



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 juin 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 — Audition — Extension d'indication

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Certaines auditions feront peut-être gagner du temps. Nous avons prévu 45 minutes par audition. Certaines seront peut-être plus courtes. Les laboratoires sont présents.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Pour Lonsurf, ils sont déjà connectés.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous nous déconnectons de cette instance pour nous connecter au lien Lonsurf pour enchaîner avec la première audition. Sur ce dossier, il n'y a aucun déport.

(Les représentants des laboratoires Servier rejoignent la visioconférence.)

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour et merci de nous avoir rejoints.

M^{me} GOBILLOT (Les Laboratoires Servier).- Bonjour.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous nous voyons dans des conditions particulières qui ne nuisent pas aux débats, en général. Avant votre intervention, notre chef de projet va présenter votre produit rapidement et nous vous cédonons la parole.

[REDACTED], pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous voyons le Lonsurf pour la deuxième fois, puisque nous l'avons examiné le 22 avril pour une demande d'inscription sur les deux listes, Sécurité sociale et collectivités, dans une extension d'indication qui est la suivante : la monothérapie dans le traitement du cancer gastrique métastatique incluant l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagien précédemment traité par au moins deux protocoles issus des patients avec un score COG 0-1.

Ce dossier s'appuyait sur une étude pivot TAGS randomisée en double aveugle comparant Lonsurf *versus* placebo. Les deux bras recevaient des soins de support avec un critère principal de survie globale. Il y avait des critères secondaires, notamment le taux de réponse, la survie sans progression et la qualité de vie, mais non hiérarchisés et par nature, exploratoires.

Les principaux résultats, sur le critère principal, étaient la survie globale, la médiane de survie globale a été de 5,7 mois dans le groupe Lonsurf, *versus* 3,6 mois dans le groupe placebo soit un gain absolu de 2,1 mois en faveur du Lonsurf.

En termes de tolérance, la principale toxicité a été hématologique. La neutropénie de grade supérieur à trois était observée dans une proportion de 34 % dans le groupe Lonsurf, *versus* aucun cas dans le groupe comparateur.

Les événements de grade supérieur ou égal à trois, liés au traitement, ont été notés chez un patient sur deux, soit 52 % des patients du groupe Lonsurf et 13,1 % dans le groupe comparateur.

Sur ces données, la Commission a conclu à un SMR modéré pour cette spécialité et une absence d'ASMR justifiée par les points suivants : compte tenu de la faible quantité d'effets *versus* le placebo, 2,1 mois en survie globale et six jours en survie sans progression, de l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie, de l'incidence des événements indésirables de grade supérieur ou égal à trois liés au traitement qui étaient notés chez environ un patient sur deux, principalement des événements hématologiques, donc une toxicité hématologique, la Commission considère que Lonsurf n'apporte pas d'ASMR dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer gastrique métastatique. La Commission n'a pas octroyé un ISP à cette spécialité.

Le laboratoire a souhaité revenir sur le point ASMR et souhaite une augmentation de la note à IV.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci, [REDACTED]. Nous vous cédonons la parole pour un quart d'heure, je crois, pour vous exprimer et nous vous poserons les questions.

M^{me} GOBILLOT (Les Laboratoires Servier).- Entendu. Merci.

M. le Président, Mesdames et Messieurs les Vice-présidents, Mesdames et Messieurs, Mesdames et Messieurs, merci de nous avoir accordé cette audition. Je suis Cynthia Gobillot et je dirige le département Enregistrements et Accès au Remboursement France.

Pour cette audition, je suis accompagnée de Sylvie Duclaux, pharmacien responsable intérimaire, du docteur Jean-Christophe Guilem, directeur des affaires médicales France et du professeur Pierre Michel, chef de service d'hépatogastroentérologie au CHU de Rouen qui a pu être à nos côtés aujourd'hui et je l'en remercie.

Nous passons à la diapositive 2. Le bilan de l'extension d'indication de l'AMM et les conclusions principales du projet d'avis de la CT du 24 avril 2020 y sont rappelés. Le docteur [REDACTED] vient de le rappeler. Je le remercie. L'objet de notre demande est la sollicitation d'une ASMR IV dans la prise en charge des patients ayant un score COG 0-1.

