



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 juillet 2024

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.

Examen — Extension d'indication — LONSURF 15/6,14 milligrammes et 20/8,19 milligrammes (CCRm) (tipiracil (chlorhydrate de) trifluridine) (CT-20831)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On passe LONSURF. C'est notre chef de projet qui va nous présenter le dossier. On a Hugues Blondon et Clara Locher qui ont examiné le dossier, et qui vont nous rapporter leur expertise.

Un chef de projet pour la HAS.- On voit aujourd'hui une demande d'inscription sur les deux listes, Sécurité sociale et collectivité, inscription ville et hôpital, de la spécialité LONSURF, dans le cadre de son association au béracizumab, dans le cancer colorectal métastatique. Cette indication a été obtenue le 26 juillet 2023. Pour rappel, ce produit dispose déjà d'une indication dans le cancer colorectal métastatique, mais en monothérapie. Il a été évalué en 2016 par la Commission. Il a une autre indication dans le cancer gastrique métastatique évalué en 2019.

Pour cette indication, le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR III dans le cadre de l'association au béracizumab versus le LONSURF en monothérapie et pas d'ISP.

Un bref rappel des recommandations actuelles de la prise en charge du cancer colorectal métastatique en troisième ligne. C'est en cas de progression sous chimio à base de 5-FU plus oxaliplatin et/ou irinotécan, et les thérapies ciblées qui sont associées à ce traitement, l'anti-EGFR si le gène RAS est sauvage, non muté, et l'anti-VEGF indépendant de toute mutation.

Trois options sont proposées dans le Thésaurus national de cancérologie digestive, ce sont les recommandations françaises qui ont été actualisées en mars 2024. Le premier traitement, c'est le STIVARGA, le régérafénib en monothérapie ou le LONSURF en monothérapie. Ils n'ont pas d'éléments à avancer pour privilégier l'une ou l'autre monothérapie, dans ce cadre. Comme c'est relativement récent comme recommandation, ils citent également cette association de LONSURF-béracizumab qu'on est en train d'évaluer.

Un autre rappel qui sera peut-être utile : les deux spécialités que je vous ai citées, c'est-à-dire le LONSURF monothérapie et le STIVARGA, ont été évaluées par la Commission. Voilà les performances de ces produits. Si je commence par le STIVARGA qui est en deuxième ligne dans ce tableau, le STIVARGA, régérafénib, est arrivé en 2014 avec une étude. Il a l'indication de troisième ligne du cancer colorectal métastatique chez des patients qui ont été traités antérieurement ou non éligibles au traitement disponible, notamment une chimiothérapie à base de *fluoropyrimidine*, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR. On est un peu dans une indication superposable que celle qui est évoquée pour ce dossier.

Le STIVARGA, quand il est arrivé, c'était une étude randomisée en double aveugle, une phase III, qui a comparé le STIVARGA versus le placebo. On a admis à l'époque qu'en troisième ligne, il n'y avait aucun standard et les traitements de support, le placebo, étaient acceptables.

Sur les performances de cette étude, voilà les résultats que vous voyez dans la troisième colonne. Sur la survie globale qui était le critère principal, il apportait une différence en médiane de 1,4 mois et en survie sans progression de six jours. En termes d'événements indésirables de grade supérieur égal à 3, on avait noté 54 % dans le groupe STIVARGA versus 35 % dans le groupe placebo.

La commission l'a admis pour le remboursement avec un SMR faible et a restreint le périmètre du remboursement uniquement aux patients qui ont un ECOG 0-1, c'était le profil des patients de l'étude. Elle a attribué une ASMR V dans la stratégie thérapeutique.

Pour le LONSURF, qui est arrivé un peu plus tard, deux ans après, en monothérapie, il y a une indication superposable avec une étude qui est symétrique. C'est une comparaison en double aveugle versus placebo. Les performances en termes de survie globale : une différence en médiane avec le placebo de 1,8 mois et en SSP, en survie sans progression de 9 jours seulement. Les événements indésirables de grade supérieur égal à 3 étaient notés chez près de deux tiers des patients dans cette étude.

La commission a attribué un SMR faible avec une restriction chez les patients avec ECOG 0-1 et une ASMR V dans la stratégie.

Les deux traitements qu'on a remboursés dans la troisième ligne étaient avec une comparaison versus placebo et des performances assez faibles et une toxicité qui était assez marquée. Ce qui explique un peu le SMR qui est faible et l'absence d'ASMR.

Si on revient à notre dossier LONSURF qui est dans le cadre de son association au bévacizumab, c'est l'étude SUNLIGHT qui est versée au dossier. C'est une phase III randomisée en ouvert, comparative, versus le LONSURF seul. C'est donc l'association LONSURF plus bévacizumab versus LONSURF seul. Elle a inclus l'étude 492 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique non résécable et réfractaire à un maximum de deux protocoles de traitement anti-cancéreux qui regroupent les chimiothérapies qu'on a citées, l'anticorps monoclonal anti-VEGFR et/ou pour les patients de type race sauvage, un anticorps monoclonal anti-EGFR type cétuximab.

Les caractéristiques des patients : la médiane d'âge était de 62 ans dans le groupe LONSURF-béva. Dans l'autre groupe, la médiane d'âge était de 64 ans. Le bévacizumab en traitement antérieur, dans les lignes avant cette ligne qu'on traite aujourd'hui, était administré chez 72,4 % dans le groupe bévacizumab-LONSURF versus 71,5 % dans le groupe comparateur. Deux lignes de traitement antérieur au stade métastatique étaient notées pour 93,1 % des patients du groupe association versus 91,1 % dans le groupe comparateur.

Le critère principal de cette étude était la survie globale. La médiane de survie globale notée pour l'étude était de 10,8 mois dans le groupe association LONSURF-béva versus 7,5 mois dans le groupe LONSURF seul, soit un delta sur la médiane de survie globale de 3,3 mois. Le *hazard ratio* était de 0,61 avec un intervalle de confiance qui va de 0,49 à 0,77.

Il y avait un critère de jugement secondaire hiérarchisé qui était la survie sans progression. Pour celle-ci, il y a eu une démonstration également d'une supériorité du groupe association versus la monothérapie avec un delta sur la médiane de survie sans progression de 3,2 mois. La qualité de vie était malheureusement exploratoire dans cette étude.

En termes de tolérance, on note les événements indésirables de grade supérieur égal à 3 qui étaient de 72,4 % versus 69,5 % dans le groupe comparateur. Les événements indésirables graves étaient de 24,8 % dans le groupe association versus 31,3 % dans le groupe comparateur. Les arrêts de traitement avaient été notés avec un pourcentage équivalent à 12,6 %.

Je citerai rapidement quelques limites, mais nos experts reviendront dessus. C'est ce que l'on a mis en rouge ici. Plus d'un quart des patients n'avaient pas bénéficié d'un traitement par bévacizumab dans les traitements antérieurs, alors qu'il est recommandé depuis des décennies dans cette indication. L'étude a été réalisée en ouvert, il n'y a pas eu d'analyse par un comité de relecture indépendant.

Voilà pour le résumé des résultats de l'étude. Il y avait une comparaison indirecte qui a été versée au dossier. C'est une méta-analyse en réseau sur laquelle Clara Rocher reviendra. On avait déjà une comparaison avec un bras de comparaison acceptable. Ils ont rajouté cette comparaison réseau parce que la comparaison s'est faite uniquement versus le LONSURF seul, et on n'avait pas de comparaison versus régafénib. Ils ont associé cette comparaison indirecte pour répondre à la question de la comparaison de cette association versus l'autre bras qui était possible, qui était le régafénib.

Deux experts sont sollicités pour ce dossier : Hugues Blondon pour la partie clinique et Clara Locher pour la partie méthodologie. Voilà pour le résumé de ce dossier.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Hugues, c'est à toi.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT. - Merci. Le chef de projet nous a exposé de façon extrêmement complète toutes les données, donc je ne vais pas revenir dessus. Je vais essayer de pointer parmi ces données les éléments qui vont nous permettre de statuer sur la demande du laboratoire.

Je rappelle juste simplement que dans le cancer colorectal métastatique, j'allais dire standard, celui qui n'a pas les mutations, soit le profil phénotypique d'instabilité micro-satellitaire ou qui n'est pas BRAF, le traitement standard passe par des combinaisons d'une chimiothérapie qui peut associer trois drogues, le 5-FU, l'oxaliplatine et l'irinotécan, et de biothérapie, les anti-VEGF dans tous les cas et dans la sous-population majoritaire qui n'est pas mutée pour le RAS, les anti-EGF.

