



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 décembre 2023

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. Audition Réévaluation SMR et ASMR : TAGRISSO 40 - 80 mg (osimertinib (mésilate d')) (CT-20366) - ASTRAZENECA

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à TAGRISSO. On fait rentrer le laboratoire ASTRAZENECA.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, Madame Basse ne peut pas assister à l'examen compte tenu de ses liens.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Messieurs Dames d'ASTRAZENECA. Désolé pour ce retard qu'on vous a infligé, nous allons voir ensemble TAGRISSO qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes pour votre présentation puis 10 minutes de discussion avec la commission.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, vous recevez en audition les laboratoires ASTRAZENECA dans le cadre d'une demande de réévaluation de la spécialité TAGRISSO, 40 et 80 mg à base d'osimertinib, en comprimés pelliculés comme traitement adjuvant après résection tumorale complète et après une chimiothérapie adjuvante si indiquée et réalisable, des patients adultes ayant un cancer bronchique non à petites cellules de stade IB à IIIA avec mutations activatrices de l'EGFR par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21.

Pour rappel, le 25 octobre dernier, la commission a maintenu ses conclusions de l'examen initial, à savoir un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique. Ses conclusions, notamment le maintien de l'ASMR IV, avaient été motivées en partie par :

- les incertitudes quant à la taille d'effets de l'osimertinib sur le critère de survie globale lié au risque de surestimation du gain en survie globale liée la disproportion entre les groupes de patients recevant l'osimertinib après récurrence alors qu'ils disposent d'une AMM aux stades localement avancés et métastatique depuis 2018 ;
- une prise en charge sous-optimale des patients du groupe placebo en cas de récurrence ;
- une baisse de la taille d'effet observée à long terme par rapport aux résultats présentés lors de l'examen de l'inscription en 2022, suggérée dans l'analyse avec 22,1 mois de suivi supplémentaire : la réduction du risque de récurrence de la maladie ou du décès passe de 43,7 % à 38,2 % chez les patients de stade 2 à 3A.

C'est sur ces deux points que le laboratoire souhaite revenir et je leur laisse la parole.

M. HAUG.- Merci beaucoup. Merci de me permettre de revenir sur le projet d'avis relatif à TAGRISSO dans la mutation concernée. Je suis Heiner Haug, directeur Accès à l'Innovation et Stratégie territoriale chez ASTRAZENECA.

M. GIAJ LEVRA.- Bonjour, Mattéo Giaj Levra, Directeur médical de l'oncologie thoracique

ASTRAZENECA.

M. HAUG.- Nous sommes accompagnés du Docteur Maurice Pérol.

M. PÉROL.- Bonjour. Maurice Pérol, je suis onco-pneumologue au centre Léon Bérard à Lyon.

M. HAUG.- Beaucoup de choses ont déjà été dites, je vais raccourcir un peu. Dans le traitement adjuvant du CBNPC EGFR positif après résection tumorale complète et après chimiothérapie adjuvante si indiquée du stade IB à IIIA de la maladie, pour votre information aujourd'hui disponible dans cette indication dans le cadre d'un accès précoce. Il y a deux ans, vous avez évalué pour la première fois le dossier. Les données d'efficacité alors disponibles portaient sur l'analyse principale de la survie sans maladie avec une réduction du risque de récurrence de 80 %. Les données de survie globale n'étaient pas encore disponibles. Dans cette perspective, une ASMR IV a été octroyée. Entre-temps, les données de survie globale sont devenues disponibles. Ces données ont été concluantes à la fois sur le plan statistique et sur le plan de la pertinence clinique avec un hazard ratio de 0,49.

Cela a amené notre laboratoire à déposer une demande de réévaluation qui fait suite à la demande formulée par la Commission de la Transparence en 2022. Nous avons demandé une ASMR III et dans le cadre de cette réévaluation, l'ASMR IV a été maintenue sur fond de certaines interrogations auxquelles nous pouvons répondre dans le cadre de cette audition. Cela nous permettra d'appuyer notre demande d'ASMR III pour TAGRISSO par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle dans l'indication en question.