Je cède la parole au professeur Michel qui, au regard de son expérience de clinicien, va nous faire part de son expérience du Lonsurf dans la stratégie thérapeutique du traitement du cancer gastrique à ce stade de la maladie et de ce que cela peut représenter pour le patient.

M. le Prof. MICHEL, pour les laboratoires Servier.- Bonjour. Je suis chef de service d'hépatogastroentérologie au CHU de Rouen, diapositive 3, appliquée en cancérologie, puisque président de la Fédération francophone de la cancérologie digestive, principalement dans le cancer de l'estomac, rédacteur principal des recommandations françaises sur le cancer de l'estomac depuis une dizaine d'années.

Vous avez sur la diapositive les liens d'intérêt sur le cancer gastrique.

Diapositive 4, nous replaçons l'épidémiologie du cancer de l'estomac, qui n'est pas une maladie très fréquente, environ 6 500 nouveaux cas. Il y a un mauvais pronostic en cas de cancer métastatique. La survie des patients sans traitement au-delà de la deuxième ligne est entre deux et quatre mois spontanément.

Le besoin non couvert actuellement, c'est le besoin des patients au-delà de la deuxième ou troisième ligne. Cela concerne un petit nombre de patients en France. Nous avons fait des estimations par différents moyens techniques et nous estimons la population à 350, 400 patients en France qui pourraient bénéficier d'un traitement de troisième ligne du cancer de l'estomac métastatique.

Nous allons reprendre l'étude TAGS, sur laquelle nous nous appuyons aujourd'hui, qui est une étude de bonne qualité méthodologique, randomisée, en double aveugle, en troisième ligne du cancer de l'estomac métastatique, internationale, avec randomisation deux sur un, privilégiant le bras traité dont le critère principal de jugement était la survie globale. C'était le seul critère qui nous intéressait. Les autres critères sont plus exploratoires.

Diapositive 6, dans ces études, il y a deux points importants à vérifier. Cela correspond bien à la situation clinique qui nous intéresse. Des patients qui ont déjà reçu les autres traitements du cancer de l'estomac. C'est montré sur cette diapositive, quasiment tous les patients ont eu le 5FU, le platine, le taxane, la majorité ont eu des imotécans. Tous les traitements sont bien utilisés et nous sommes bien dans la situation clinique qui nous intéresse aujourd'hui.

Deuxièmement, il faut regarder si la population incluse correspond bien à la population française. Beaucoup d'études sur le cancer d'estomac sont asiatiques et ici, 70 % des patients sont caucasiens. Nous pouvons bien analyser les résultats de l'étude, correspondant à la population traitée.

La diapositive 7 reprend le critère principal de jugement, qui est la survie. C'est mentionné. Quand nous regardons le hazard ratio, il est à 0,69, correspondant à un résultat cliniquement pertinent dans le bénéfice apporté par le traitement par rapport au placebo, avec ces deux courbes qui se séparent dès le début de l'histoire, dès le premier mois de traitement, nous nous apercevons que nous avons un avantage à traiter, qui se caractérise par une survie à 18 mois de 21 % dans le bras traité, *versus* 13 % dans le bras placebo, avec des courbes qui se rejoignent à la fin, puisque c'est une maladie métastatique où tous les malades décèdent à la fin.

Diapositive 8, nous entrons dans les critères secondaires plus difficiles à analyser sur la PFS. La survie sans progression, c'est compliqué à analyser dans le cancer de l'estomac en particulier, parce qu'il y a souvent des extensions péritonéales, ganglionnaires, difficiles à mesurer sur les scanners. Nous les prenons avec prudence. Sur la PFS et le taux de réponse, nous avons un avantage à les traiter.

Diapositive 9, sur un autre critère secondaire qui est important, sur la qualité de vie, nous demandons dans cette situation clinique au traitement de ne pas détériorer la qualité de vie par rapport au placebo. Quand on regarde l'analyse sur les critères analytiques des questionnaires

de qualité de vie standardisés, on s'aperçoit que l'on n'a pas de détérioration de la qualité de vie sur le groupe traité par rapport au placebo.