En pratique clinique habituelle, on associe de façon séquentielle tous ces médicaments. On passe en dernière ligne, qu'ici on appelle la troisième ligne, une fois qu'on a épuisé toutes les combinaisons possibles de ces médicaments qui sont multiples et variés, selon à la fois le profil du patient, éventuellement la localisation de la tumeur, et également les choix

thérapeutiques. On peut faire le choix d'une monothérapie de chimiothérapie, d'une bi-chimio-thérapie, d'une tri-chimio-thérapie. Peu importent les détails, ce qui est important c'est que ce qui est appelé la troisième ligne n'intervient qu'une fois qu'on a épuisé toutes les combinaisons, je vous prie de retenir ce point très important.

Là effectivement quand on a épuisé toutes les combinaisons, il y a grossièrement deux possibilités qui ont été exposées par le chef de projet, soit l'inhibiteur des tyrosines kinases, soit le LONSURF qui est, pour faire simple, une chimiothérapie antimétabolique orale. Il y a une alternative, mais qui n'est pas utilisée en France et qui n'est pas accessible, c'est le ramucirumab, mais peu importe, elle n'est pas utilisée et je crois qu'il faut se concentrer sur ces deux médicaments.

Ce qu'il faut savoir également, c'est qu'on pense que la pression exercée par les biothérapies anti-VEGF se maintient, y compris en cas de progression sous chimiothérapie. La tendance actuelle, c'est de maintenir le VEGF, même si on a une progression sous un protocole de chimiothérapie. En deuxième ligne, on peut maintenir le VEGF avec une chimiothérapie différente si on a une progression en première ligne sous une chimiothérapie plus VEGF. Il était tentant, tout à fait logique même, de tester également en troisième ligne le maintien d'un anti-VEGF, d'une pression sur le VEGF avec les autres traitements.

Ce n'est pas opportun avec le régorafénib, puisque le régorafénib est un inhibiteur des tyrosines kinases qui a également une activité anti-VEGF. Mais c'était tout à fait cohérent de le faire avec le LONSURF, et il est tout à fait logique d'avoir ce protocole de LONSURF plus bévacizumab, qu'on devrait plutôt appeler : maintien du bévacizumab ou maintien de la pression anti-VEGF, versus le LONSURF seul. La-dessus, cette étude est parfaitement cohérente.

En première analyse, elle donne un résultat positif en survie globale, puisqu'il y a un bénéfice en survie globale de l'association par rapport au LONSURF seul d'environ trois mois, en sachant que le LONSURF seul apportait déjà un bénéfice de près de deux mois par rapport au *best supportive care*. On pourrait dire en première approximation très grossière qu'il y a un bénéfice en survie cliniquement pertinent apporté par cette association par rapport au *best supportive care*.

Toutefois, il y a deux *caveats* dans cette étude. Le premier est que les patients qui ont été inclus n'étaient pas tous dans une troisième ligne, et comme l'a expliqué le chef de projet, seuls 72 % avaient reçu du bévacizumab. Or clairement, un patient qui n'a pas eu du bévacizumab n'est pas en troisième ligne, ce qui veut dire que les patients du groupe LONSURF seul ont été clairement sous-traités dans cette étude par rapport à ce qu'ils auraient dû avoir comme traitement. Il y a donc clairement un biais d'évaluation en faveur du traitement expérimental par rapport au bras contrôle.

C'est le premier point. Et ce point est particulièrement marqué par le fait que les patients qui ont été inclus dans des centres français, à la demande de l'ANSM, ont dû avoir obligatoirement, et il y a eu un amendement spécifique pour les centres français, un

traitement anti-VEGF pour ne pas avoir de perte de chance à l'inclusion dans cette étude. Là, il y a vraiment un point important pour l'évaluation du bénéfice réel.

Le deuxième point important, bien sûr, c'est qu'il n'y a pas de comparaison aux comparateurs. On a vu que le comparateur, c'est le régorafenib, qui lui aussi a un effet anti-VEGF intrinsèque. Il n'y a pas eu de comparaison avec le LONSURF seul, il n'y a pas eu de comparaison de l'association. Comme l'a dit le chef de projet, les toutes dernières recommandations du TNM réaffirment qu'il n'est pas possible de positionner, du moins en termes d'efficacité, l'un de ces traitements vis-à-vis de l'autre, tout en sachant que dans la pratique clinique, le choix des cliniciens ne se fait pas au hasard, mais il se fait essentiellement au regard du profil de tolérance de ces deux traitements qui n'est pas du tout équivalent.

Dernier point sur la tolérance justement, on pourrait s'étonner du fait que finalement la tolérance de l'association soit à peu près équivalente à celle de la monothérapie alors que les anti-VEGF ont un certain nombre d'effets secondaires bien connus. Mais pour près de trois quarts des patients, ils avaient été sélectionnés sur leur tolérance au béravacizumab, puisqu'ils avaient eu du béravacizumab dans les lignes antérieures. Ceci explique sans doute cela.

En conclusion, les résultats sont intéressants, mais à prendre avec précaution du fait du biais de sélection des patients que j'ai indiqués. Par ailleurs, sur l'intitulé du périmètre, il ne faut pas indiquer « et/ou VEGF », mais « et VEGF ». Les patients doivent avoir eu toutes les possibilités thérapeutiques usuelles avant le recrutement, pas l'une ou l'autre.

Sur les données de survie globale, même si l'y a les limites que j'ai exposées, je serai assez favorable de remonter le SMR à important. En revanche, je ne vois pas qu'un médicament puisse avoir de bénéfices par rapport à lui-même dans la même indication et au même stade de la stratégie thérapeutique. Je ne vois pas qu'on puisse mettre autre chose qu'une ASMR V, d'autant qu'il n'y a toujours pas de comparaison ou de comparateur pertinent.

Enfin, il y a plutôt un alourdissement de la charge en soins, puisque le béravacizumab se fait en hôpital de jour. Pourquoi, il n'y a donc pas d'intérêt de santé publique, mais de toute façon, ce n'était pas demandé par le laboratoire.

Merci.

M. le Dr CLANET, Vice-Président. - Très bien. Clara.

Le Dr LOCHER, membre de la CT. - Je vais aller assez vite, parce que vous allez voir que je n'ai pas retenu les résultats issus de cette comparaison indirecte, à prendre en compte dans l'évaluation du dossier. Je rappelle juste les différentes étapes qui conduisent à réaliser une méta-analyse en réseau. La première, c'est de définir une question de recherche. Je l'ai rappelée ici.

La première remarque que j'ai, c'est que je n'ai pas retrouvé cette question de recherche sur PROSPERO, qui est le registre qui sert à enregistrer toutes les méta-analyses qu'on souhaite réaliser. C'est pourtant une étape particulièrement importante, puisqu'elle nous permet de nous assurer que le protocole a été correctement suivi et que cette méta-analyse en réseau Commission de Transparence

Examen — Extension d'indication — LONSURF 15/6,14 milligrammes et 20/8,19 milligrammes (CCRM) (tipiracil (chlorhydrate de trifluridine) (CT-20831)

s'inscrit dans une démarche hypothétique ou déductive. Je ne l'ai pas retrouvée, je ne sais pas si elle a été enregistrée ou pas, et par conséquent, je n'ai pas d'éléments pour m'assurer qu'il y a bien un respect du protocole.

Le deuxième point sur la question de recherche est le fait que les études étaient limitées après 2010. Seules les études publiées après 2010 étaient prises en compte, mais ça, finalement c'est assez cohérent avec ce qui a été dit, à savoir que les trois derniers sont finalement arrivés tardivement. Le premier essai du régorafénib, je ne sais plus si c'est 2012 ou 2014, donc ça reste cohérent de limiter la recharge des essais d'intérêt à cette période, c'est-à-dire 2010 et jusqu'à maintenant.

La deuxième étape d'une méta-analyse en réseau, c'est le fait d'identifier et de sélectionner les études, et notamment toutes les études, puisqu'une revue systématique se doit d'être exhaustive et d'identifier toutes les études, à la fois publiées, mais également les études non publiées. J'insiste sur le fait que c'est une des étapes clés d'une revue systématique et d'une méta-analyse, puisque si on n'est pas exhaustif, potentiellement ça va biaiser la recherche de l'effet traitement que l'on cherche à mettre en évidence. Toutefois, quand on expertise une méta-analyse en réseau, c'est une étape qui est quasiment impossible à vérifier, parce que pour s'assurer que tous les essais aient bien été identifiés, il faudrait quasiment refaire la revue systématique et c'est quelque chose qui est extrêmement chronophage.

La seule chose que je peux vérifier, c'est de retrouver l'ensemble des éléments habituels. A savoir qu'on a cherché sur plusieurs bases de données, en l'occurrence Embase, CENTRAL, MEDLINE, et qu'il y a eu également recherche, y compris des études non publiées. Cela a été également fait en allant regarder les résumés de congrès parmi les principaux congrès d'oncologie. Mais c'est vrai que cette étape a été réalisée uniquement sur la période 2020/2021 et l'autre façon d'essayer d'identifier ce qu'on appelle la littérature grise ou les données non publiées, c'est d'aller regarder dans les registres d'essais cliniques de manière à voir si on a bien exhaustivité des résultats parmi tous les essais qui ont été déclarés.

La seule chose que je peux dire, c'est qu'a priori, même s'il fait assez difficile de s'assurer de l'exhaustivité de la recherche, on retrouve tous les éléments clés qui sont habituellement à décrire pour cette partie de revue systématique. A l'issue de cette identification, puis sélection des études ont été identifiés 26 essais cliniques contrôlés et randomisés qui étaient susceptibles d'être considérés comme éligibles pour la méta-analyse en réseau.

La troisième étape d'une méta-analyse, c'est la constitution du réseau. Là, on commence à voir qu'on va être limité sur l'interprétation des résultats. Déjà, il y a huit essais qui ont été exclus, notamment parce qu'un seul des bras de traitement était considéré comme pris en compte, étant donné que les autres bras de traitement n'étaient pas sélectionnés dans les interventions susceptibles d'être intéressantes.

Ensuite, trois études ne peuvent également pas être prises en compte dans cette méta-analyse en réseau parce qu'elles ne sont à aucun moment connectées aux autres essais cliniques. Les autres limites que l'on voit, c'est qu'on a une seule boucle fermée. On a finalement un réseau qui est très parcellaire, dans lequel il y a majoritairement un, voire

parfois deux essais cliniques, mais surtout, on ne va pas pouvoir vérifier l'hypothèse de consistance des résultats parce qu'on ne va pas pouvoir comparer les résultats obtenus entre les comparaisons indirectes et les comparaisons directes.

L'autre point que je voulais soulever, c'est que le traitement d'intérêt est situé ici et n'est pas relié au traitement majoritaire qui était le traitement placebo ou le *best standard of care*, est relié indirectement à ce traitement qui est le plus utilisé.

Le petit point négatif, c'est que normalement la taille des nœuds est censée nous aider également à interpréter le nombre de patients inclus, puisque la taille du nœud est proportionnelle au nombre de patients en plus. Et là, c'est une information qui ne nous a pas été mise en évidence.

Finalement, on a un réseau pour lequel il va être difficile d'interpréter l'absence de discordance, notamment entre les résultats obtenus sur les comparaisons directes et sur les comparaisons indirectes.

La quatrième étape d'une méta-analyse, c'est l'évaluation des risques de biais. Là, vous avez la quinzaine d'études qui a été retenue. Majoritairement, il y a peu d'études susceptibles d'avoir des biais importants, cela a été évalué avec l'échelle RoB-2, qui est l'échelle la plus utilisée pour l'évaluation des biais dans les essais cliniques, contrôlés et randomisés. Ce que je peux voir, et ce qui m'alerte, c'est que pour l'évaluation du critère de jugement, je peux considérer comme non un risque de biais alors que la moitié des études étaient des études en ouvert. Finalement, c'est quelque chose qui n'est pas pris en compte dans l'évaluation du risque de biais, ce qui me pose problème.

Ensuite, la cinquième étape, c'est la synthèse qualitative des essais inclus. Là, on en revient à notre deuxième principal problème, le deuxième problème important pour prendre en compte les résultats, c'est le fait que, finalement, l'ensemble des études inclus dans cette méta-analyse en réseau sont inclus des patients à différentes lignes thérapeutiques. Vous voyez ici l'essai SUNLIGHT qui a été décrit juste avant, où l'immense majorité des patients sont des patients qui ont déjà eu deux lignes de traitement et qui sont en troisième ligne de traitement. Vous voyez que, finalement, pour l'ensemble des autres essais cliniques qu'on avait, soit des patients qui étaient au-delà de la première ligne de traitement, soit au-delà de la deuxième et avec, y compris des patients en troisième ligne. Il y a une très forte hétérogénéité sur le nombre de lignes antérieures dans ces différences d'essais.

Cela a été vu par ceux qui l'ont fait, évidemment, c'est une méta-analyse. Ils ont proposé, finalement, une deuxième méta-analyse en se focalisant uniquement sur les essais qui incluaient des patients au-delà de la deuxième ligne de traitement, qui étaient donc au moins en troisième ligne de traitement. Là, vous voyez que le réseau est encore plus faible que le réseau que je vous ai présenté juste avant.

On a clairement deux problèmes importants dans cette méta-analyse. La première, c'est le fait de ne pas pouvoir vérifier la consistance entre les résultats obtenus en comparaison directe et indirecte. La deuxième, c'est l'hétérogénéité à la fois des lignes de traitement, mais

aussi d'autres critères à l'inclusion qui n'ont pas du tout été discutés dans cette méta-analyse. Au final, on n'a pas de possibilité de vérifier l'hypothèse de transitivité, à savoir : tous les patients inclus dans chacun de ces essais étaient-ils susceptibles d'être inclus dans l'ensemble des essais ? Les deux hypothèses fortes qui doivent être vérifiées avant d'interpréter les résultats ne sont soit pas vérifiées, soit pas vérifiables. Par conséquent, je considère qu'il n'est pas possible de prendre en compte les résultats issus de cette méta-analyse en réseau.

Le dernier point sur lequel je voudrais insister, c'est cette fois sur le choix du laboratoire d'avoir réalisé une étude en ouvert. Dans le cas de l'essai SUNLIGHT, les deux bras de traitement, c'était bérvacizumab plus LONSURF versus LONSURF seul. La seule différence entre les deux bras de traitement, c'était l'administration une semaine sur deux d'AVASTIN. Par conséquent, il était facilement réalisable de faire une étude en double aveugle. Je ne comprends vraiment pas le choix d'avoir réalisé cette étude en ouvert, parce que si quand on administre un traitement une semaine sur deux, on ne fait pas l'effort d'être en aveugle, c'est qu'on ne le fera vraiment jamais.

Cela me pose un vrai problème dans ma mesure où même si le critère de jugement principal est un critère dit objectif puisque c'est la mortalité, il n'y a a priori pas de biais de mesures possibles sur un critère objectif comme la mortalité, le fait d'être en ouvert va potentiellement induire des biais de suivi. Par exemple si on considère que la progression est évaluée différemment quand on sait quel traitement est pris en compte, les traitements peuvent être arrêtés plus précocement, on va proposer un autre traitement où il va y avoir des traitements concomitants, etc., qui sont susceptibles d'avoir aussi un impact sur le critère de jugement principal. Malheureusement, cela aurait pu être gommé en privilégiant une étude en double aveugle. Je ne comprends vraiment pas le choix du laboratoire sur ce point.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci, très clair. Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Ce qui me gêne c'est cette comparaison. Vous comparez un nouveau traitement à un nouveau traitement plus autre chose. Je ne vois pas en quoi ça apporte de l'information sur ce nouveau traitement. Tu compares A à A + B, là, tu es en train de montrer le bénéfice de l'AVASTIN, il me semble, dans cette situation, et pas du tout le bénéfice du LONSURF. Je ne vois pas trop pourquoi tu vas le pondérer de façon bénéfique dans ta cotation de l'ASMR.

Quant à faire des additions de médiane, alors là, je dois avouer, c'est bientôt les Jeux Olympiques et de temps en temps, je me dis, on ne peut pas additionner des médianes, ce n'est pas un opérateur linéaire, c'est pour ça qu'on aime les moyennes. Les médianes, ça ne se manipule pas d'un groupe à l'autre. Vous avez deux médianes, vous ne pouvez rien en faire. Je voulais tout de même revenir là-dessus, parce que vous l'utilisez souvent, notamment même en termes de mesure de bénéfice en faisant des différences de médianes. Il faut que vous reteniez que ça n'a aucun sens statistique, c'est ininterprétable sur la population.

Là, ce qui me gênaît beaucoup, c'était la comparaison de A à A plus B. Pour moi, cette comparaison n'apporte d'informations que sur l'effet de B dans une population où tout le

monde reçoit A. Il me semble qu'aujourd'hui, on n'est pas en train de regarder le bénéfice de l'AVASTIN, ça m'a choquée que ça ne vous choque pas.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT. - C'est pourtant ce que j'ai dit, si tu avais écouté. J'ai dit que là, on est en train de demander une ASMR d'un médicament par rapport à lui-même, dans la même ligne thérapeutique et dans la même indication, ce qui me paraît absurde. C'est ce que j'avais exprimé.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Oui, mais après, tu as tout de même dit que ~~on~~ on avait un bénéfice de deux, trois mois ou d'un mois et trois mois, on pouvait extrapoler.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT. - Ça, c'est sur l'évaluation de l'ASMR. Après, sur l'évaluation du bénéfice clinique de cette ligne thérapeutique qui va devenir forcément une référence pour le patient, on peut estimer, et je n'aime pas le terme de troisième ligne parce que les patients ont eu beaucoup de lignes quand on en arrive là, mais en Xième ligne, en Nième ligne, en dernière ligne, il y a une transitivité tout de même qui a été démontrée, avec les limites que j'ai exposées. Mais cette transitivité montre que cette association qui va devenir le standard est supérieure à une monothérapie qui elle-même est supérieure au *best supportive care*. L'estimation de quantité d'effets est effectivement extrêmement difficile à faire et probablement faible, mais cela existe dans une maladie grave. Apporter quelques mois de survie supplémentaires dans une maladie aussi grave, sans augmenter de façon considérable les effets des événements indésirables me paraît pouvoir bénéficier d'un SMR plus que faible, mais c'est toute la discussion.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - J'ai trois points à discuter, dont le dernier que vous soulevez à la fin.

Pour le premier, je reviens sur le fait que dans l'inclusion de ces patients, ils devaient avoir reçu du bévacizumab ou éventuellement, s'ils étaient races sauvages, avoir reçu un anti-EGFR. Or, dans cette étude, il y a tout de même 70 % qui ont reçu un anti-VEGF et il y en a 30 % qui ne sont pas mutés races. Par conséquent, avez-vous vérifié que ceux-là n'ont pas reçu l'anti-EGFR ? C'est le premier point.

Le deuxième point, il est incontestable qu'ils avaient prévu, dans l'étude, de faire des analyses en sous-groupe. C'était prévu au protocole. Dans les résultats qu'ils présentent, l'*odds ratio* reste favorable qu'il s'agisse des patients qui ont reçu le bévacizumab ou qui n'ont pas reçu le bévacizumab. Dans les deux cas, incontestablement, on ne peut pas considérer que les résultats sont essentiellement portés parce que les patients ont reçu préalablement le bévacizumab.

La troisième chose qu'on discutait tout à l'heure, et qu'on a discutée l'autre jour dans le bureau, c'est de savoir ce qu'on évalue. On évalue le LONSURF ou on évalue l'association ? Il nous semblait tout de même, et peut-être qu'on pourra apporter quelques éléments supplémentaires là-dessus, que l'association des deux est supérieure au médicament incontestablement. Il y a, semble-t-il, un bénéfice réel à associer les deux médicaments. Il nous semblait donc que c'était l'association que l'on évaluait et pas uniquement le LONSURF, même

si c'est le LONSURF qui présente la demande. On comprend très bien que c'est parce que le bévacizumab est générique. Mais il nous semblait qu'il fallait évaluer l'association.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT. - Je vais peut-être reprendre sur le premier point qui est très important sur la prise en charge des cancers du côlon métastatique. Effectivement, ce n'est pas un anti-EGFR ou un VEGF. Quand les patients sont éligibles aux anti-EGFR, c'est-à-dire qui sont race sauvage, et là, de mémoire, 93 % des patients éligibles ont effectivement reçu un anti-EGFR. Mais le fait d'avoir un anti-EGFR ne veut pas dire qu'il ne faut pas donner un anti-VEGF à une ligne subséquente, voire à une ligne antérieure. C'est vraiment un choix du clinicien.

Ce qui est important de comprendre, c'est que dans cette « deuxième ligne », les patients doivent avoir reçu un anti-VEGF. Un patient qui n'a pas reçu un anti-VEGF est un patient qui a été sous-traité qu'on ne peut pas considérer comme étant en Nième ligne. Je vois que Clément opine, mais c'est très clair. Là, tous les patients n'ont pas reçu un anti-VEGF, ce qui veut dire qu'ils ne sont pas réellement dans la ligne proposée pour soit le régorafénib, soit le LONSURF.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - OK, je faisais référence au « et/ou » qu'avait présenté le chef de projet dans son tableau.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT. - Effectivement, le laboratoire, dans ses critères d'inclusion, a mis « et/ou » et a limité à deux lignes antérieures, ce qui est tout à fait discutable puisque cela sélectionne des patients qui n'ont pas forcément, comme je le disais, épuisé toutes les possibilités thérapeutiques avant la troisième ou Nième ligne.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président - D'accord. Alerte ?

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT. - Hugues, c'était probablement pas dans l'intérêt du laboratoire, mais n'aurait-il pas fallu intégrer un troisième bras en laissant le bévacizumab tout seul ? Comme ça, cela répondait un peu à la question de Sylvie.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Tout à fait, non ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT. - C'est une très bonne question. Il y a des essais d'entretien plutôt en deuxième ligne avec l'AVASTIN seul, effectivement, après arrêt de la chimiothérapie qui montre un bénéfice. Je ne m'étais pas posé la question, mais c'est tout à fait pertinent. Puis un quatrième bras, le régorafénib. Cela souligne nos incertitudes au-delà des lignes bien balisées.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Le chef de projet, puis on va s'arrêter parce qu'on a déjà 20 minutes de retard.

Un chef de projet pour la HAS. - Dans la continuité, le bévacizumab aurait été intéressant pour des patients qui sont stabilisés, mais pas en progression. Parce que là, les patients sont en échec aux lignes antérieures.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT. - C'est juste.

Un chef de projet pour la HAS. - Je voudrais juste revenir sur ce que l'on évalue. C'est une question importante. Pour nous, le SMR, dans la législation, c'est indication par indication. Comme l'indication est tombée dans le RCP du LONSURF et pas du tout dans celui du bevacizumab, qui est initialement un produit de Roche, l'AVASTIN, qui est générique, n'est pas répertorié jusqu'à présent. Cette indication n'est pas répertoriée dans les RCP de bevacizumab. Il n'y a que le laboratoire Servier qui exploite le LONSURF qui a fait la demande. On est obligé de se prononcer pour l'indication. Et l'indication, c'est une association: là où vous allez donner le SMR et l'ASMR, c'est l'association et non pas le LONSURF.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT. - Je rappelle qu'elle n'a pas été comparée au comparateur qui est le régorafénib.

Un chef de projet pour la HAS. - Oui.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Dans le contexte, nous pensions dans le bureau, dans le jugement de l'association, que le SMR était important et l'ASMR IV ou V suivant ce que vous pensez de la discussion. Pas d'ISP, bien sûr. On vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS. - Vous étiez 17 votants, il y a 17 voix contre un ISP. Concernant le SMR, nous avons 10 voix pour modéré, 7 voix pour important. Concernant l'ASMR, il y a 16 voix pour le niveau V et une voix pour le niveau IV.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - C'est donc pas du ISP, modéré, V.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT. - J'ai un autre point à soulever que j'avais déjà soulevé, c'est le périmètre, tout de même. Parce que cela me choque beaucoup que le périmètre ce soit « ou en échec d'anti-EGFR et/ou d'anti-VEGF ». Puisque, comme je l'ai souligné, tous les patients, avant d'arriver au LONSURF, devraient avoir reçu un anti-VEGF.

Un chef de projet pour la HAS. - Cet écrit te conviendrait-il, Hugues ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT. - Oui, tout à fait. C'est plus clair. Ce n'est pas le « et/ou ». Faut-il voter un miroir, dans ce cas ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Oui, c'est ça. Faut-il voter un miroir ?

M. BEAUFILS, pour la HAS. - Oui. Ce que nous proposons pour ne pas rappeler tout le monde, sauf si quelqu'un s'abstient ou ne veut pas voter le miroir et qu'il nous le dise, on met « SMRI miroir » pour tous ceux qui ont voté. On considère que tout le monde est OK pour le SMRI miroir, sauf abstention ou si quelqu'un veut se prononcer contre. Ça évite de rappeler tout le monde.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - OK.

Un chef de projet pour la HAS. - Adoption sur table, si vous n'êtes pas contre ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Hugues, ça te va ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, ça me va. Je relirai l'avis avec le chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci.

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