui, effectivement, va rechuter et pour lequel on a besoin de deuxième ligne, de troisième ligne et d'enrichir la pharmacopée. Disposer d'une drogue ciblée qui a peu de toxicité et qui peut être mise en route en cas de suspicion ou de risque de progression, c'est bien, mais ça pose la

question du caractère indéfini de la durée du traitement. S'il est bien toléré, ça va, mais effectivement, c'est une question qui se pose chez l'adolescent comme chez l'adulte jeune.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Merci beaucoup à tous les deux. Merci pour vos présentations. Merci pour vos réponses à nos questions et bonne fin de journée.

(Dominique Plantaz et Ahmed Idbah quittent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Vous reste-t-il des questions et des commentaires sur ce dossier ? Le bureau est embêté sur ce dossier. On attendait l'avis des experts avec impatience, y compris aussi les commentaires de Sylvie qu'on avait eus au bureau, mais on voulait l'entendre en reparler et on ne s'est pas prononcés, ni sur l'APM sur les niveaux de SMR et d'ASMR.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Faut-il dissocier le vote en fonction de l'âge, parce qu'on n'a aucune donnée chez l'enfant ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais je pensais que quelqu'un allait dire ça, mais en même temps, si on n'a pas de données, c'est justement parce qu'il y a extrêmement peu de patients, on n'aura jamais de données. La question est toujours la même. Fait-on bénéficier cette tranche d'âge de la vie adulte ? Compte tenu de l'âge minimum de l'AMM, 12 ans, ça ne me choque pas du tout. De manière générale, en tant que pédiatre, j'abaisse très volontiers les données adultes à 12 ans. Ce n'est pas dans cette tranche d'âge des 12-18 ans qu'on voit des différences par rapport à l'adulte, c'est chez les moins de 12 ans et peut-être les moins de 6 ans. Sur le plan pharmacocinétique, il n'y a pas de différence. Sur le plan des indications, c'est simplement que la pathologie est rare et qu'il n'y a pas de malades à inclure.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce qu'il a dit sur la maturation hépatique, sur le risque hépatique, tu confirmes ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui. Je ne sais pas si Ariane est d'accord avec moi.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- Je confirme aussi. Je suis d'accord avec Pierre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Thierry.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- J'avais un point sur l'accès précoce. Compte tenu de l'essai qu'on nous propose qui compare finalement une stratégie au bout du compte de surveillance à l'introduction du médicament, on est dans une drôle de situation parce que la mise en route de ce médicament peut forcément être différée d'une certaine façon. On aurait envie de répondre favorablement aux autres critères de l'accès précoce, mais celui-là me semble être structurellement en défaut.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne sais pas si on peut répondre comme ça, Thierry, parce que tu as entendu ce qu'il disait, j'ai trouvé le terme un peu excessif, mais « congeler la situation », ce qui signifie que si la tumeur n'évolue pas sur le plan de son volume, cela a un impact important sur les tumeurs cérébrales.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- La population est tout de même définie par les malades qui étaient d'accord. Cette stratégie d'attente est décrite en détail dans le protocole. Je suis d'accord avec Thierry, je trouve cela gênant. Cela m'a fait penser à la LLC. C'est pareil.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais en même temps, il a dit qu'il y avait des croissances tumorales...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais ce n'est pas tous.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Elles évoluent toutes, lentement, mais elles évoluent toutes. Si tu gagnes 2, 3, 4, 5 ans, pour moi, dans ce genre de contexte et dans une tumeur comme un gliome, si on peut stabiliser l'évolution de la tumeur, voire la minimiser, on ne peut pas différer le traitement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis de l'avis de Michel. On avait cette discussion en aparté avec Charlotte et avec des avis différents. J'avoue que c'est le problème de la rapidité de mise en route du traitement dans les maladies chroniques à évolution lente. Si on est atteint de cette pathologie, on est tout de même désireux d'être traité le plus tôt possible. Même s'il y a une évolution lente, comme vient de le dire Michel, il y a une évolution. C'est tout de même une perte de chance qui n'est pas quantifiée dans les documents dont on dispose, je suis d'accord, mais c'est tout de même une perte de chance.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est ça, c'est théorique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On pourrait se dire, et c'était un argument de Charlotte que je me dois de retranscrire, c'est que le droit commun va sortir bientôt, mais le « bientôt », on ne sait pas du tout. Vous savez très bien ce qu'il en est des négociations de prix. Ça va peut-être durer trois mois, ça va peut-être durer trois ans. Moi, face à ça et dans l'absolu, j'ai tout de même envie de considérer que l'urgence à mettre en route le traitement, même si le terme d'urgence n'est pas adapté, existe tout de même. Mais c'est vrai que c'est une appréciation personnelle, je crois.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Il y a tout de même un bénéfice démontré.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord avec toi. Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- J'aurais bien aimé savoir si, dans la population pédiatrique, les enfants étaient... Parce que finalement, on ne sait absolument pas si peut-être que les parents ont refusé d'être inclus dans l'étude quand on leur a proposé. Tu dis qu'il n'y en a pas beaucoup, mais peut-être qu'ils ont été *screenés*, on leur a proposé, ils ont refusé.

Le laboratoire doit savoir combien il y en avait potentiellement. Si tous les patients refusaient d'y participer, ça interroge tout de même un peu.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est une bonne question. Je n'ai pas la réponse et le chef de projet non plus. Je ne peux pas répondre à cette question.

Un chef de projet pour la HAS.- Il y a un patient de 16 ans qui est dans l'étude de phase I, c'est vraiment la seule info qu'on a.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il était dans le groupe placebo.

Un chef de projet pour la HAS.- Non, dans l'étude de phase I, un patient a eu le traitement, par contre, dans l'étude de phase III, c'était effectivement dans le groupe placebo.

M. Le Pr COCHAT, Président.- En même temps, quand tu as ce genre de pathologie et qu'il n'y a rien et qu'il y a un essai clinique, je pense que les parents sont preneurs. Étienne, dernière intervention.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Juste une petite remarque rapide sur ces comparaisons d'un traitement actif versus une surveillance avec des traitements qui décalent éventuellement la progression radiologique. C'est évidemment un bénéfice antitumoral, mais qui doit être pesé vis-à-vis de la toxicité du traitement. Parce que là, on ne parle que des bénéfices éventuels à retarder la progression. J'entends bien que tout le monde progresse, et c'est le même genre de réflexions qu'on a pour les traitements adjuvants ou des choses comme ça. C'est évidemment un bénéfice, mais si on n'a pas d'événements de toxicité pendant cette phase où les autres n'étaient exposés à aucune toxicité autre que d'être surveillés.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je trouve dommage qu'ils aient supprimé le critère de progression tumorale qui répondait peut-être aussi bien à cette question, non ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je suis d'accord avec toi, Sylvie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je propose qu'on passe au vote. On va voter droit commun et l'accès précoce.

Un chef de projet pour la HAS.- Pour information, on libellera l'ASMR versus la surveillance, pas dans la stratégie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Concernant l'ISP, 21 voix contre. Pour le SMR, 18 voix pour important, 3 voix pour modéré. Concernant l'ASMR, 20 voix pour IV et 1 voix pour III.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord, pas d'ISP, important, ASMR IV. OK, on va voter l'accès précoce.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants et vous avez voté à l'unanimité sur les quatre critères pour. C'est un avis favorable.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci à tous.

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