Quand nous prenons un autre indice, qui est le temps de la détérioration de l'état général, nous avons un avantage dans le groupe traité par rapport au placebo.

Diapositive 10, le profil de tolérance, nous avons mis sur la diapositive les principaux effets secondaires, nous comparons le placebo au groupe Lonsurf. La première ligne, ce sont les effets indésirables conduisant à la modification de la dose. Nous avons plus de modifications dans le groupe Lonsurf que le groupe placebo.

Sur des items comme les effets indésirables entraînant un arrêt définitif du traitement, on s'aperçoit que, comme nous sommes en double aveugle, il n'y a pas plus d'effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement dans le groupe traité que dans le groupe placebo. Quand on regarde les effets indésirables graves décrits par le clinicien, qui ne sait pas si le malade est sous traitement ou placebo, il n'y a pas d'effets indésirables graves déclarés plus dans un groupe que dans l'autre. Quand on regarde les effets indésirables, il n'y a pas de différence entre les deux groupes. Quand on regarde les effets indésirables de grade III, on retrouve une différence.

La diapositive 11 les détaille. Comme cela a été dit, c'est principalement hématologique. En tant que clinicien, les effets indésirables hématologiques n'ont pas un retentissement important pour le malade. Le seul, c'est l'anémie. Nous avons un traitement efficace. Dans le groupe chimiothérapie, il y a plus d'hépatotoxicité que dans le groupe placebo. Il est presque rassurant de s'apercevoir que la chimiothérapie en a une, sinon, cela compromettrait le concept même de la chimiothérapie et la neutropénie n'entraîne pas de symptomatologie particulière.

Quand on regarde les effets indésirables cliniques de grade supérieur à III, en vert, dans le bas de la diapositive, vous avez pour la fatigue, l'appétit diminué, il y a des effets indésirables du même ordre de grandeur dans les deux groupes. Quand vous regardez ceux déclarés par l'investigateur, cliniquement pertinents, la douleur, l'ascite, gênants dans cette pathologie, nous avons une petite tendance dans le groupe traitement à ce que cela soit un peu moins fréquent par rapport au groupe placebo.

Sur la diapositive 12, je me suis penché sur des événements vraiment graves, puisque conduisant au décès. Par exemple, embolie pulmonaire et choc septique. Cet effet secondaire est-il vraiment lié au traitement ou est-il lié à la situation clinique du cancer de l'estomac en troisième ligne métastatique ?

J'ai regardé, c'est la diapositive, sur la colonne de droite en coloré, vous avez l'étude TAGS qui nous intéresse et les autres regroupent les grandes études randomisées récemment publiées dans la littérature dans le cancer d'estomac métastatique.

Nous parlons de différents traitements, immunothérapie, chimiothérapie. Les décès par embolie pulmonaire et par choc septique. Dans l'étude TAGS, nous sommes dans le même range de décès par embolie pulmonaire et par choc septique que dans les autres grandes

études de la littérature. Ma conclusion personnelle, c'est que nous sommes devant des effets secondaires qui sont plus liés à la situation clinique qu'au produit utilisé. Je ne vois pas dans mon analyse de risque particulier lié au produit utilisé et plus à la fragilité des patients dans cette situation clinique.

Diapositive 13, je me suis demandé s'il y avait d'autres alternatives thérapeutiques publiées ou à venir dans un avenir proche. Quand on regarde la littérature, les études en troisième ligne du cancer de l'estomac sont négatives. La seule positive est asiatique pour laquelle il n'y a pas d'autorisation d'utilisation en Europe. Quand nous regardons les données à venir qui ne figurent pas sur la diapositive, puisque c'est celles de l'ASCO 2020 très récemment présentées, il n'y a pas d'étude de phase III ou II randomisée sur des populations européennes qui montre des signaux d'efficacité des nouveaux traitements dans cette situation.

À ce jour, aucune étude de phase III n'a permis d'obtenir une AMM en Europe dans cette situation clinique.