Je passe la parole au Docteur Pérol.

M. PÉROL.- Merci beaucoup. Ces diapositives pour vous rappeler brièvement le design de l'essai ADAURA, l'objet de cette audition. C'est une étude de phase III randomisée multicentrique en double aveugle qui évaluait trois ans de traitement par osimertinib par rapport à un placebo après la résection chirurgicale complète d'un cancer du poumon non à petites cellules dépendant d'une mutation commune de l'EGFR de stade IB à IIIA, après une chimiothérapie adjuvante si celle-ci était indiquée.

Le critère principal de jugement de cet essai était la survie sans maladie dans les stades II et IIIA, avec une analyse hiérarchisée des critères de jugement secondaire, survie sans maladie dans la population globale avec la jonction des stades IB, puis survie globale. La PFS est un critère totalement exploratoire sur laquelle la commission s'est interrogée, mais nous y reviendrons plus tard.

Commençons par le critère principal de jugement qui était la survie sans maladie, la DFS. Sur la population du remboursement stade IB à IIIA, la première analyse qui a été réalisée en 2020 a montré une réduction majeure du risque de récurrence ou de décès avec un hazard ratio à 0,2. Avec un recul supplémentaire de 22 mois, ce qui porte le recul médian à 44 mois, le bénéfice de survie sans maladie se maintient avec un hazard ratio à 0,27 et une médiane qui passe de 21,9 mois à 65,8 mois. Vous noterez sur la courbe de droite que l'on observe l'apparition de rechutes après l'arrêt de l'osimertinib à trois ans, mais en nombre limité durant la première année de suivi, 12 %.

L'analyse de la survie qui fait l'objet de cette audition, qui était un critère secondaire de jugement hiérarchisé, montre, avec un recul médian légèrement supérieur à 5 ans, que ce traitement adjuvant par osimertinib améliore significativement la survie de ces patients avec un hazard ratio à 0,49, des courbes qui continuent à être séparées au cours du temps, ce qui se traduit sur la population globale du remboursement par 10 % supplémentaires de patients en vie à cinq ans.

La commission a exprimé des interrogations sur plusieurs points, principalement sur une surestimation possible de la taille du bénéfice de survie pouvant provenir d'une disproportion entre les deux bras en termes d'exposition à l'osimertinib en cas de récurrence de la maladie et plus accessoirement sur la définition de la PFS, critère exploratoire de jugement, et sur les règles de censure. Nous allons revenir sur ces deux points.

Pour évaluer les traitements administrés lors d'une récurrence éventuelle de la maladie dans chacun des deux bras, il est important de revenir sur la chronologie de la prise en charge des patients ayant un cancer du poumon muté EGFR, prise en charge qui a évolué considérablement au cours du temps. Il ne faut pas regarder le design de l'essai ADAURA avec la perspective et les connaissances que nous avons aujourd'hui en 2023, mais avec celles qui étaient disponibles en 2015, date de conception et de démarrage de l'essai. En 2015, le traitement de première ligne des patients ayant un cancer du poumon muté EGFR, donc le traitement potentiel des récurrences métastatiques dans l'essai ADAURA pour les patients opérés qui rechutaient, ce traitement reposait sur les inhibiteurs de tyrosine kinase de première génération, erlotinib ou gefitinib, ou de seconde génération, afatinib, avec un recours à l'osimertinib uniquement en cas de résistance.

