



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 juillet 2019

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

oratoire

1. Audition - Extension d'indication : CABOMETYX

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Aucun membre n'est appelé à sortir.

(Les représentants de Ipsen Consumer Healthcare Pharma entrent en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Merci de nous avoir rejoints. Nous allons parler de Cabometyx. Je cède la parole à [REDACTED], cheffe de projet intéressée par ce produit.

[REDACTED], **pour la HAS.-** Bonjour à tous. Vous recevez aujourd'hui le laboratoire Ipsen dans le cadre d'une demande d'audition qui a trait au produit Cabometyx, cabozantinib, dans le traitement du carcinome hépatocellulaire avancé chez les patients en bon état général avec une fonction hépatique préservée, pour lequel vous avez octroyé un SMR important dans le périmètre restreint et considéré qu'il n'y avait pas d'ASMR dans la prise en charge pour ce produit.

Le dossier était basé sur une étude de phase 3, randomisée, versus sorafénib.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. On vous cède la parole.

M. NUTTIN (Ipsen).- Merci. M. le Président, Madame la Vice-Présidente, mesdames et messieurs. Merci de nous recevoir. Je suis Jérôme Nuttin, directeur de l'accès au marché chez Ipsen. Je suis accompagné par le professeur Thomas Davaens, hépatogastroentérologie et oncologue au CHU de Grenoble, du docteur Olivier Gattulli, directeur médical, et de Catherine Bouille, responsable accès au marché.

Nous avons lu avec intérêt le transcript de vos débats. Lors de l'audition, nous souhaiterions revenir sur la place attendue de Cabometyx dans la pratique clinique, mais nous avons également noté les questions que la Commission se posait au regard des critères d'inclusion des études s'intéressant à Stivarga et Cabometyx, qui, comme l'a rappelé l'expert de la Commission, présentaient des résultats d'efficacité et de tolérance comparables.

L'indication a été rappelée : Cabometyx en immunothérapie monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire qui ont été traités antérieurement par sorafénib. Notre sollicitation, notre demande, nous avons sollicité dans le dossier initial une ASMR IV. Nous réitérons cette demande d'ASMR IV dans la prise en charge du patient atteint d'un carcinome hépatocellulaire avec un bon état général et une fonction hépatique préservée au même titre que Stivarga. Nous sollicitons également une actualisation de la population cible à 1 000 patients par an.

Commentaire [CB1]: Cabometyx n'appartient pas à la division Consumer healthcare d'Ipsen

Je cède la parole au docteur Gattolliat.

M. le D^r GATTOLLIAT (Ipsen).- Merci. Monsieur le Président, Madame la Vice-Présidente, Mesdames, Messieurs. Pour clarifier, je trouve important de revenir rapidement sur la méthodologie de l'étude et quelques points différenciants qui ont fait débat lors de votre précédente évaluation de ce dossier.

L'étude pivotale Celestial est de phase 3, randomisée, multicentrique internationale, qui a évalué Cabozantinib *versus* placebo. Son développement est concomitant à l'étude Resorce que vous avez citée. Les résultats étaient disponibles quelques mois après les résultats de l'étude précédente.

La population de l'étude Celestial est représentative des patients éligibles à un traitement systémique dans la situation clinique, telle que définie ici, et moins sélectionnée que dans la population de l'étude que nous citions, de régorafénib.

Pourquoi ? Les patients pouvaient être inclus en ayant un état général conservé avec un ECOG 0 ou 1, avec une fonction hépatique préservée, ce qui est conforme aux critères d'éligibilité au traitement systémique.

Les patients devaient être progressifs sous au moins un traitement antérieur et l'ensemble des patients était progressif sous la dernière ligne de traitement reçu avec un délai entre la progression et la ligne ultérieure de 1,6 mois. Tous les patients avaient été traités par sorafénib lors d'une ligne antérieure et étaient progressifs. L'étude n'a pas sélectionné une population de patients bien tolérants aux inhibiteurs des tyrosines kinase, en l'occurrence sorafénib, mais néanmoins, ce sont les patients post-sorafénib qui ont été inclus. Nous voyons une durée de traitement antérieur par sorafénib de 5,32 mois, qui est exactement similaire à celle de l'étude d'enregistrement du Nexavar, l'étude-CHADSSHARP, citée également.

Dernier point qui semble assurer une transposabilité des résultats très forte, en tout cas pour l'étude Celestial, en tout cas dans notre pratique en Europe, puisque 75 % des patients étaient inclus dans les pays occidentaux pour l'étude.

Ces patients étaient plus avancés dans leur pathologie et dans la maladie que dans l'étude Resorce, avec entre autres des patients en troisième ligne de traitement - près de 30 % des patients avaient cette opportunité - et des patients avec des critères de sévérité. Près d'un patient sur deux avait un ECOG I plus marqué.

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

Malgré des profils de sévérité des patients plus importants, la survie globale était du même ordre dans les deux études et dans les deux analyses, Celestial et Resorce, avec un gain absolu de survie globale de 2,2 mois.

Si nous faisons une comparaison naïve des deux essais, en rapprochant les deux populations, une analyse post hoc avait été mentionnée dans le dossier, des patients en deuxième ligne strictement sous sorafénib, sans sélection sur un critère de tolérance au sorafénib. Dans ce cas-là, pour la survie globale dans l'étude Celestial dans cette sous-population, le gain absolu était de 4,1 mois. En comparatif, l'analyse en intention traitée de l'étude Resorce avec des patients plus sélectionnés était de 2,8 mois.

Tout cela avec un profil de tolérance attendu pour un inhibiteur de tyrosine kinase, gérable par adaptation des doses, des interruptions de traitement qui permettent de maintenir le patient et de reprendre le traitement pour maintenir le patient sous traitement, avec une tolérance qui survient plutôt précocement dans l'histoire de la maladie, et permettant une adaptation individuelle du traitement et seulement, c'est important, 16% des patients ont dû arrêter définitivement le traitement à cause d'un effet indésirable lié au traitement. Moyennant ces quelques rappels et précisions sur l'étude, il est important de discuter avec l'expert sur la place dans la stratégie thérapeutique et la vision qu'il peut avoir.

M. le D^r DECAENS, pour Ipsen. Merci. M. le Président, M^{me} la Vice-Présidente, Mesdames, Messieurs. Je voudrais commencer mon intervention par un bref rappel des modalités de prise en charge du carcinome hépatocellulaire. C'est un cancer spécial dans la mesure où les patients sont atteints de deux maladies mortelles : la première, c'est la cirrhose, et l'autre, le cancer.

Cela donne une spécificité au cancer qui nous a obligés à limiter les indications de traitement et c'est pour cela que toutes les études limitent les indications puisque quand on ne limite pas les indications, on n'est pas capable de mettre en évidence un bénéfice avec les traitements du cancer du foie.

Cette population très sélectionnée, dans la vraie vie comme dans les essais, c'est une population de patients avec une cirrhose compensée Child A, avec un état général conservé, zéro ou un, et avec des critères tumoraux qui nécessitent un traitement systémique, c'est-à-dire une invasion vasculaire ou des métastases.

Pour illustrer les propos, j'ai mis le dernier extrait du thésaurus national de cancérologie digestive,

révisé en mars 2019, réillustrant ceci, et mettant la place du cabozantinib.

La deuxième chose que je voudrais rappeler, c'est l'évolution de la mortalité des cancers ces dernières années, avec ce diagramme sur votre gauche qui montre bien que la plupart des cancers ont bénéficié d'une diminution de la mortalité, que ce soit chez les hommes ou chez les femmes, et qu'un des seuls cancers qui n'a pas eu de diminution de mortalité, mais même une augmentation, c'est celui du foie et des voies biliaires, et ceci en grande partie à cause des faibles options thérapeutiques dont nous disposons. Jusqu'alors, très récemment, nous n'avions qu'une drogue de thérapie ciblée, le sorafénib.

Sur la partie de droite, cela donne des schémas différents entre le cancer du sein où l'on voit que l'incidence continue à augmenter, mais la mortalité diminue. Dans le cancer du foie, nous avons une augmentation de l'incidence et une poursuite de l'augmentation de la mortalité. Je pense que c'est vraiment dû à l'absence de solution thérapeutique aujourd'hui.

Enfin, je voudrais rappeler l'évolution des maladies sous-jacentes. Je disais que ces malades ont deux maladies mortelles, cirrhose et cancer. La cirrhose a quand même très nettement évolué ces dernières années. Sur ce tableau, dans les années 97-98, à la date de diagnostic du carcinome hépatocellulaire, un tiers des malades avait une fonction hépatique préservée.

Aujourd'hui, sur la période 2009-2018, c'est plus de deux tiers des malades. Donc, on a fait des progrès en termes de prise en charge et de prévention de la cirrhose sous-jacente, ce qui donne des options thérapeutiques nouvelles. Pour autant, on n'a pas amélioré la survie des malades.

C'est pour cela que le thésaurus national de cancérologie digestive a remis à jour ses recommandations le 19 mars 2019, mis en ligne. Et en deuxième ligne de traitement du carcinome hépatocellulaire avancé avec fonction hépatique préservée et bon état général, nous avons recommandé soit le régorafénib, soit le cabozantinib avec le même grade de recommandation, grade A, avec cabozantinib après échec de sorafénib, ou en deuxième ligne, ou bien, s'il y a une intolérance au sorafénib, c'est-à-dire des indications qui n'entrent pas dans celles du régorafénib.

Pour illustrer cela, j'ai mis sur la droite de la diapositive les indications en réunion de concertation pluridisciplinaire au CHU de Grenoble en 2018, pour montrer que même sans remboursement, même sans autorisation de mise sur le marché, il y a une place, il y avait une place pour ce médicament, puisqu'on a indiqué autant de traitements par régorafénib que par cabozantinib avec, dans cette période, puisque nous n'avions pas de remboursement, des malades intolérants

en troisième ligne dans la sous-population qui ne pouvait pas bénéficier du régorafénib.

J'insiste sur la place du cabozantinib tel que je la vois. C'est un traitement de deuxième ligne en absence de tolérance au sorafénib, au même titre que le régorafénib, puisque l'essai Celestial incluait cette population. C'est aussi en cas d'intolérance antérieure au sorafénib. C'est la seule option thérapeutique puisque le régorafénib ne peut pas être prescrit. Cela représente une proportion substantielle de 30 % des patients. En troisième ligne, c'est le seul médicament ayant inclus dans son étude randomisée en double aveugle des malades avec plus d'une ligne de traitement du carcinome hépatocellulaire avancé.

Vous avez justement souligné la difficulté de tolérance de ces inhibiteurs de tyrosine kinase. C'est tout à fait juste. Ce sont des médicaments difficiles à manager en termes de tolérance pour les patients, mais c'est un management que nous avons appris à faire. Maintenant, on utilise les molécules depuis 2007 avec le sorafénib. Avec de l'éducation du patient, avec des mesures préventives, avec des mesures correctives, avec l'adaptation des doses, tout cela grâce à la mise en place d'infirmières de coordination pour le suivi des patients, nous avons amélioré la prise en charge des effets secondaires des patients. Cela a été récemment publié, qu'une bonne gestion de ces effets secondaires augmentait la survie des malades atteints de carcinome hépatocellulaire avancé.

Puis, finalement, tout le monde ne prescrit pas ces molécules-là. J'ai pris comme exemple le régorafénib. En 2018, il est prescrit par qui ? Pas par tout le monde. Dans 82 % des cas, c'est soit par des CHU, soit par des centres de lutte contre le cancer. Donc, par des centres hyper spécialisés qui ont ce type de prise en charge possible d'infirmières de parcours pour alerter sur les effets secondaires et pour l'adaptation de traitement. Seule une minorité de ce traitement était prescrite en centres non-experts.

Enfin, on pourrait dire que 2,2 mois de plus, ce n'est quasiment rien et que c'est non justifié. Je rappelle sur la diapositive l'histoire du cancer colorectal métastatique. Nous sommes passés de petit pas en petit pas, de 2,8 à 4,7, à 0,8 mois de plus... C'est grâce à cela que l'on est passé d'une médiane de survie de 12 mois en 1990 à 24 mois en 2011. J'espère que nous arriverons à le faire dans le carcinome hépatocellulaire. De petit pas en petit pas, passer d'une médiane de survie de 7,3 mois dans le bras placebo de l'essai Sharp à des médianes de survie de 16 ou 20 mois en deuxième, troisième ou quatrième ligne. Je vous remercie.

M. NUTTIN (Ipsen).- Merci. Je vous propose de conclure cette présentation par notre demande. Tout d'abord, notre demande d'actualisation de la population cible. En effet, la Commission a relevé l'augmentation du nombre de patients traités en première ligne par sorafénib, passant de 1 700 à 2 000 patients.

Concernant l'avis Stivarga, une partie de la population est soustraite, due à des intolérances au sorafénib (31,6 %). Malgré ces deux paramètres, les populations cibles proposées sont identiques. Nous proposons d'adapter, d'ajuster, d'actualiser la population cible en ajoutant les 17 % de patients sorafénib et en réintégrant les patients intolérants au sorafénib qui pourraient amener à une population cible maximum de 1 000 patients par an.

Concernant le niveau d'ASMR, compte tenu de patients plus avancés dans la maladie, inclus dans l'étude Celestial, 28 % traités en troisième ligne, d'une quantité d'effets du même ordre que Stivarga chez des patients en échec au sorafénib à au moins une ligne de traitement antérieur, d'un profil général de tolérance comparable aux autres inhibiteurs de la tyrosine kinase, indiqué dans le carcinome hépatocellulaire, dans une population non sélectionnée sur le critère de tolérance au sorafénib, de la nécessaire cohérence avec l'avis rendu pour Stivarga, dont le développement était concomitant, le laboratoire Ipsen sollicite pour Cabometyx une ASMR IV au même titre que Stivarga dans la prise en charge des patients atteints du carcinome hépatocellulaire avec un bon état général et une fonction hépatique préservée.

Je vous remercie.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup pour ces précisions.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci pour la présentation. Je m'étais posé quelques questions au cours de la première étude de dossier. J'étais surprise par le fait que vous dites qu'il y a 75 % des patients inclus qui viennent des pays occidentaux et au minimum 35 % de patients porteurs d'hépatite B, et surtout la cirrhose B, cela ne correspond pas tout à fait à l'épidémiologie dont j'avais la notion.

Thomas, quand tu dis que les patients actuels sont moins graves, vous incluez une faible proportion, 16 % de patients alcooliques. C'est plus facile de traiter un carcinome hépatocellulaire au cours d'une hépatite C que d'une maladie alcoolique du foie compliquée de cirrhose. À l'heure actuelle, il reste encore pas mal de cirroses alcooliques. Donc, où sont-elles ? Elles ne sont pas traitées ni incluses.

M. le D^r DECAENS, pour Ipsen.- Si, elles ont été incluses. Cela ne faisait pas partie des critères

d'exclusion.

M^{me} le D^r DEGOS.- Mais ils sont peu nombreux. Ils ne sont pas là.

M. le D^r DECAENS, pour Ipsen.- Nous avons publié dans Cancer l'année dernière que les malades avec cirrhose alcoolique sous-jacente arrivent à la date de diagnostic de leur carcinome hépatocellulaire avec une hépatopathie plus décompensée que les malades avec cirrhose d'origine virale B ou C. C'est pourquoi ces malades sont moins présents dans les études, parce que quand ils arrivent au diagnostic, ils sont déjà Child B, OMS 2 ou 3, en partie dû à la cirrhose ou au cancer.

On peut regretter de ne pas pouvoir traiter ces malades, mais c'est justifié de ne pas traiter des malades Child B ou OMS 2 par ce type de molécule.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je suis d'accord.

M. le D^r DECAENS, pour Ipsen.- Autre remarque, sur le B, le protocole, sur cette étude et toutes les autres, ne requiert jamais la présence d'une cirrhose.

M^{me} le D^r DEGOS.- Cela fait partie des critères d'inclusion.

M. le D^r DECAENS, pour Ipsen.- Non, c'est Child B les critères d'inclusion. C'est vrai pour toutes les études. Sans cirrhose, on a plus de chance d'être Child A. C'est pourquoi il y a une proportion de B plus importante, puisque même en France, on a une proportion d'hépatopathie B avec complication de cancer sans cirrhose de cet ordre.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faudrait une homogénéité de l'inclusion dans les protocoles. Nous voyons les ITK défiler les unes après les autres. Il faudrait que les critères de diagnostic et d'inclusion dans les protocoles soient identiques pour que l'on puisse comparer les médicaments.

Pourquoi ne pas se fier à l'EASL, à sa guideline ? On y voit plus clair. Là, nous ne savons pas qui a été biopsié ou pas, où étaient les cirrhoses... C'est compliqué.

Le dernier élément qui m'a surpris, pour avoir traité un certain nombre de carcinomes hépatocellulaires, je n'arrivais pas à évaluer avec les critères cliniques et radiologiques au bout d'un mois la progression sous sorafénib. Je trouve ça très court. Je vous félicite, cela va de mieux en mieux et j'admire cette célérité.

M. le D^r DECAENS, pour Ipsen.- En fait, les malades sont soit ~~intolérables~~ intolérants au sorafénib très vite, soit progressifs, mais entre les centres, on fait le premier scanner à deux ou trois mois. Les malades progressifs ont au moins eu une tentative de traitement pendant deux à trois mois. Je

ne connais pas de centre qui fait un scanner à un mois. À trois semaines, un mois, on revoit les patients systématiquement, non pas pour évaluer l'efficacité, mais la tolérance, pour adapter précocement la dose de traitement à la sévérité des effets indésirables.

Ensuite, c'est assez homogène, mais effectivement, cela n'inclut jamais le fait d'avoir une cirrhose et les critères diagnostiques du carcinome hépatocellulaire sont ceux de l'EASL. Pour être inclus dans ces études, il faut avoir un CHC selon les critères de l'EASL, c'est-à-dire avec cirrhose sur critère radiologique ou une biopsie prouvant le carcinome hépatocellulaire.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faut voir plus clairement qui a une cirrhose ou qui n'en a pas.

M. le D^r GATTOLLIAT (Ipsen).- Malheureusement, cela ne fait pas partie des critères d'inclusion. Sur les taux de cirrhose d'origine alcoolique, c'est similaire entre Resorce et Celestial. Dans l'étude Resorce, on avait 23,8 % d'alcool contre 24 % dans l'étude Celestial dans les bras actifs. C'est strictement similaire entre les deux essais cliniques.

Sur le commentaire de la durée de traitement sous sorafénib, dans Celestial, seulement 2 % des patients ont eu un traitement antérieur par sorafénib d'une durée inférieure à un mois. Les patients ont été traités par sorafénib avec une durée, pour 24 % d'entre eux de moins de trois mois, mais seulement 2 % en dessous d'un mois. Les patients ont eu du sorafénib et ont été évalués ensuite. 75 % des patients ont eu plus de trois mois de sorafénib. Ils étaient traités en première ligne correctement avec un traitement actif.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M. le P^r DUFOUR.- Dans la stratégie thérapeutique, en cas d'absence d'intolérance, vous l'avez mis au même niveau que le régorafénib. En cas d'intolérance, vous l'avez mis comme seule alternative. Quels sont les résultats des patients intolérants au sorafénib en termes de survie et de toxicité ?

M. le D^r DECAENS, pour Ipsen.- En termes de survie, je n'ai pas de données. En termes de tolérance, je peux vous donner mon expérience clinique. Il n'y a pas de toxicité croisée entre le sorafénib et le régorafénib. Des malades intolérants au sorafénib n'ont pas de raison de tolérer moins bien que les autres le cabozantinib ou d'autres TKI. Il y a très peu d'intolérance croisée.

M. le P^r DUFOUR.- J'entends, mais dans l'étude, nous n'avons pas la réponse des malades intolérants.

M. le D^r GATTOLLIAT (Ipsen).- Il faut repartir dans le design des deux essais cliniques. Là, on est en

train de se comparer à l'essai Resorce. Dans l'essai Resorce, on a sélectionné du fait probablement de la similitude des deux molécules de régorafénib et de sorafénib, on a voulu se mettre dans la situation où l'on sélectionne une population favorable qui tolère bien l'ITK. On est sûr qu'il tolère le premier avant de mettre le deuxième.

Dans Celestial, là n'a pas été la question. Les critères d'inclusion ne sont pas désignés de cette façon. On inclut tous les patients avec ou sans une bonne tolérance au sorafénib sous réserve d'avoir été traités sous sorafénib de manière correcte et d'avoir progressé sous au moins une ligne de traitement. L'angle de sélection des patients n'étant pas leur capacité à tolérer un inhibiteur de tyrosine kinase, nous n'avons pas aujourd'hui la capacité dans les données disponibles de dire ceux qui ont plus ou moins bien toléré le sorafénib. Il n'y a pas eu de volonté de sélectionner une sous-population particulière bien tolérante aux inhibiteurs de tyrosine kinase.

M. le D^r DECAENS, pour Ipsen.- Cela correspond à la vraie vie. Dans la vraie vie, j'ai un malade qui progresse ou ne tolère pas le sorafénib, je cherche un traitement de deuxième ligne, et non pas de deuxième ligne dans la sous-catégorie des patients qui tolèrent bien la première ligne. C'était plus pragmatique à l'époque.

Rappelons, c'est le design du protocole. C'est il y a quelques années. L'étude Celestial a commencé en 2013.

M. le P^r DUFOUR.- J'entends, mais il aurait été intéressant de le savoir à partir de l'étude.

J'ai une deuxième question. Y a une efficacité et une tolérance liées à la dose, puisque nous adaptons les doses quand il y a des problèmes de tolérance. Dans les études de phase 1 ou 2, y a-t-il des études de relation dose/efficacité, ou pas ?

M. le D^r DECAENS, pour Ipsen.- Il y a une mauvaise corrélation entre l'efficacité et la dose dans les TKI en général. De plus en plus d'études disent que l'intensité des effets secondaires est liée à l'efficacité. C'est à prendre avec des pincettes. Plus on survit, plus on est susceptible de faire des effets secondaires. Ces études-là méthodologiquement très critiquables.

Ce qui est sûr, c'est que dans la pratique clinique, on voit des malades, les meilleurs répondeurs au sorafénib sont à quart de dose. Et quand je mettais à demi-dose, ils avaient le bout des doigts nécrotiques. Une variabilité interindividuelle de tolérance et d'efficacité est telle que nous ne pouvons pas mesurer la prédiction d'efficacité en fonction de la dose donnée au patient.

Le dosage de sorafénib à demi n'est vraiment pas utilisé. Il a été proposé pour adapter les doses,

et nous n'en avons pas besoin. Nous nous adaptons en fonction de la tolérance.

M. Le P^r GUILLOT.- Pour rebondir, vous n'avez pas de moyen de doser le produit pour savoir la dose adaptée efficace qui permet d'avoir une réponse avec ce médicament ?

M. le D^r DECAENS, pour Ipsen.- Les moyens existent, en chromatographie, mais l'utilisation, en tout cas, je n'ai jamais essayé de le faire pour le cabozantinib. Nous y avons réfléchi beaucoup avec le sorafénib. Je n'ai jamais vu l'intérêt. On donne toujours la dose maximale tolérée au patient. Le plus important est de voir si le patient tolère la dose donnée. Nous essayons de nous fixer à la dose recommandée par le laboratoire.

M. Le P^r GUILLOT.- Par ailleurs, vos patients dans le bras placebo ont des soins de support. La qualité de vie est un élément majeur de l'intérêt de traiter. Vous n'avez pas cherché à faire une étude de qualité de vie de bonne prestation. Nous sommes dans une étude exploratoire. Cela n'a pas été hiérarchisé. Nous n'avons rien. Nous ne savons pas si l'intérêt de survie globale n'est pas contrebalancé par une plus mauvaise qualité de vie chez ces gens. On ne sait pas si les deux mois de plus de vie sont de la survie ou de la vie.

M. le D^r DECAENS, pour Ipsen.- Nous ne savons pas. Nous ne savons pas non plus avec Stivarga. Nous avons essayé de faire un questionnaire de qualité de vie pour Stivarga, plus élaboré que le Q-5 D de l'étude, mais au prix d'un non-remplissage dans presque la moitié des cas.

Là, le Q-5-D/EQ-5d est imparfait, mais 85 % de remplissage du questionnaire permet d'en tirer un peu d'information, un peu plus proportionnelle à la population générale.

La qualité de vie, c'est compliqué. La tolérance des effets secondaires est tellement interindividuelle... Il y a des patients qui ne tolèrent pas d'avoir deux selles par jour et d'autres à 10 disent que tout va bien. La qualité de vie, c'est vraiment très personne-dépendant. Mais effectivement, nous n'avons pas de très bons critères. Et dans cette étude pas mieux que dans les autres, malheureusement.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour ces renseignements complémentaires. Nous allons délibérer entre nous.

(Les représentants d'Ipsen quittent la séance.)

M^{me} le D^r DEGOS.- Ils ont répondu en partie aux questions. Mais il reste une inhomogénéité des patients dans les protocoles et, comme on l'a dit, il est plus facile de traiter les patients qui ont une hépatite bien supportée que dès qu'il y a des maladies adjacentes. Néanmoins, il n'y a pas de

raison évidente de le déclasser par rapport à Stivarga qui est peut-être surclassé. Je pense qu'il faut l'aligner.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est le fond du problème. Ils ont apporté des renseignements.

M^{me} le D^r DEGOS.- De là à dire que 10 selles par jour, c'est la vie agréable, je ne suis pas tout à fait d'accord.

M. le D^r BLONDON.- Pour le cabozantinib, il y a une preuve histologique pour tous les patients. C'est dans lenvatinib qu'il n'y a pas eu de preuve histologique du cancer.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est de la cirrhose qu'il n'y a pas de preuve.

M. le D^r BLONDON.- Je reste sur ce que j'avais dit. Je pense que les revendications du laboratoire sont recevables. Il n'y a pas de comparaison face à face, mais je ne vois pas de raison valable, effectivement, de ne pas aligner les deux traitements en deuxième ligne.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous les alignons, sachant que nous ne nous pas trouvé le traitement du carcinome hépatocellulaire.

M. LE PRÉSIDENT.- Sans autre remarque, nous pouvons passer au vote.

L'ASMR délivré est V. Le laboratoire revendique un ASMR IV, qui est pour ? ASMR IV comme Stivarga ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 15 voix

ASMR V : 1 voix.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous précisons que c'est un IV comme Stivarga dans la prise en charge des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avec bon état général et une fonction hépatique préservée. C'était le scope du SMR important, car vous aviez mis un SMR miroir insuffisant pour toutes les autres situations cliniques, c'est-à-dire les patients en mauvais état général avec une fonction hépatique non préservée.

[REDACTED] pour la HAS.- On met ASMR IV comme Stivarga, mais le périmètre de remboursement de Stivarga est plus restreint. Ce sont des patients qui ont bien toléré sorafénib. Est-ce que l'on reprecise dans l'ASMR de Cabometyx que le périmètre de remboursement de Stivarga est plus réduit ? Ou ce n'est pas nécessaire ? Nous pourrions mettre IV comme Stivarga, dont le périmètre de remboursement ne concerne que les patients ayant bien toléré le sorafénib. Je ne sais pas si c'est nécessaire.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons faire un IV comme Stivarga. Cela me paraît recevable.

[REDACTED], pour la HAS.- Les périmètres de remboursement sont dans le SMR. La Commission a restreint le périmètre pour les deux.

M. le P^r DUFOUR.- Dans la stratégie, il faut préciser qu'il n'y a pas de données chez les malades intolérants. C'est ce qu'ils ont dit très clairement.

[REDACTED], pour la HAS.- Il me semble que nous l'avions précisé. Je vais vérifier.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est dit dans le document, mais en page 2, qui reprend la synthèse, cela mérite d'apparaître. Nous allons proposer d'ajouter la proposition de Patrick. Il faut le mettre dans la stratégie.

[REDACTED], pour la HAS.- Pas besoin de revoter les SMR, puisqu'il y avait un SMR miroir insuffisant.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, c'est bon.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous adoptons, si vous êtes d'accord, avec cet ajout.

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