Diapositive suivante, c'est ma conclusion personnelle : pour un adenocarcinome de la jonction, métastatique, sur une population caucasienne en bon état général, et j'ajoute même qui a un projet de vie, quelque chose à faire de sa vie, des projets familiaux, professionnels, une transmission d'entreprise dans les mois qui viennent, je n'ai pas d'alternative thérapeutique actuellement, et cette étude apporte une alternative thérapeutique, et la pertinence clinique d'utiliser un médicament comme le Lonsurf.

Les bénéfices, c'est un hazard ratio à 0,69, c'est une pertinence clinique. Une survie globale à un an à 21 % dans le groupe traité *versus* 15 % dans le groupe placebo. Une tolérance clinique qui est un produit très intéressant en termes de chimiothérapie, compte tenu de la tolérance clinique avec une toxicité « uniquement » hématologique, et un risque de décès toxique du même ordre de grandeur que tous ceux que nous voyons dans les autres études de la littérature plus lié à la situation unique qu'au produit utilisé.

Le seul traitement dans cette évaluation, c'est le Lonsurf qui apporte un bénéfice clinique dans un besoin non couvert actuellement et un progrès clinique pertinent. Je vous remercie.

M^{me} GOBILLOT (Les Laboratoires Servier).- En conclusion, et au regard des conclusions que vient d'expliquer le professeur Michel, notre demande est la sollicitation d'une Amélioration du Service Médical Rendu mineure niveau IV, dans la prise en charge des patients ayant un ECOG 0 ou 1, et dont le détail du libellé de l'ASMR est présenté sur la diapositive 15. Merci de votre attention. Nous sommes à votre disposition pour les questions.

M. LE PRÉSIDENT.- Il était important, compte tenu de la discussion, d'insister sur les effets indésirables et la quantité d'effets qualifiée de modeste. Ils ont bien été présentés à l'instant. Je cède la parole à Patrick Dufour.

M. le Pr^r DUFOUR.- Merci à Pierre Michel pour son exposé clair.

J'ai quelques précisions à demander. En se rapportant aux diapositives, sur la 6, qui donne les caractéristiques de la population en troisième ligne, comme l'a dit Pierre Michel, la plupart des patients ont reçu des thérapeutiques habituelles dans cette situation. Pour l'Irinotécan, je suis surpris. Le traitement est reconnu au moins en deuxième ligne. 55 % des patients l'avaient reçu. Cela veut dire que 45 % ne l'ont pas eu. Dans cette situation, pour ces 45 % de patients, le comparateur est-il vraiment le placebo ?

M. le Pr MICHEL, pour les laboratoires Servier.- Je pense que oui, puisqu'après des séances de platine, avec un taxane, l'Irinotécan en troisième ligne n'est pas adapté. Nous n'avons pas d'étude randomisée disant qu'il apporte quelque chose. La seule véritable étude qui ait vraiment testé l'Irinotécan, c'est une étude française l'utilisant en première ou deuxième ligne.

C'est une molécule très utilisée, mais quand nous regardons le niveau de preuves d'utilisation du produit, c'est une habitude, un usage, sans démonstration aussi forte que celle que nous obtenons avec le Lonsurf.

M. le Pr DUFOUR.- J'ai une autre question sur la toxicité sur la diapositive n° 12. Cela concerne les décès dus à une embolie pulmonaire ou un choc septique avec comparaison avec les autres études, avec des populations différentes, avec chimiothérapie dans les deux bras. Nous n'allons pas reprendre les études, ce serait trop long.

J'en viens sur l'étude actuelle, TAGS. Vous dites trois sur 503, c'est 0,6 %. Le problème, c'est que dans le numérateur, vous additionnez les patients qui ont reçu le Lonsurf et ceux qui ont eu le placebo, sans toxicité de ce type. Il aurait été plus logique de prendre comme numérateur, ce qui est transmis dans le document du laboratoire, le chiffre de 335 qui est celui des patients avec le Lonsurf. Le taux n'est pas de 0,6 % mais de 0,9 %.

Il faut être clair. C'était le problème du dossier sur les toxicités. Il y a une toxicité hématologique. Les neutropénies, c'est spontanément résolutif, mais il peut y avoir des complications avec choc septique. D'ailleurs, il y en a eu dans le cas particulier.

Il faut être plus prudent sur la présentation de ces tableaux en diapositive 12.

M. le Pr MICHEL, pour les laboratoires Servier.- C'était un élément que je n'ai pas détaillé, sinon, j'aurais dépassé mon temps. L'étude TAGS a une particularité par rapport aux autres études que vous avez sur ce tableau, c'est la randomisation de deux sur un. L'avantage, c'est que quand vous avez un traitement *versus* placebo, vous avez plus de patients traités que de patients placebo. Les autres études, c'était des randomisations un sur un. Par conséquent, le groupe placebo est deux fois moins nombreux. Quand vous avez une incidence d'événements rares de moins de 1 %, vous avez beaucoup de moins de chances de voir l'événement rare dans le groupe moins nombreux. Quand il y a un groupe de 100 malades *versus* 200 malades, avec un événement dans moins de 1 % des cas, vous avez toutes les chances de ne pas le voir arriver dans le groupe de 100 malades et de le voir dans le groupe de 200 malades.

C'est pourquoi j'ai repris l'ensemble des études. Cet événement m'a interpellé. Je me demandais si c'était un effet médicament ou situation clinique. Il y a un autre biais. Vous avez dû voir à la CT des anticoagulants préventifs des thromboses et embolies pulmonaires en cas de cancer. Dans l'étude, nous regardons les facteurs de risque, ce qu'il existe dans la littérature comme critère de haut risque de faire des thromboses et embolies pulmonaires en cas de cancer.

Il y a un score, dont j'ai oublié le nom. Dedans, que retrouvez-vous comme item ? Ce sont des sur-risques majeurs de thrombose et d'embolie pulmonaire, le cancer de l'estomac et du pancréas. Ce sont les deux cancers cités comme un index 2 qui, dès qu'il y a un cancer de l'estomac ou du pancréas, on surexpose à faire des thromboses et des embolies pulmonaires.

Dans la pratique quotidienne, vous êtes tous des praticiens, voir un patient avec un cancer de l'estomac, du pancréas, qui fait des thromboses ou des embolies pulmonaires, je ne dis pas que c'est banal, mais fréquent. J'ai regardé si c'était un effet médicament ou un effet pathologie. Le rang, ça va de 0,3 à 0,7 %, sur un événement rare, nous sommes à plus 0,9, ou 0,3, ou un bras témoin sans embolie pulmonaire, cela ne m'a pas choqué.

M. le P^r DUFOUR. - Sur la qualité de vie, sur la diapositive 9, quel est le taux de remplissage ? J'ai du mal à avoir le chiffre dans le document du laboratoire, au cours du temps ?

De temps en temps, on nous dit 80 %, dans d'autres cas, on dit que l'on a étudié les patients pour lesquels il y avait au moins 10 % qui avaient répondu au questionnaire. Quel est le taux de remplissage au cours du temps ?

M^{me} GOBILLOT (Les Laboratoires Servier). - C'est en bas de la diapositive. Sur l'ensemble des visites, la proportion a évolué entre 10,5 % à 100 % selon les visites de l'étude.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci pour la précision. Hugues veut-il prendre la parole ?

M. le D^r BLONDON. - Non, je n'ai pas de question, mais je prendrai la parole ensuite.

M. LE PRÉSIDENT. - C'est l'occasion, si tu as des questions au laboratoire.

M. le D^r BLONDON. - Je n'ai pas de question au laboratoire et je prendrai la parole après.

M. LE PRÉSIDENT. - Très bien. Merci beaucoup pour ces renseignements. La qualité de vie, c'est vrai, était un sujet pour nous, dans la mesure où nous estimions que nous manquions de renseignements précis. Vous avez précisé le taux de remplissage. Ce n'était pas dans les critères hiérarchisés, mais nous avons des renseignements sur la qualité de vie avec l'intérêt et les limites de votre démonstration.

Je pense que les renseignements que vous avez apportés sont clairs. S'il n'y a pas d'autres questions au sein de la Commission, nous vous remercions et nous allons délibérer entre nous.

M^{me} GOBILLOT (Les Laboratoires Servier). - Merci et au revoir.

(Les représentants des laboratoires Servier quittent la visioconférence.)

