



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 25 octobre 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. TAGRISSO - Examen – Réévaluation SMR et ASMR

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à TAGRISSO pour une réévaluation qui va nous être présentée par le chef de projet, avec une contribution de l'association « De l'Air ! » et l'expertise de Serge et Sylvie.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Pour ce dossier, il y avait un déport pour Madame Basse, mais elle n'est pas connectée.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons la parole au chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, vous réévaluez TAGRISSO 40 et 80 milligrammes, à base d'osimertinib en comprimé pelliculé, dans le traitement adjuvant après résection tumorale complète et après chimiothérapie adjuvante si indiquée et réalisable des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de stade IB à IIIA avec mutations activatrices EGFR par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21.

Il s'agit d'une indication restreinte par rapport à l'indication de l'AMM, qui concerne uniquement le traitement adjuvant après résection tumorale complète. Cette demande de réévaluation, à la demande du laboratoire, concerne l'inscription de cette indication sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Depuis 2018, TAGRISSO dispose d'une AMM en première ligne des patients adultes atteints du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec mutation activatrice EGFR, et cette indication a fait l'objet d'une évaluation par la commission en mars 2020 avec octroi d'un SMR important et d'une ASMR de niveau III. En 2021, TAGRISSO a obtenu une extension d'indication d'AMM dans l'indication d'intérêt qui fait l'objet de cette réévaluation, et la commission avait octroyé en janvier 2022, lors de l'examen d'inscription, un SMR important et une ASMR de niveau IV. Aujourd'hui, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau II et un ISP.

Pour revenir sur l'examen d'inscription, celui-ci reposait sur l'analyse intermédiaire qui est devenue l'analyse principale du critère de jugement principal de l'étude ADAURA, qui est une étude de phase 3, randomisée, en double insu, ayant inclus 682 patients. Le traitement avait été administré jusqu'à récurrence de la maladie, la survenue d'une toxicité inacceptable ou pendant 3 ans. Lors de cette analyse, la supériorité de l'osimertinib par rapport au placebo avait été démontrée sur le critère de jugement principal, à savoir la survie sans maladie chez les patients de stade II à IIIA, et sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé, à savoir la survie sans maladie dans la population totale, donc des stades IB à IIIA.

Cependant, compte tenu du faible nombre de décès à ce gel de base, les données de survie globale étaient immatures et aucun gain en survie globale n'avait pu être démontré, la survie globale étant un critère de jugement secondaire hiérarchisé. La qualité de vie avait été analysée en critère exploratoire à l'aide du questionnaire SF-36. Ainsi, aucune conclusion fiable n'avait pu être retenue sur l'évaluation de ce critère.

Côté tolérance, le profil de toxicité de l'osimertinib est marqué par une pneumopathie interstitielle, une pneumonie, des troubles cardiaques et des troubles de la peau et des tissus sous-cutanés. La proportion des patients avec un arrêt de traitement avec des EI graves ou des EI de grade 3 était plus élevée dans le groupe osimertinib que dans le groupe placebo.

Ainsi, compte tenu de la démonstration de supériorité de l'osimertinib par rapport au placebo dans une étude de phase 3 en termes de survie sans maladie et malgré l'imaturité des données en survie globale, le surcroît de toxicité par rapport au placebo et l'absence de données de qualité de vie, la commission avait octroyé à TAGRISSO un SMR important et une ASMR de niveau IV dans l'indication restreinte.

Aujourd'hui, le laboratoire revient avec de nouvelles données. Ils ont déposé les résultats de l'analyse finale de la survie globale à environ 60 mois de suivi et les résultats à plus long terme dans une analyse de suivi exploratoire de la survie sans maladie.

Je vais dès à présent laisser la parole aux experts, Sylvie Chevret et Serge Kouzan, qui vont vous présenter les résultats.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Il y a d'abord l'association.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Tout à fait. C'est l'association « De l'Air ! ». C'est une association non agréée qui a environ une cinquantaine d'adhérents. Je vais passer rapidement sur l'impact de la maladie, nous l'avons vu à plusieurs reprises ces dernières semaines. Je rappelle que comme le diagnostic est fait sur le cancer métastatique à 75 % des cas, l'impact est considérable. Il est lié à la fois à la symptomatologie, aux effets secondaires des traitements, et à l'épée de Damoclès, la peur de la récurrence.

L'association rappelle que le TAGRISSO était déjà disponible en adjuvant, que l'autorisation française a bien été obtenue sur la base des données de survie. Elle fait état des données de survie globale qui ont été rapportées dans le congrès de l'ASCO. Elle souligne qu'aucune donnée supplémentaire de toxicité n'a été mise en évidence, et elle écrit que le TAGRISSO est globalement bien supporté. L'association attend donc une réévaluation favorable avec un remboursement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Nous reparlons d'une problématique de traitement adjuvant chez des gens qui ont été opérés après une exérèse carcinologiquement satisfaisante. Ceci ne concerne qu'une minorité de cas, malheureusement, parce que la plupart des fois, le diagnostic du cancer du poumon se fait au stade métastatique. De plus, un certain nombre de gens qui ont un stade localisé ne peuvent pas être opérés du fait des comorbidités ou du fait que l'importance de l'amputation pulmonaire serait incompatible avec la survie.

L'autre problématique, c'est qu'à peu près la moitié des gens opérés vont récidiver dans les cinq ans. Cette probabilité est fonction du stade et va de 45 % au stade IB à 76 % au stade IIIA. Compte tenu de ce problème, avant l'ère des traitements ciblés et de l'immunothérapie, il y a

une quinzaine d'années, la chimiothérapie adjuvante avait déjà été validée. Grosso modo, le bénéfique à cinq ans est une amélioration du pourcentage de survie de 4 % à 5 %, avec également ici un gradient, puisque l'avantage de survie est plus important pour les stades III que pour les stades I. C'est un peu pour planter le décor du besoin médical.

Il y a plusieurs approches en périopératoire qui sont en cours et que nous avons déjà évaluées. Très rapidement, pour les cancers sans addiction oncogénique, il y a l'immunothérapie. Nous en avons déjà vu deux, une que nous avons approuvée il n'y a pas longtemps, le nivolumab, il y a quelques semaines, et l'autre qui posait des problèmes méthodologiques et un excès de mortalité, et pour lequel il y avait donc eu une évaluation négative.

À côté des cancers sans addiction oncogénique, il y a maintenant les approches périopératoires pour les addictions oncogéniques qui arrivent, pour l'EGFR, et on le verra dans l'année qui vient, je suppose, pour l'ALK puisque des résultats positifs ont été montrés au congrès de l'ESMO de la semaine dernière. Le dossier dont nous parlons est celui que nous avons déjà vu en janvier 2022 alors que nous n'avions pas les données de mortalité, et pour lequel nous avons donné un SMR important et une ASMR IV.

De quoi s'agit-il ? Il s'agit d'un traitement en adjuvant périopératoire. La méthodologie consiste en une étude en double aveugle contre placebo. Les patients devaient bien sûr être mutés EGFR. L'exérèse chirurgicale devait être complète. Les stades inclus étaient les stades tout à fait classiques, c'est-à-dire ceux qui nécessitent un traitement adjuvant, donc non pas les IA, mais les stades IB à IIIA. Le protocole consistait à donner le médicament pendant 3 ans ou jusqu'à la progression, en sachant qu'un point sur lequel nous allons revenir dans la discussion est qu'à la progression, le traitement était laissé à la guise de l'investigateur. C'est-à-dire qu'on pouvait avoir l'administration de médicaments autres que l'osimertinib. C'est un point important de la discussion sur lequel nous reviendrons tout à l'heure.

L'osimertinib était également ou non associé à la chimiothérapie adjuvante en fonction des habitudes locales.

Le critère de jugement principal était l'intervalle — puisqu'en fait la survie est une épithète qui induit en erreur — entre l'intervention chirurgicale et soit une récurrence soit un décès, mais quand le décès survient en tant que premier événement pour les stades II et III, c'est-à-dire une fraction du cohort de patients, ceux pour lesquels la récurrence est la plus fréquente.

Il y avait par ailleurs des critères de jugement secondaires hiérarchisés. Il y avait l'intervalle — ou la survie sans maladie — pour tous les stades, c'est-à-dire incluant également les stades IB, puis, et c'est ce qui va nous intéresser aujourd'hui, la survie globale pour les stades II à III, puis la survie globale pour tous les patients inclus.

Il y a eu trois analyses. Celle de 2020 est celle qui avait servi de base à la valorisation de 2021. Il y a eu une analyse de DFS d'avril 2022. Nous avons ensuite une analyse de survie globale de janvier 2023 et une autre analyse qui n'est pas une DFS, mais une PFS, qui est un genre de progression post-récurrence pour lequel nous nous sommes beaucoup gratté la tête avec Sylvie. Je pense qu'elle en reparlera tout à l'heure, mais nous considérons que c'est plutôt un distracteur parce qu'en plus, cela ne fait pas du tout partie des critères qui ont été rapportés dans le dossier initial ou dans les publications.

La démographie est représentative des cancers mutés EGFR, c'est-à-dire avec une forte proportion d'Asiatiques, de femmes et de non tabagiques, puisque c'est la majorité des cas. Sinon, la répartition par stade, c'était grosso modo un tiers dans chaque strate, IB, II, etc. La lobectomie a été le traitement majoritaire, ce qui est tout à fait adéquat.

En ce qui concerne les mutations EGFR, c'était grosso modo « fifty-fifty » entre la délétion de l'exon 19 et le remaniement de l'exon 21. On peut en discuter un peu tout à l'heure parce que la sensibilité de l'osimertinib n'est pas identique dans ces deux cas de figure. La chimiothérapie adjuvante qui a été faite était en minorité pour les stades peu étendus et en majorité pour les stades un peu plus importants, ce qui est conforme à la pratique, donc cela ne pose pas de problème de mon point de vue.

Sur la diapositive suivante, on voit les critères secondaires hiérarchisés, dans la DFS en population tous stades. Il y avait une influence très nette du traitement adjuvant sur la récurrence post-chirurgicale. En gros, l'influence était identique en ce qui concerne la répartition locale versus métastatique. Il n'y avait pas de grosse différence selon qu'on recevait le médicament actif ou le placebo.

Ici, c'est le premier critère secondaire hiérarchisé qui concerne la survie globale. Il y a un différentiel de survie en faveur du médicament actif, puisqu'on voit qu'il y a 12 % de décès versus 24 %. Dans les deux cas, les médianes de survie sont non atteintes parce qu'on est dans une problématique de traitement adjuvant post-chirurgical.

Je me suis trompé, la diapositive précédente, ce n'était pas la population ITT. La population ITT, c'est celle-là. En gros, on retrouve la même chose, soit si on prend une fraction de la population en excluant les stades IB, soit si on les inclut. On retrouve la même typologie de résultats.

Sur la diapositive suivante, ce sont juste les trois graphiques Kaplan-Meier avec les trois stades. On voit que le médicament a une influence dans les trois stades. En bas à droite, on voit qu'il agit également sur les récurrences au niveau du système nerveux central, ce qui n'est pas étonnant puisque l'osimertinib a une bonne pénétration cérébrale, au contraire des TKI de première génération. J'ajoute, et c'est la remarque de Sylvie, que tous ces graphiques présentés sur cette diapositive sont juste des analyses de sous-groupes sans test d'interaction.

Sur la diapositive suivante, c'est un point important dans la discussion, à savoir que les patients du groupe contrôle, en colonne de droite, n'ont pas eu accès de manière identique à l'osimertinib puisque si on regarde les chiffres de l'osimertinib, il y a 27 % des patients qui l'ont eu dans le groupe placebo versus 40 % dans le groupe osimertinib. Dans le groupe placebo, les autres traitements TKI offerts étaient des TKI de première génération. Or, il se trouve que l'osimertinib est le TKI qui a été montré supérieur aux autres TKI, non seulement en ce qui concerne les survies sans maladie, mais également en ce qui concerne la survie globale. C'est une problématique de ce dossier, cette différence d'allocation en ce qui concerne le traitement lors des récurrences.

La diapositive suivante porte sur la tolérance. Il s'agit d'un traitement adjuvant. Grosso modo, 40 % à 45 % des gens n'en auront pas besoin puisqu'ils ne récidivent pas, mais il y a une iatrogénie, il y a des interruptions de médicament, 34 % versus 12 %. Il y a des arrêts définitifs

de traitement, 13 % versus 2,6 %. La fréquence des événements de grade 3-4 attribués au traitement est non nulle, 10 % versus 2 %, avec en particulier des pneumopathies interstitielles et des insuffisances cardiaques.

Nous arrivons aux conclusions. La méthodologie était correcte dans sa colonne vertébrale, puisque c'est une étude en double aveugle versus placebo. Il n'y a pas d'IRM de départ, donc cela peut sous-estimer les localisations cérébrales. Lors des progressions, le traitement dans le bras contrôle n'était pas optimal. Cela peut majorer le différentiel thérapeutique. Ceci étant dit, l'osimertinib pendant 3 ans diminue les récurrences, qu'elles soient locales ou à distance, en particulier les récurrences cérébrales. Cela améliore la survie globale postopératoire, avec un gradient d'efficacité selon le stade. Il y a peut-être également un gradient selon la mutation et il y a une iatrogénie.

Voilà les résultats globaux.

Ce traitement pose aussi des questions auxquelles nous n'aurons pas de réponses avant plusieurs années. La première est que le traitement adjuvant dont nous discutons est uniquement cytostatique. Il ne tue pas la cellule tumorale. Il n'est pas tumoricide. On peut attendre une reprise tumorale à l'arrêt du médicament, donc une des questions auxquelles nous n'avons pas de réponse aujourd'hui est celle de la durée du bénéfice.

La deuxième question est commune à tout traitement par inhibiteur de tyrosine kinase. C'est que cela introduit une pression de sélection et cela va introduire l'apparition de clones résistants, donc cela pose la question de savoir quel traitement appliquer lorsqu'il y a des récurrences après X années de traitement par osimertinib. Est-ce que l'osimertinib sera aussi efficace ou moins efficace ? Pour le moment, nous n'avons pas de réponse à cette question.

La troisième problématique est une problématique commune à tous les traitements adjuvants. Il y a une iatrogénie qui n'est pas réversible, mais le traitement est administré à 40 % des patients qui ne récidiveront pas. Aujourd'hui, nous n'avons pas de marqueur prédictif de risque de récurrence en postopératoire, donc nous ne pouvons pas sélectionner les gens qui pourraient tirer un meilleur bénéfice de l'exposition au médicament pendant 3 ans.

Il y a une autre question pour laquelle nous n'avons pas encore de réponse bien précise. C'est qu'il y a deux mutations dans ce chaland de patients. Il y en a une, la substitution sur l'exon 21, pour laquelle l'osimertinib marche un peu moins bien. Cela avait déjà été montré dans l'étude princeps qui a vu l'osimertinib avoir une ASMR III en survie. Ce sont des questions qui, pour le moment, n'ont pas de réponse.

Enfin, pour résumer tout cela dans la discussion de la valorisation, il y a, en faveur de l'ASMR III — et de toute façon, je pense que l'ASMR II, c'est un peu comme quand on fait une négociation syndicale - un avantage de survie indiscutable, et l'ASMR III serait en cohérence avec la doctrine. En faveur de l'ASMR IV, la problématique, c'est que le bras contrôle n'était pas équitable en ce qui concerne l'allocation du traitement à la récurrence, donc il y a probablement une surestimation du bénéfice. De combien est-elle ? On n'en sait rien.

D'autre part, le design de l'étude, pour lequel à la récurrence on pouvait avoir aussi bien un traitement a priori très efficace versus un traitement moins efficace, ne permet pas de savoir s'il est mieux de donner l'osimertinib précocement ou par la suite.

Je laisse Sylvie poursuivre. Sur le reste de la diapositive, il y avait les interrogations génériques des traitements adjuvants. Il y a une certaine proportion de patients pour laquelle le traitement ne sert à rien, et une interrogation spécifique aux TKI est de savoir si ce traitement ne va pas induire une pression de sélection qui fera que par la suite il y aura un désavantage. Pour le moment, nous n'aurons pas de réponse à ces questions.

J'en ai terminé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Serge. Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais aller vite. Nous avons préparé tout cela ensemble, donc je n'ai pas grand-chose à ajouter. Je voulais insister quand même sur le fait qu'effectivement, les inclusions ont duré de fin 2015 à début 2019 et qu'effectivement, le premier questionnement de Serge sur le bras comparateur semble vraiment être une question posée, à laquelle le laboratoire semblait avoir répondu en disant simplement que comme son critère principal était la DFS, c'était moins grave.

Sur la survie, on voit bien que ce qui est vrai sur la DFS n'est pas vrai sur la survie.

La deuxième chose qui m'avait gênée, c'était les censures qui semblaient différentes sur les courbes de survie et sur les courbes de DFS. En fait, c'est parce qu'il y a des retraits de consentement précoces qui ont posé problème et qui ne sont pas traités de la même façon, qui ont été censurés de façon différente dans les deux analyses, mais peu importe.

Enfin, ce qui m'a vraiment gênée et qui rendait vraiment la lecture du dossier très confuse, c'était le fait qu'ils utilisent tantôt le terme de récurrence, tantôt de progression, sans le définir clairement. Il me semble que le critère de jugement qu'ils ont ajouté dans les données de 2023, qui n'existait pas auparavant et qu'ils appellent PFS et non plus DFS, est en fait une PFS2, qui est définie normalement par le délai entre la randomisation et la progression après l'ajout d'un nouveau traitement ou le décès de n'importe quelle cause, mais de ce fait, c'est sous-entendu que ce sont les progressions qui surviennent après qu'on ait introduit un nouveau traitement du fait d'une récurrence ou d'une première progression. Je dois avouer que cela m'a interloquée aussi de voir que leur réponse n'était pas claire du tout, puisqu'ils disent que la PFS est définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la date de progression.

Je suis assez perplexe sur le fait que le bénéfice qu'on voit en survie ne correspond pas à une évaluation versus le comparateur le plus pertinent, qui aurait été la comparaison d'osimertinib en première ligne versus l'osimertinib à la récurrence, ce qui a l'air d'être le cas, puisque je crois que la FDA leur avait donné l'autorisation dès avril 2018, donc c'est même très tôt par rapport à l'étude.

Je n'ai rien d'autre à ajouter. J'ai essayé de faire vite.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci à tous les deux. Jean-Christophe Lega ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup à nos experts. J'ai une question qui peut paraître extrêmement contingente au vu des enjeux. Pourquoi avoir insisté sur les populations asiatiques, notamment dans les analyses en sous-groupes ? Y a-t-il des différences pronostiques, théranostiques comme on dit pompeusement ? Y a-t-il des différences d'effet attendues ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Non, il n'y a pas de différence. C'est simplement une question d'épidémiologie. La mutation de l'EGFR est beaucoup plus fréquente en Asie que sur les populations occidentales. Sinon, il n'y a pas de différence de réponse.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Étienne ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- C'était juste pour revenir sur les différences de traitement après récurrence. Comment sont-elles justifiées ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils disaient que leur critère principal était la DFS. Ce que j'ai vu, c'est que cela justifiait de ne pas se préoccuper trop de ce qu'il se passait après.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- C'est quand même une grande limite à l'interprétation des données de survie globale, il me semble, puisque la survie globale est liée d'une part à la survenue ou non d'une récurrence, mais aussi quand même pas mal à ce que reçoivent les patients après récurrence, surtout si dans un cas ils reçoivent un traitement pour lequel on a démontré qu'il y avait un bénéfice, et dans l'autre cas ils ne reçoivent pas le traitement optimal.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce qui m'avait étonnée aussi, c'est que quand tu regardes les courbes de PFS par rapport à celles de DFS, elles ne sont pas très différentes, ce qui sous-entend qu'en plus, ils l'ont pas été très bien rattrapés.

M. le Pr COCHAT, Président.- Jean-Pierre Thierry ?

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Je veux revenir sur la remarque de Sylvie sur les délais de mise en œuvre de l'étude. Je comprends qu'un CCP a pu voir passer cette étude qui était basée sur la DFS, mais l'amendement aurait dû prévoir la fourniture du même médicament par le même laboratoire en cas de récurrence, donc dans ce cas, on peut parler de comportement non éthique. Je pense qu'on peut passer à l'avenir ce message à d'autres laboratoires qui auraient l'idée, volontairement ou involontairement dans ce cas, de déséquilibrer le bras comparateur à ce point.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Surtout qu'il y a eu des amendements.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, en 2020, ils ont fait un amendement pour ajouter l'osimertinib.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Oui, mais à ce moment-là, pourquoi 60 % des patients ne l'ont-ils pas eu en récurrence ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Selon leurs justifications, c'est parce qu'ils ont obtenu en 2018 l'AMM européenne, et que l'essai a commencé en 2015, et que les patients du groupe placebo ont eu une récurrence plus tôt que les patients du groupe osimertinib, et donc ils n'auraient pas eu la chance à ce moment-là de bénéficier de l'osimertinib, qui n'était pas encore disponible.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Oui, mais il l'était aux États-Unis.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- En fait, c'est le problème des essais cliniques qui, pour des raisons de recrutement, sont réalisés non seulement dans le monde occidental mais dans d'autres pays. À ce moment-là, on ne prévoit pas d'entrée de jeu la mise à disposition du traitement le plus efficace. On peut toujours parler d'AMM, mais on peut aussi savoir quand le monde scientifique et l'industriel ont eu connaissance de la supériorité de l'osimertinib, et la supériorité de l'osimertinib sur les autres TKI date de 2018-2019. Ce n'est pas 2020. Il y a donc eu un gros retard à l'allumage en ce qui concerne la mise à disposition du traitement de rattrapage.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On n'est pas en train de dire que ce n'est pas efficace. Leur médicament est sûrement très efficace. Simplement, cela modifie l'appréciation qu'on a de la taille de l'effet sur la survie. De mon point de vue, c'est cela. On ne peut pas estimer vraiment l'effet mesuré sur la survie.

Une autre chose que j'ai oublié de dire, c'est qu'il n'y avait pas eu d'hypothèse non plus sur le bénéfice attendu en survie. Au début, ils ont même ajouté à 2 ans, à 3 ans, à 5 ans. J'avais trouvé aussi assez étonnant de choisir trois critères avec des [inaudible 3:09:03]. Ils ont sûrement été surpris par l'efficacité du produit, et [inaudible 3:09:11] l'utilisation sur le traitement des bras contrôle après progression, c'est sûr.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tes propos ont été un peu hachés, Sylvie. Il y a eu un petit problème de communication. Nous n'avons pas tout entendu.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas grave.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je propose que nous passions au vote. Je vous rappelle que le laboratoire voulait une ASMR II. Serge propose une ASMR III. Le Bureau est de cet avis, et hésitait un peu entre les niveaux III et IV aussi.

Un chef de projet, pour la HAS.- Le laboratoire revendiquait une ASMR II.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous pouvons y aller.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Il y avait un ISP demandé aussi. Non ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, exact. L'ISP, cela peut. Qu'en penses-tu, Thierno ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Peut-être que nous pouvons voir le tableau de l'ISP pour l'interpréter.

M. le Pr COCHAT, Président.- Serge, nous sommes dans une prévalence faible. Tu es d'accord ? L'impact supplémentaire sur la morbidité, on l'a.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Il y a 40 % des patients qui ont une dégradation de leur qualité de vie alors qu'ils n'auraient jamais rechuté. Il y a quand même pour certains une influence négative sur leur parcours de vie.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- S'il faut le « et » sur l'amélioration importante dans le parcours de santé, compte tenu de la iatrogénie, cela ne coche pas la case.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Pour l'ISP, nous avons 20 voix pour une absence d'ISP. Pour le SMR, il y a 20 voix pour un SMR important. Pour le niveau d'ASMR, il y a 13 voix pour le niveau IV et 7 voix pour le niveau III.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. C'est donc une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR IV. Nous allons faire la pause. Je vous demande de bien revenir à 13 heures 45.

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