Les amendements au protocole ont suivi l'évolution de cette prise en charge des CBNPC mutés EGFR. En effet, l'osimertinib a montré un bénéfice de chirurgie au stade métastatique par rapport aux inhibiteurs de tyrosine kinase de première génération, bénéfice de l'ordre de 7 mois sur la médiane avec un hazard ratio à 0,8 à la fin de l'année 2019. La traduction de cette étude dans les recommandations internationales est survenue en septembre 2020 mentionnant que l'osimertinib était une option préférentielle à privilégier en première ligne de traitement. Cette évolution du standard de première ligne des cancers du poumon mutés EGFR au stade métastatique a conduit à la mise en place de cet amendement dans l'essai ADAURA en juillet 2020 avec une recommandation de l'utilisation de l'osimertinib en cas de rechute métastatique.

L'essai thérapeutique s'est adapté aux modifications de la prise en charge des cancers du poumon mutés EGFR sur cette période 2015-2020, prise en charge qui se modifie encore aujourd'hui. Aujourd'hui, on a de nouvelles séquences thérapeutiques qui vont faire considérer que l'osimertinib ne sera plus potentiellement le standard thérapeutique en première ligne chez ces patients.

Si l'on s'intéresse au traitement des récurrences dans chacun des bras, le tableau de gauche fait figurer les traitements qui ont été reçus en première ligne chez les patients ayant rechuté, c'est sur ce tableau qu'a été fondé l'avis de la commission, tandis que le tableau de droite montre la totalité des traitements reçus par les patients qui ont rechuté. Vous observez que parmi les patients qui ont rechuté dans les deux bras, la très grande majorité a été traitée par une tyrosine kinase de l'EGFR, la classe thérapeutique de référence dans cette maladie, avec

une proportion un peu plus importante dans le bras placebo en première ligne, sachant qu'il y a eu des rechutes locales qui ont pu être traitées localement. Il n'y a pas d'évidence de sous-traitement des rechutes dans le bras placebo lorsqu'on observe ces chiffres, sachant que ceux-ci reflètent la prise en charge de ces patients au moment de la survenue de leurs rechutes.

Si l'on s'intéresse maintenant à l'exposition à l'osimertinib après rechute dans chacun des bras, l'analyse de cette exposition illustre l'évolution de la prise en charge de ces cancers mutés EGFR. Il y a en effet une temporalité totalement différente des rechutes entre les deux bras. La grande majorité des rechutes dans le bras contrôle est survenue avant l'amendement de juillet 2020. Je rappelle qu'en janvier 2020, date de la première analyse, sur les 133 rechutes que l'on a observées au total dans le bras contrôle, 125 étaient déjà survenues en janvier 2020 et traitées, alors que les rechutes qui ont été observées dans le bras osimertinib ont été beaucoup plus tardives du fait du traitement adjuvant. Elles ont été beaucoup plus fréquemment concernées par l'amendement recommandant l'utilisation de l'osimertinib en cas de rechute. Ceci explique la proportion plus importante de patients qui ont reçu l'osimertinib en première ligne de traitement des rechutes dans le bras expérimental.

Cependant, lorsqu'on regarde l'exposition globale à l'osimertinib toutes lignes confondues, elle apparaît très similaire entre les deux bras et témoigne de l'évolution des séquences thérapeutiques au cours du temps, sachant que l'utilisation de l'osimertinib non pas en première ligne, mais en cas de résistance aux tyrosines kinases de première ou deuxième génération est encore considérée par les recommandations comme une option acceptable. Il n'y a pas d'évidence à considérer que le bénéfice de survie que l'on observe dans cet essai soit lié à un déséquilibre patent du traitement des rechutes entre les deux bras, d'autant que le traitement des rechutes a pu s'avérer moins efficace pour certains patients du bras osimertinib qui, s'ils ont rechuté précocement, ont pu développer des résistances aux inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR.