M. LE PRÉSIDENT.- Hugues, tu as la parole.

M. le Dr BLONDON.- Je voudrais dire un mot à Patrick concernant l'utilisation de l'Irinotécan en troisième ligne. Dans les patients de l'étude, 30 ou 40 % avaient une carcinose péritonéale, probablement des symptômes occlusifs, présentant une contre-indication à l'Irinotécan. Cela a dû rendre les utilisateurs prudents vis-à-vis de la molécule. Cela explique qu'elle a été peu utilisée.

Concernant le dossier, j'avais plaidé plutôt pour une ASMR IV comme le demande le laboratoire, et tout a été bien rappelé par le professeur Michel sur les données. Le principal point, en troisième ligne dans un cancer de l'estomac, malgré les réserves sur la tolérance, un gain de survie de deux mois, sur une survie spontanée de trois mois, sans dégradation évidente de la qualité de vie, c'est un gain, pour ma part, cliniquement pertinent et supérieur au placebo de façon, pour moi, indiscutable. Cela mérite cette valorisation à mon avis.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci, Hugues. Je trouve aussi que nous avons été sévères. L'exposé de Pierre Michel était brillant, mais les données à notre disposition dans cette forme grave de cancer en troisième ligne avec les arguments qu'a rappelé Hugues m'incitent à upgrader à un niveau IV, mais ce sera ouvert au vote.

M. le Dr PÉRON.- Dans ce type de maladie très symptomatique, comme vu sur l'analyse du temps de détérioration de la qualité de vie, le principal événement qui va nuire à la qualité de vie des patients, c'est la progression. Là où il y a une stabilité de contrôle tumoral, peu de réponses, un taux amélioré. C'est un médicament de nature à rendre service à un certain nombre de patients.

Ensuite, c'est une question de trantage entre quatre et cinq.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela a de l'importance.

M^{me} le Dr DEGOS.- Je pense que, comme Hugues, nous avions été sévères. C'est une maladie très grave. Deux mois en fin de course, cela peut avoir un intérêt. Je vais voter IV.

M. LE PRÉSIDENT.- Je trouve aussi. Quelqu'un veut-il prendre la parole ?

M. le Pr CLANET.- Je suis toujours gêné par donner un SMR modéré et une ASMR IV, si nous considérons que le médicament apporte quelque chose, je ne vois pas pourquoi, même si c'est deux mois, nous ne donnons pas un SMR important, plutôt.

M^{me} le Dr DEGOS.- Ils ne le demandent pas.

M. le Pr CLANET.- Je sais bien, mais je répète que je suis gêné. Cela me paraît un peu illogique. Je voulais simplement faire cette remarque.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu as raison. Je la fais assez souvent, moi aussi. Je ne sais pas. Soit tu souhaites revoter sur SMR et ASMR. Mathilde, que pouvons-nous faire ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le laboratoire a une revendication qui concerne l'ASMR, mais si vous changez l'ASMR et que vous estimez qu'au regard de l'éclairage apporté par le laboratoire, le niveau de SMR n'est pas le bon, vous pouvez revoter le SMR et l'ASMR.

M. le Dr BLONDON.- Cela ne me choque pas, dans la mesure où le bénéfice peut être jugé pas extrêmement important, mais en même temps supérieur à l'existant. L'ASMR valorise plutôt la supériorité par rapport à l'existant, par rapport au comparateur ou au placebo. Le SMR valorise plutôt la quantité d'effets. Je le vois comme cela et cela ne me choque pas.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est ce que pensent les collègues qui votent SMR moyen et ASMR IV. Ils pensent comme toi, à cause d'un effet relativement modeste. Mais cela choque un peu.

M. le Dr KOUZAN.- Je ne suis pas choqué. Ce que dit Hugues est rationnel. C'est une question de médiocrité et de de médiocrité d'effets.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour autant, dans votre crantage de l'ASMR, il y a d'une part la qualité de la démonstration : est-ce que l'étude était convenable ? Est-ce que c'était les bons patients ? Le comparateur était-il acceptable ? Et vos discussions disent que c'était une belle étude, *versus* placebo, même s'il y a eu une question sur le comparateur chez les patients de troisième ligne.

Puis, il y a la quantité d'effets. Est-elle pertinente pour justifier d'un crantage au niveau de l'ASMR ? Vous visez à penser que c'est mieux que ce qui existe déjà. Vous avez déjà modulé des ASMR, parce que vous trouviez que la quantité d'effets n'était pas pertinente.

C'est en ce sens que, parfois, il peut y avoir des dissonances entre un SMR qui sanctionne une quantité d'effets faible et une ASMR qui vient la valoriser.

M. le Pr CLANET.- Je rappelle que nous avons là une survie globale.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu as raison, Mathilde, mais dans ton argumentaire, tu dis un SMR pertinent ou pas. Il est difficile de juger un SMR peu pertinent et de donner une ASMR IV.

C'est une affaire de jugement. Tu as rappelé les critères du SMR, de l'ASMR. C'est comme cela. Je propose, puisqu'il y a eu cette remarque, de revoter, si nous le pouvons au plan administratif...

M. le Pr DUFOUR.- Pour revenir sur l'Irinotécan, je suis surpris que presque la moitié des patients n'aient jamais eu d'Irinotécan avant la troisième ligne. C'est ma seule remarque. En termes de toxicité, il y a une toxicité plus importante avec le Lonsurf *versus* placebo, ce qui est logique, mais aussi des décès. Nous pouvons faire les calculs que nous voulons, mais c'est plus important. C'est pourquoi je reste à une ASMR V.

Nous avons examiné le Lonsurf dans le cancer du côlon, avec le même bénéfice. Nous avons donné un SMR faible et une ASMR V. Là, le SMR modéré paraît justifié. Si c'est ASMR IV, je ne vais pas en faire une maladie, mais c'est curieux par rapport à la cohérence des décisions d'avant.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu penches pour ne voter que pour l'ASMR. C'est ce que dit également Michel.

M. le Pr DUFOUR.- Ils ne revendiquent rien sur le SMR.

M^{me} le Dr DEGOS.- Pour répondre quand même à Patrick Dufour, la gravité d'un cancer du côlon et d'un cancer de l'estomac, ce n'est pas tout à fait la même chose.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est clair.

M. le Pr DUFOUR.- En troisième ligne, c'est discutable.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous ne votons que sur l'ASMR comme le demande le laboratoire.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

ASMR IV : 7 voix

ASMR V : 13 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est donc un maintien de l'ASMR V avec le libellé proposé sur la base des arguments énoncés initialement, à la majorité.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui. Quand nous disons « absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie », il faudrait être un peu plus tempérés. Il y a quand même une amélioration de la qualité de vie. C'est peut-être la qualité de la démonstration, mais il n'y a pas d'absence.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons dire que les données de qualité de vie ont suggéré une absence de dégradation de la qualité de vie.

[redacted], pour la HAS.- Nous avons écrit « absence de démonstration ». Ce n'était pas ni en critère principal ni en critère hiérarchisé. Cela peut suggérer ce que nous voulons, mais ce n'est pas un niveau en vue de le récompenser. C'est bien mesuré par rapport à ce qui était dans l'essai.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pourrons peut-être ajouter un petit mot sur les patients, la moitié qui n'ont pas eu l'Irinotécan dans le résumé discussion. Si cela n'y est pas, nous pourrons mettre un mot.

[REDACTED], pour la HAS.- Si les deux sont d'accord, puisque Hugues n'avait pas l'air d'être convaincu que le fait que 45 % des patients n'étaient pas traités par Irinotécan, c'est peut-être expliqué par la carcinose, mais elle pose problème. Le chiffre des 35 %, c'est à l'inclusion, à la fin de tous les traitements. Nous ne savons pas si, au départ, ils avaient la carcinose qui pouvait compromettre l'Irinotécan.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pourrons le souligner.

M. le D^r BLONDON.- Effectivement, je ne suis pas sûr que ce soit un point important chez des patients qui ont eu du taxane, des sels de platine. En troisième ligne, il n'y a pas de standard, quelles qu'aient été les lignes précédentes.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord. Nous maintenons l'accord tel qu'il est. Vous l'adoptez comme cela aujourd'hui ?

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui.