



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 avril 2020

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.

1. LONSURF – Extension d'indication

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent participer.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous examinons la demande d'inscription ville et hôpital de LONSURF qui se présente sous forme orale en comprimé dans une extension d'indication dans le cancer gastrique métastatique ou la jonction œsogastrique, sachant que le gastrique ou la jonction œsogastrique au stade avancé ont la même prise en charge. Dans ce contexte de stade avancé, c'est en échec à au moins deux protocoles de traitement, chez des patients avec un ECOG 0-1, donc en bon état général.

C'est l'indication de l'AMM.

La spécialité combine de la trifluridine, un analogue nucléosidique de la thymidine, et du tipiracil, un inhibiteur de la thymidine phosphorée. LONSURF a été examiné par la Commission pour une première indication, le cancer colorectal métastatique comme traitement de recours en 2016. Il a eu un SMR faible et une ASMR V.

Le dossier d'aujourd'hui, qui concerne le cancer gastrique au stade avancé, s'appuie sur une étude pivot, TAGS, comparative, randomisée en double aveugle, comparant le LONSURF au placebo chez 507 patients en échec à au moins deux lignes de traitement. Nous sommes donc en troisième ligne de traitement et plus. Les 507 patients étaient répartis comme suit : 337 dans le groupe LONSURF et 170 dans le groupe placebo. Il y avait des soins de support dans chaque groupe. Il y avait un complément de traitement mais qui n'était pas sur le plan cytotoxique. C'était des soins de support.

Le critère principal de l'étude était la survie globale. Nous notons des critères secondaires comme la survie sans progression, le taux de réponse, la durée de réponse, la qualité de vie. Mais ces critères secondaires n'étaient pas hiérarchisés.

La firme sollicite pour cette extension d'indication un SMR important et une ASMR IV avec demande d'ISI.

Je passe la parole à nos deux experts pour l'analyse des résultats et la place éventuelle de LONSURF dans la stratégie thérapeutique.

M^{me} PRÉSIDENT.- Merci.

M. le Dr BLONDON.- Je vais faire un rapide rappel sur le cancer de l'estomac en France. Contrairement à ce que l'on pense, il n'est pas en diminution. Si les formes distales sont en régression en termes d'incidence, les formes proximales et les cancers de la jonction œsogastrique sont en forte progression. Au stade métastatique, c'est un cancer de très mauvais pronostic. Dans les études, la survie médiane ne dépasse pas un an chez des patients pourtant

sélectionnés dans le cadre des études. C'est un cancer de mauvais très pronostic. La prise en charge thérapeutique reste, à quelques exceptions près, dans des sous-groupes très spécifiques, des polychimiothérapies avec de vieux médicaments : 5FU, cisplatine ou taxane.

La deuxième ligne n'est pas bien codifiée. En général, on donne de l'irinotecan. Pour la troisième ligne, il n'y a pas de recommandation des sociétés savantes. Cette situation n'est pas très fréquente compte tenu du mauvais pronostic de ce cancer.

■ a rappelé l'étude concernant le LONSURF. C'est un vieux médicament remis au goût du jour, un antimétabolite avec un inhibiteur de sa dégradation. L'étude me semble bien faite. Il faut noter que c'est une étude faite en très grande majorité chez des patients occidentaux (90 % des patients). C'est important, parce que le cancer de l'estomac est fréquent en Asie, son épidémiologie y est différente et probablement les traitements, l'efficacité thérapeutique. Cette étude est tout à fait transposable à la population que nous sommes amenés à traiter.

Ce sont des patients très lourdement prétraités et correctement prétraités pour ce que nous pouvons en voir. J'ai analysé le dossier sur les données du dossier préparatoire et de l'étude publiée dans le *Lancet Oncology*, parce que je n'ai pas vu le rapport d'étude complet. A priori, il ne nous a pas été envoyé. J'ai perdu le fil.

Les patients correspondent aux patients traités. Ils sont très lourdement prétraités et ils étaient tous en bon état général, OMS 0 ou 1.

Comme l'a dit ■, l'objectif principal de l'étude, objectif dur, la survie globale, est atteint, avec une augmentation de la survie médiane de deux mois. Cela peut paraître dérisoire, mais quand nous voyons que la survie spontanée de ces patients en troisième ligne est d'à peine plus de trois mois, c'est un gain loin d'être négligeable et qui me paraît cliniquement pertinent.

Les critères secondaires sont atteints, mais en absence de hiérarchisation, nous ne pouvons pas en tenir compte. Je note que la survie sans progression est statistiquement augmentée avec un gain extrêmement faible de quelques jours, mais je pense qu'il y a une explication liée au type de cancer pour ce résultat, puisque dans les critères d'inclusion, il n'était pas obligatoire que les patients aient une lesion qui soit mesurable pour une évaluation RESIST correcte. Effectivement, l'évolution des cancers gastriques se fait souvent sous forme de carcinose péritonéale, dont nous savons que l'évaluation radiologique est difficile et peu sensible. C'est probablement une explication à la discordance entre le bénéfice en survie globale et en survie sans progression.

Ensuite, sur la qualité de vie, là encore une étude purement exploratoire, malheureusement, alors qu'elle serait particulièrement importante dans ce type d'indication. Elle ne suggère pas d'amélioration de la qualité de vie.

Sur la tolérance du traitement, il y a nettement plus d'effets secondaires notamment hématologiques dans le groupe traité, très logiquement. Il y a un seul décès lié au traitement. En revanche, il y a moins d'événements de type douleur abdominale, moins d'ascites, dans le

groupe traité, ce qui suggère une efficacité du médicament réelle, notamment sur la carcinose péritonéale.

En conclusion, l'étude me paraît bien faite, elle me paraît montrer que le LONSURF apporte un bénéfice significatif au patient en termes de survie globale, qui reste toutefois modeste, sans certitude quant à l'amélioration de la qualité de vie. Je propose, mais nous allons en débattre, un SMR modéré et une ASMR IV et pas d'ISP, toujours chez les patients (mais c'est l'intitulé de l'AMM) OMS 0 ou 1.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M. le Pr DUFOUR.- En complément de ce que vient de dire Hugues puisque [REDACTED] et Hugues ont bien détaillé l'ensemble, je vais discuter sur les amplitudes des effets. Il y a un gain significatif sur la survie globale, mais je le trouve modeste, même dans cette situation. Sur la survie sans progression, c'est significatif mais sans pertinence clinique. À noter cependant un taux de stabilité de la maladie, qui n'est pas rien, plus important avec le LONSURF : 40 % versus 12 %.

Sur la qualité de vie, c'est purement exploratoire. C'est dommage, car c'est dans une situation où c'est important. En termes de tolérance, la toxicité est majorée en particulier sur le plan hématologique. Nous avons des complications majeures. Nous avons eu trois embolies pulmonaires dans LONSURF ayant conduit à un décès et trois chocs septiques dans le groupe LONSURF versus aucun dans l'autre groupe.

L'étude est correctement menée. C'est une étude randomisée, double aveugle, avec un nombre important de patients, des critères de jugement robustes. Le gain en survie est certes significatif, mais je le trouve modeste. Il n'est pas significatif, du moins sur le plan clinique, en survie sans progression. La toxicité hématologique est augmentée.

En termes de tout cela, dans une situation en troisième ligne ou au-delà, actuellement, nous n'avons pas d'autre traitement, les immunothérapies ne font pas mieux que cela dans les études préliminaires. Il me paraît difficile d'aller au-delà de ce que nous avons donné pour LONSURF dans le cancer colorectal dans une situation de recours avec des résultats qui sont exactement les mêmes : un SMR faible et une ASMR V.

CYRAMZA en monothérapie, avec des résultats équivalents, avait eu un SMR insuffisant.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. N'es-tu pas un peu sévère ? Pour le cancer colorectal, il y avait eu un SMR faible. Mais l'espérance de vie de cancer colorectal est supérieure à celle du cancer gastrique. Pour le cancer gastrique, c'est un an et là nous avons un gain en survie globale de deux mois sur un an. C'était combien ?

M. le Pr DUFOUR.- Pour cancer colorectal, la médiane de survie était de 7 mois dans le groupe LONSURF et 5,3 mois dans le groupe placebo, soit un gain de 1,8 mois. Là, il est de 2,1 mois.

M. LE PRÉSIDENT.- Quelle est la durée de vie avec le cancer colorectal ?

M. le Pr DUFOUR.- Elle est plus importante, mais il faut juger le gain dans la situation. Pour CYRAMZA, qui était une approche du même niveau, dans le métastatique gastrique, on avait un gain de 1,4 mois sans amélioration de la qualité de vie et un gain en survie sans progression de 0,8 mois, également non significatif sur le plan clinique.

M. le Dr BLONDON.- Mais en deuxième ligne.

M. le Pr DUFOUR.- Nous sommes cohérents.

M. le Dr PÉRON.- Pour commenter l'ampleur d'effet sur la qualité de vie et la survie sans progression, je ferais attention à l'utilisation de la médiane. Nous sommes sur une maladie tellement grave que, même dans le groupe traitement, plus de 50 % des malades progressent d'emblée. La médiane par définition est identique.

Quand nous regardons les courbes de survie sans progression, il y a un plateau, qui ne dure pas longtemps, à 40 %. Cela veut dire que nous pouvons imaginer qu'il y a 40 % des gens, dans l'étude, à qui nous apportons une bonne nouvelle à un moment qui était que la maladie était stabilisée contre quasiment 0 dans le bras soins de support. C'est logique, vu les soins et la maladie.

Autre remarque, pour la qualité de vie, c'est exploratoire, mais le temps jusqu'à dégradation de la qualité de vie et le temps jusqu'à dégradation de l'état général rapportés sont augmentés dans le bras expérimental. Sans dire que c'est une révolution, je suis d'accord pour une ASMR IV, puisqu'il me semble que c'est un traitement qui démontre un intérêt non pas révolutionnaire, mais pour ces malades.

M. le Dr BLONDON.- Pour la survie sans progression, j'insiste sur les difficultés de l'évaluer dans le cas singulier du cancer de l'estomac. 50 % des patients dans un groupe et près de 30 % dans l'autre avaient une carcinose péritonéale comme principale pathologie. C'est très difficile d'évaluer une progression sur une carcinose péritonéale, comme vous le savez. La survie sans progression, il est difficile d'en tenir compte.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons bien noté.

Quelqu'un veut-il prendre la parole ? Par le chat, s'il vous plaît.

M. le Pr DUFOUR.- Le chat ne fonctionne pas. Il y a un gain, que je trouve très modeste, mais il est contrebalancé une toxicité que nous ne pouvons pas passer sous silence. La toxicité hématologique est notable. Il y a des chocs septiques, une embolie pulmonaire dans une situation purement palliative avec des malades, dans ceux qui ont été pris en bon état général. Ils ne sont pas tous comme cela, en ECOG 0-1, en troisième ligne. En général, ils ne sont pas très bien. Je trouve que le gain est contrebalancé par la toxicité. C'est pourquoi je suis très mesuré dans l'évaluation du SMR.

M^{me} le Dr DEGOS.- J'ai demandé la parole. Je vous trouve sévère. C'est une maladie dont la survie globale, tout confondu, est à peu près un an. En troisième ligne, on ajoute deux mois. La survie globale est statistiquement différente. Si nous nous fions à notre doctrine, je vous trouve d'une grande sévérité.

M. LE PRÉSIDENT.- Je partage cet avis. Nous voyons aussi que les avis de nos deux experts ne sont pas strictement identiques. C'est logique.

M. le Pr GUEYFFIER.- Par rapport à la toxicité, il y a un autre paramètre : en plus de certaines toxicités notamment hématologiques dans le groupe LONSURF, il y a aussi le fait que les événements indésirables graves, toutes causes confondues, sont vraiment au même rang : 43 % dans chacun des groupes. C'est aussi un paramètre qui montre que la toxicité ajoutée, peut-être, vient en comparaison avec une toxicité ou des événements indésirables liés au contrôle de la maladie aussi fréquents dans le groupe placebo. Sur la toxicité, cela met en équilibre la répartition. Il est important de voir qu'elles sont assez bien équilibrées dans les deux groupes.

M. le Dr KOUZAN.- Si je fais le parallèle avec le cancer du poumon, nous sommes à la limite du compassionnel. Le traitement ajoute de la toxicité et reprend d'une main ce qu'il donne de l'autre. Actuellement, il y a une tendance dans le monde de la cancérologie pour dire qu'au-delà d'un certain nombre de lignes, il faut s'arrêter. Je sensai (si je rapporte à mon expérience pneumologique) à ne pas considérer que ce soit un SMR très important, voire insuffisant. Je suis très balancé, personnellement.

M. le Dr PÉRON.- Nous parlons d'une population de patients PS 0-1. C'est rare en troisième ligne dans le cancer de l'estomac et ce n'est pas dans cette population. L'abstention thérapeutique ou les soins de support exclusifs quand il y a une alternative dans cette population ne sont pas évidents.

M. LE PRÉSIDENT.- Je trouve aussi.

M. le Pr DUFOUR.- Je ne propose pas un SMR insuffisant. Je propose de garder le produit. C'est le niveau de valorisation que je modère.

M. le Pr GUILLET.- Je pense qu'il faut réserver aux 0-1, c'est-à-dire les gens en bon état général qui peuvent supporter. Je trouve de la toxicité, même si François, tu as raison, il y a des effets secondaires dans le groupe soins de support. Cela vient quand même limiter l'intérêt de ce produit en troisième ligne. Nous sommes autour du faible et d'un ASMR minimal. Il faut le prendre. Il y a des situations où il ne faut léser personne. Il faut le prendre de façon extrêmement modeste.

M. LE PRÉSIDENT.- Moi aussi je vous trouve très sévère. Chacun son avis. Je le respecte. Une autre prise de parole ?

(Réponse négative)

Nous pouvons passer au vote.

Dans un premier temps, nous votons pour SMR suffisant ou insuffisant.

Mathilde ou Élisabeth ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ou Henri. Je ne sais pas lequel. Je vous laisse vous manifester.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR suffisant : 18 voix

SMR insuffisant : 3 voix

M. LE PRÉSIDENT.- Nous gradons ?

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Nous votons l'ISP.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Chaque membre dit s'il est pour ou contre un ISP, puis il qualifie le niveau de SMR et d'ASMR. Nous faisons tout.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Absence d'ISP : 21 voix

SMR modéré : 11 voix

SMR faible : 10 voix

ASMR V : 14 voix

ASMR IV : 7 voix

Pas d'ISP, SMR modéré et ASMR de niveau V.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons adopter sur table.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous ne l'avions pas fléché, mais si vous le souhaitez.

M. LE PRÉSIDENT.- Il me semble que c'était assez consensuel. Si cela pose problème, nous adoptons la fois prochaine.

M^{me} KONE, pour la HAS.- L'adoption sur table est envisageable, mais s'il y a une audition, ce sera le 13 mai. Je suis en train de calculer dans ma tête, il faut aller rapidement, puisque le laboratoire doit avoir 10 jours pour se positionner sur une audition. Le délai est très court pour avoir une adoption. C'est pourquoi je regarde sur le calendrier quand caler la phase contradictoire.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est à votre convenance.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Il n'était pas fléché. Franchement, pour être plus à l'aise et avoir le temps de la rédaction, nous préférons adopter le 13 mai.

M. LE PRÉSIDENT.- Pas de problème, c'est pour faciliter la tâche.

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