Le second point soulevé par la commission était la définition de la PFS et une problématique sur les règles de censure. Ce schéma vise à essayer de clarifier ce point. Le critère principal de jugement de l'essai était bien sûr la DFS, temps qui sépare la randomisation de la date de la mise en évidence d'une rechute de la maladie. La PFS a été un critère exploratoire qui était défini, pour les patients qui avaient une rechute, par le temps entre la randomisation et la première progression de leur maladie après traitement de cette rechute. Ce critère visait à étudier probablement l'efficacité éventuellement différente des traitements à la rechute entre les deux bras, c'est-à-dire chez les patients naïfs de TKI dans le bras placebo et chez des patients antérieurement exposés à l'osimertinib dans le bras expérimental, mais c'est quelque chose qui est vraiment exploratoire. Quant aux règles de censure, elles sont explicitées dans la dépositive. Pour la survie globale, c'était la date du dernier contact avec le patient encore en vie ou le retrait du consentement. Pour la PFS, critère totalement exploratoire, c'était la date de la dernière évaluation sans progression.

Je vous remercie pour votre attention et je repasse la parole à Heiner Haug.

M. HAUG. - Merci Docteur Pérol. On arrive à la conclusion. Nous sollicitons une ASMR III pour TAGRISSO compte tenu du bénéfice en survie globale qui est bien documenté. À ce sujet, la commission avait soulevé certaines interrogations quant à l'appréciation de ce bénéfice en survie globale. Je pense que les éléments présentés par le Docteur Pérol ont permis d'y

répondre. Il n'y a pas eu de sous-traitement post-récidive dans le groupe placebo. À tout moment, l'accès à l'osimertinib était équitable entre les deux bras de traitement. C'est juste qu'au moment où l'osimertinib s'est imposé comme ITK de référence en post-récidive, il y avait plus de patients dans le groupe placebo qui avaient déjà rechuté et traité par des ITK autres que l'osimertinib.

Par ailleurs, si l'on considère la durée de suivi dans sa globalité pour les patients, on voit que l'utilisation de l'osimertinib est équilibrée entre les deux bras. Il est donc difficile de penser que l'utilisation relativement plus importante de l'osimertinib en contexte post-récidive dans le bras expérimental soit de nature à mettre en doute l'avantage en survie globale. Je rappelle ce qu'il se passe avant la récurrence. Avec l'analyse de la survie sans maladie en adjuvant, on a une amélioration importante en faveur du bras osimertinib avec un hazard de 0,20.

On a donc un traitement adjuvant efficace, avec un profil de tolérance tout à fait correcte, des données démonstratives sur la survie globale, avec un hazard de 0,49. C'est pourquoi il nous semble justifier, nous sommes en ligne avec la doctrine, qu'une ASMR puisse être attribuée à TAGRISSO dans le cadre de cette réévaluation, réévaluation à votre demande et nous avons répondu à cette demande.

Nous avons terminé. Je vous remercie pour votre attention et on va répondre à vos questions.

M. le P^r COCHAT, Président. - Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS. - Je voulais juste revenir sur le point accessoire dont vous avez parlé, celui des censures. Si on reprend les diapositives 5 et 6, je n'ai pas compris pourquoi il y a davantage de censures sur les courbes de survie qu'il y en a sur les courbes de DFS, j'entends les censures précoces. Vous avez dit que les censures dans la survie étaient liées au retrait du consentement ou imagine aux interruptions de suivi. Je ne comprends pas pourquoi les malades qui ont retiré leur consentement précocement n'ont pas été également censurés sur les courbes DFS. C'est ma première question.

M. GIAJ LEVRA. - Les patients n'avaient pas eu d'événement de DFS au moment du retrait du consentement. C'était au moment des derniers scanners. C'est pour cela que l'on peut constater des déséquilibres. Effectivement, au moment de la censure, le patient avait retiré son consentement et l'examen n'était pas effectué.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS. - Si je regarde les courbes sur la diapositive 5, vous avez indiqué les censures par des petits traits verticaux. Vous voyez qu'il y en a très peu les six premiers mois. Si je prends la diapositive 6, j'en ai beaucoup plus. Vous n'avez répondu qu'en répondant sur le problème des retraits de consentement. Pourquoi il y a davantage de censures précoces sur les courbes de survie globales par rapport aux courbes de survie sans maladie ? Vous dites que c'est lié au fait qu'ils n'ont pas eu d'examen, mais s'ils n'ont pas d'examen, c'est une censure qui aurait dû apparaître aussi sur cette courbe. C'était ma question.

Le deuxième point annexe dont vous avez parlé, c'était le fait que vous avez utilisé le mot PFS dans une situation où habituellement, on utilise le terme PFS2. Vous avez joué sur le fait que le premier, c'est une DFS et pas une PFS, mais cela a été confusionnant pour nous, c'est juste

cela. On s'en excuse.

M. PÉROL.- C'est un critère purement exploratoire. Pour revenir aux censures, je n'ai pas d'explication complète. Il faudrait revenir précocement sur les raisons des censures. Il y avait un certain nombre de retraits de consentement avec des patients vivants sans progression, qui n'ont pas été évalués pour la DFS. Je crois que c'est une partie de l'explication, mais je n'ai pas la totalité de l'explication.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Quelqu'un qui est vivant sans progression, s'il retire son consentement, il doit aussi être censuré sur la courbe de DFS.

M. GIAJ LEVRA.- Il y a des patients qui récidivent, donc la DFS est obtenue.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- C'est ce que je me suis dit au début, que c'étaient des retraits de consentement après récurrence, mais quand on superpose les courbes, on s'aperçoit que ce n'est pas possible. Je vois bien que vous n'avez pas la réponse mais c'est un des éléments qui me chagrinait.

M. le P^r COCHAT, Président.- Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN.- C'est un commentaire. L'autorisation de la FDA, accordée en avril 2018, est basée sur les données de l'étude FLAURA qui montre la supériorité de l'osimertinib en première ligne par rapport aux TKI de première génération. Dans un essai clinique initié par l'industriel qui est international, je pense qu'il aurait été équitable que tous les membres dans tous les pays bénéficient de l'option qui, à partir d'avril 2018, était considérée comme la meilleure option en cas de récurrence. Ça aurait pu permettre de savoir quel était l'avantage d'avoir un osimertinib précoce par rapport à un osimertinib plus tardif. La question à quel moment il est opportun pour mettre un traitement cytostatique susceptible d'entraîner une pression de sélection, n'est pas résolue par cet essai. On ne remet pas en cause un avantage de survie. Ce qu'on dit, c'est que le traitement, lors de la récurrence, en particulier dans les pays où il n'y avait pas l'AMM, a été moins équitable que dans les pays où il y avait déjà la disponibilité de l'osimertinib, d'autant que ce médicament est celui de l'industriel et que l'industriel avait accès aux données bien avant les autorisations officielles.

M. PÉROL.- Je peux répondre à ce commentaire. La première chose, c'est qu'en 2018, l'essai FLAURA a montré une supériorité de l'osimertinib sur les TKI de première génération en termes de survie sans progression, mais pas en termes de survie globale. Il existait à l'époque, entre 2018 et la publication de la courbe de survie à la fin de l'année 2019, des débats pour savoir s'il valait mieux utiliser l'osimertinib en première ligne ou faire une séquence en commençant par un RKI de première génération ou de seconde génération suivie par l'osimertinib en cas de résistance. Ce débat n'était pas tranché à un tel point que l'osimertinib ne faisait pas partie d'une option dans les recommandations internationales comme l'option préférentielle de traitement de première ligne des patients ayant une mutation de l'EGFR.

Bien sûr, le design idéal aurait été de faire osimertinib en adjuvant versus osimertinib à la récurrence. Mais il faut se souvenir que l'essai a été conçu en 2015. En 2015, on n'avait aucune idée de la supériorité potentielle d'un ITK de troisième génération par rapport à la première génération. Cela a été adopté dans les recommandations internationales à partir de la

publication de la présentation de la cohorte de survie de FLAURA qui montrait un bénéfice de survie.

Plus généralement, je pense que le bénéfice de survie est lié simplement au fait qu'on décale complètement l'histoire naturelle de la maladie de trois ans parce qu'il y a un traitement adjuvant pendant trois ans qui, chez la plupart des patients, a permis de mettre sous les (inaudible son 5, 01 :09 :07) les patients qui avaient récidivé et qui ne récidivent pas parce qu'ils ont l'osimertinib. Ensuite, il va y avoir des récives, comme on l'observe sur la courbe de DFS, à partir de l'arrêt de l'osimertinib, au cours du temps qui, dans la plupart du temps, ne sont pas très précoces, qui laissent penser qu'elles vont vraisemblablement être encore sensibles aux inhibiteurs de tyrosine kinase. Cela explique que ce décalage de l'histoire naturelle de la maladie après la chirurgie fait qu'on a un avantage de survie.

C'est l'explication préférentielle. Aujourd'hui, un patient qui récidive, on a eu le cas la semaine dernière dans notre service, un patient inclus dans ADAURA qui, après le levé d'aveugle, était dans le bras osimertinib a rechuté. On peut lui proposer de l'osimertinib, mais on pourrait également lui proposer une autre séquence thérapeutique puisque d'autres options thérapeutiques vont probablement détrôner l'osimertinib en cas de traitement de première ligne. L'essai n'avait pas pour but d'analyser les différentes séquences thérapeutiques. Au moment où il a été conçu, c'était un essai qui visait à évaluer trois ans de traitement adjuvant par osimertinib. Je crois que le bénéfice de survie, on peut imaginer un design idéal, mais il était impossible au moment où l'essai a été conçu.

M. GIAJ LEVRA.- Si je peux me permettre pour compléter le discours du Docteur Pérol, l'analyse intermédiaire a été réalisée avant. Cela a permis de montrer le bénéfice avec des années à l'avance. Suite à ce résultat, on a eu le levé d'aveugle en interne pour ne pas retarder l'étude, mais donner la possibilité ensuite aux patients qui récidivent pour avoir accès à l'osimertinib. Cette analyse intermédiaire faite deux ans avant a permis aux patients de bénéficier de l'osimertinib et il a été fourni par les laboratoires.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Est-ce qu'il y a d'autres questions ? *A priori* non. On vous remercie beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci et bonne fin de journée.

M. HAUG.- Merci à vous.

M. le P^r COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres commentaires ? Je n'avais pas vu le coup des censures.

M. le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Quand bien même ils ont raison et que les choses évoluent, il n'en demeure pas moins vrai qu'aujourd'hui, le bras contrôle n'est pas le bras contrôle optimal. Le fait que l'on dise que l'effet que l'on estime est surestimé par rapport à la réalité de ce que serait un bras contrôle aujourd'hui, c'est vrai. Quand bien même le bras contrôle et a été le meilleur qui était possible au moment où ils l'ont fait, aujourd'hui, on est en train de mesurer un effet du bras expérimental versus un comparateur moins pertinent que celui qu'on aurait envie d'avoir. Ce n'est pas de leur faute, donc ce n'est pas éthiquement discutable, mais la surestimation n'en demeure pas moins réelle.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi, mais comment voulais-tu qu'ils récupèrent le coup ?

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- En faisant ce qu'ils ont fait, mais ça ne me convainc pas personnellement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je ne voyais pas d'autres alternatives.

M. le D^r KOUZAN.- En 2015, bien sûr qu'ils ne pouvaient pas prévoir, mais en avril 2018, ils auraient dû basculer tous les traitements de rechute à l'osimertinib puisqu'ils l'avaient déjà dans la littérature et ils étaient en première ligne du savoir.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- En plus, cela a été fait en levée d'aveugle, ce qu'on ne savait pas tout à fait.

M. le D^r KOUZAN.- C'est le problème. On ne sait pas combien ça sous-estime le différentiel. Lorsqu'on a discuté la première fois, je suis partagé. D'ailleurs, je me rappelle des diapositives où on dit une ASMR III ou une ASMR IV.

M. le P^r COCHAT, Président.- Comme vient de le dire Michel, on ne peut pas le leur reprocher. C'est exactement ça.

M. le D^r KOUZAN.- Néanmoins, l'industriel aurait dû proposer à tout le monde, et pas seulement aux patients américains, parce que les patients américains, dès avril 2018, étaient traités par osimertinib. Tous les autres qui étaient au Kazakhstan et autres, l'industriel, en échange du fait que le patient accorde son corps dans un essai clinique, doit lui proposer la meilleure option à sa connaissance. En 2015, ce n'est pas vrai, mais en 2018, oui.

M. le D^r PERON.- C'est un peu discutable pour 2018. Souviens-toi des débats de 2018. Je faisais personnellement partie des personnes qui pensaient qu'il valait mieux le réserver aux vraies situations de résistance par rapport aux inhibiteurs de première génération. Si jamais ils l'avaient fait et que l'histoire avait dit l'osimertinib est mieux à un bénéfice à être donné uniquement en cas de résistance aux inhibiteurs de première génération, on aurait voulu, à l'inverse, avoir précocement imposé l'osimertinib en première ligne.

M. le D^r KOUZAN.- Ce n'est pas mon souvenir. Un, le rapport efficacité tolérance de l'osimertinib était bien meilleur, et deux, il y avait une diffusion cérébrale bien meilleure. On attendait en onco-pneumologie, l'osimertinib avec beaucoup d'impatience. C'est vrai que c'est discutable. Le vote était partagé. Personnellement, je suis aussi partagé.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce n'est pas une faute du laboratoire.

M. le D^r PERON.- Mon impression, quand on regarde les données présentées, elles sont très positives sans ambiguïté. Si jamais on a un reproche à faire, c'est que le traitement utilisé est le vrai standard, à mon sens, au moment de l'étude et on n'a pas les résultats de ce qu'aurait été l'étude si elle avait été faite avec un standard actuel. Comme on ne peut pas le reprocher à l'industriel, j'ai du mal à concevoir de ne pas accepter les données telles qu'elles sont. Les données telles qu'elles sont valent largement une ASMR III, si jamais on ne fait pas le reproche du bras comparateur qui resterait. Je ne vois pas d'argumentaire pour le dégrader.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Le fait que les censures soient mouvantes, cela ne dérange pas.

M. le D^r PERON.- J'ai une question sur les censures aussi. Comme ils n'ont pas pu l'expliquer, j'ai du mal à savoir quel effet ça a pu avoir. Est-ce que c'est la même population ? Est-ce que le dénominateur est le même entre la DFS et l'OS ?

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- J'ai vérifié, les effectifs sur les courbes sont les mêmes. Soit il y a une erreur quelque part, c'est possible que les effectifs ne soient pas les mêmes. J'ai regardé les cours, mais les effectifs de malades au départ sont les mêmes.

M. le D^r PERON.- Est-ce que tu penses que c'est à même d'atténuer de façon significative, même s'il y a des biais, l'ampleur des faits qui est quand même majeure ?

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ça me met mal à l'aise de voir que je n'ai pas d'explication. C'est tout.

M. le P^r COCHAT, Président.- Madame la chef de projet, une dernière question ou un commentaire ?

Une chef de projet, pour la HAS.- C'était juste un commentaire pour préciser que si vous votez pour le maintien de l'ASMR IV, on vous propose de rajouter à l'argumentaire la petite mention en première ligne pour faire référence aux données qu'ils ont présentées toutes lignes confondues.

M. le P^r COCHAT, Président.- D'accord. On ne va pas débattre sur le SMR. On peut voter l'ASMR uniquement qui était de niveau IV si certains d'entre vous veulent passer à un niveau III. On ne vote que l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 22 votants, 15 voix pour une ASMR III, 6 voix pour une ASMR IV et 1 abstention.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci.