



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 octobre 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.

1. ALECENSA — Examen — Post-AMM—Première demande / ALECENSA — Examen — Extension d'indication

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer à ALECENSA qui va nous être présenté par notre chef de projet avec comme experts internes Serge et Sylvie. Pour l'accès précoce, nous aurons la contribution de l'association ALK France Cancer Poumon.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Il s'agit d'une demande d'accès précoce post-AMM et d'une demande d'extension d'ALECENSA, l'alectinib. Cette demande d'accès précoce et d'extension d'indication est dans l'indication en monothérapie dans le traitement adjuvant après résection complète de la tumeur des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules ALK+ à haut risque de récurrence.

Hormis la demande d'accès précoce post-AMM, il y a une demande dans le droit commun avec un SMR important, une ASMR IV par rapport à la chimiothérapie, sans ISP. Le laboratoire revendique un traitement de première intention dans cette indication.

Le laboratoire a fourni les résultats de l'étude ALINA, une étude de supériorité randomisée en ouvert qui a comparé l'alectinib à une chimiothérapie adjuvante à base de platine avec deux 2 ans de traitement d'alectinib et 4 cycles de traitements à base de platine. Les patients avaient un cancer bronchique de stade IB à IIIA, ALK positifs, et ont eu une résection complète.

Il y a une stratification asiatique et non asiatique avec un peu plus de la moitié des patients qui étaient asiatiques. Il y a également une stratification sur le stade IB, II ou IIIA.

Concernant les résultats sur le critère de jugement principal qui était la DFS, la survie sans maladie, il y a deux co-critères de jugements principaux selon le stade. En stade II à IIIA, vous avez une différence de pourcentage de patients avec un événement qui est de 12,1 % dans le groupe alectinib et 39,1 % dans le groupe chimiothérapie. Dans la population ITT, c'est-à-dire de stade IB à IIIA, on a des résultats aussi significatifs avec des pourcentages de 11,5 % dans le groupe alectinib et 39,4 % dans le groupe chimiothérapie.

Vous voyez dans ces tableaux qu'il s'agit essentiellement de récurrences.

En termes de hazard ratio, c'est-à-dire de réduction du risque de récurrence, dans les deux populations, de stade II à IIIA ou IB à IIIA, la réduction du risque de récurrence est de 76 %, avec dans les deux populations une médiane de survie qui n'a pas été atteinte dans le groupe alectinib et qui est d'un peu plus de 40 mois dans le groupe chimiothérapie.

Le critère de jugement principal était évalué par l'investigateur. Ensuite, il y a eu une revue par un comité indépendant chez plus de 94 % des patients qui a confirmé cette supériorité de l'alectinib avec des résultats toutefois un peu plus faibles.

En termes de tolérance, ce produit est déjà sur le marché et ce que nous avons observé dans cette étude ALINA est comparable à ce qui est déjà connu pour l'alectinib, c'est-à-dire des

effets indésirables liés au traitement pour l'alectinib qui sont essentiellement de la constipation et l'augmentation de valeurs biologiques, ASAT, ALAT, CPK et bilirubine, et des effets graves de l'ordre de quelques pour cent. Il est à noter que le nombre de patients qui ont eu un effet indésirable qui ont conduit à l'arrêt du traitement était environ deux fois plus faible dans le groupe alectinib que dans le groupe chimiothérapie.

Je vais laisser la parole à Serge Kouzan et à Sylvie Chevret. Avant, nous allons entendre l'association.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- ALK France Cancer Poumon est une association agréée au niveau national qui revendique 300 adhérents et participants à son groupe.

Elle commence par rappeler que l'impact de la maladie est évidemment très important, dès l'annonce. Au-delà du plan physique et de la fatigue et de la douleur, même ceux qui bénéficient d'une résection sont dépistés à un stade non métastasé vivent dans l'incertitude quant à l'évolution de la maladie avec un impact psychologique très important, avec des répercussions sur le plan professionnel et familial et sur le couple. Il y a. Il y a un impact aussi chez les aidants qui peut être très important, puisqu'ils sont souvent impuissant face à la maladie.

Sur le traitement, ils font référence à ALINA. Ils soulignent que la facilité de la prise sous forme de comprimé est intéressante pour les patients. C'est 4 le matin et 4 le soir pour une posologie de 1 200 milligrammes pour 24 heures sans qu'il soit nécessaire d'être hospitalisé. Ils écrivent qu'il y a une bonne tolérance avec une qualité de vie bien supérieure à celle que l'on a avec la chimiothérapie.

La population est plus jeune que la moyenne des patients porteurs généralement d'un cancer du poumon. Cette thérapie ciblée permet d'avoir une vie sociale davantage préservée, et même pour certains le retour à l'emploi.

Les mois de survie sont précieux pour l'association et permettent de gagner du temps dans l'espoir que de nouveaux traitements encore plus performants voient le jour et permettent de transformer cette maladie encore mortelle aujourd'hui en maladie chronique, voire de la guérir.

Ils attendent donc de l'alectinib que ce soit un traitement de choix dans cette indication à la fois pour son efficacité et pour sa tolérance et parce qu'il permettrait l'amélioration de la qualité de vie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voudrais d'abord situer un peu la problématique. Ici, contrairement au dossier de tout à l'heure qui concernait des gens avec une masse tumorale très conséquente, chez qui les récurrences allaient survenir assez rapidement, ici on est dans le contraire dans la minorité de cas de patients qui ont été opérés. La problématique des gens opérés, et ce n'est pas spécifique aux cancers mutés ALK mais pour les cancers du poumon, est qu'il y a une persistance microscopique de cellules tumorales pour le moment indétectables et il va y avoir une récurrence dans grosso modo un peu plus de la moitié des cas,

le pourcentage de récurrence augmentant en fonction du stade anatomique du cancer réséqué, entre IA/IB et IIIA.

Il y a une quinzaine ou vingtaine d'années, l'administration de quatre cycles de chimiothérapie à base de platine a été prouvée conférer un petit bénéfice, mais néanmoins pertinent, de 4 % à 5 % en pourcentage absolu d'amélioration de survie à 5 ans. Nous sommes dans ce cadre de raisonnement.

Depuis la chimiothérapie, de nouveaux traitements sont arrivés, bien sûr. Après que les nouveaux traitements ont été appliqués dans les cadres métastatiques, il y a eu une cascade d'applications plus précoces, dont dans les cancers ayant été totalement réséqués.

Pour les cancers qui n'ont pas d'addiction oncogénique, c'est l'immunothérapie. Actuellement, ce qui est bien validé et bien valorisé, c'est une immunothérapie préopératoire. En ce qui concerne l'adjuvant, il y a encore de grosses discussions.

En ce qui concerne les cancers avec addiction oncogénique, dont nous allons parler maintenant, il y a deux cas de figure. Il y a l'addiction EGFR avec l'osimertinib que nous avons vu tout à l'heure, mais dans un cadre complètement différent et dans ce cadre de traitement complémentaire postopératoire, nous l'avons déjà vu et validé. Il a eu un SMR important et une ASMR III l'année dernière. Là, nous allons discuter dans le même cadre conceptuel, des patients ayant une addiction ALK avec un traitement par l'alectinib.

Les cancers ALK sont une petite minorité de patients. Ils sont, comme pour les EGFR, plutôt plus jeunes, plutôt non-fumeurs. Les métastases cérébrales sont fréquentes. L'alectinib a été valorisé depuis 2018. Il fait partie des médicaments recommandés en première ligne métastatique. Là, on parle de l'indication postopératoire qui vient d'avoir l'AMM en juin de cette année.

L'étude ALINA est une étude classique dans le genre. Elle n'est qu'ouverte. Elle n'est pas en double aveugle. C'était des patients mutés ALK qui avaient une exérèse chirurgicale complète avec des marges saines qui avaient une tumeur de plus de 4 centimètres. Ce sont vraiment les critères tout à fait standard dans ce type de paradigme. Il ne fallait pas avoir de traitement radiothérapique préopératoire ou postopératoire.

La randomisation se faisait entre alectinib seul et chimiothérapie adjuvante classique, quatre cycles. Personnellement, je regrette qu'on n'ait pas envisagé de donner la chimiothérapie dans les deux cas pour voir si l'alectinib allait conférer un bénéfice supplémentaire, mais c'est comme ça, c'est chimiothérapie versus alectinib. La chimiothérapie, c'est quatre cycles, et après c'est terminé. L'alectinib, c'est quand même 8 comprimés par jour, donc je me pose la question de la compliance au long cours, pendant 2 ans ou jusqu'à la progression, sachant que le traitement de la progression était laissé à la guise de l'investigateur. La surveillance se faisait par scanner et IRM cérébral toutes les 12 semaines.

Le critère de jugement principal est également tout à fait classique. C'est un équivalent de PFS, l'absence de récurrence. Il y avait deux critères principaux. Dans les stades II et III, ils avaient exclu le IB parce que c'est celui qui récidive le moins. Ils voulaient donc se mettre dans

un cas de figure où il y a le plus de chances de trouver une différence, et en deuxième strate, ils incluaient également les stades plus précoces en sachant que la survie globale, en critère secondaire hiérarchisé, est en deux strates, à savoir les stades les plus « volumineux », puis tous les patients inclus.

Il y a eu un amendement du protocole. C'est déjà une étude en ouvert. Initialement, l'évaluation se faisait par l'investigateur puis qu'il y a eu un amendement où il y a eu une revue de 94 % des données par un comité indépendant.

La démographie est tout à fait typique des gens qui ont un cancer avec addiction ALK. Ils sont jeunes, asiatiques pour la moitié des cas. Le sexe-ratio est de 1 : 1. Ils sont non tabagiques. La plupart avaient un stade II ou IIIA, le stade IB n'étant que de 10 %, donc n'influençant pas beaucoup à la baisse le différentiel thérapeutique.

Voilà ce qu'on a comme résultats. C'est une analyse intermédiaire qui pour la DFS est devenue une analyse finale. On voit un impact très net sur les récurrences, 12 % versus 39 %. Ce qui est montré, c'est l'évaluation de l'investigateur en ouvert. 94 % des données ont été revues par un comité, et cela retrouve grosso modo à peu près les mêmes pourcentages, en sachant que l'impact se fait aussi bien sur les récurrences locales que sur les métastases.

Concernant le traitement des récurrences, il faut savoir qu'un TKI dans le poumon, est un traitement qui n'a pas de visée éradicatrice. Cela a un peu le même effet qu'un antibiotique au long cours sur un clone bactérien, cela induit des résistances, donc dans le bras alectinib, c'est sûr que s'il y a une récurrence, on ne va pas poursuivre par l'alectinib. On va switcher sur un autre TKI ou sur la chimiothérapie ou la radiothérapie. Vous voyez que dans le bras alectinib, c'est plutôt chimioradiothérapie alors que dans le bras chimiothérapie, c'est fort logiquement d'abord un anti-ALK qui a été administré.

Concernant la survie globale, je ne sais pas comment Sylvie va en parler et je ne crois pas qu'ils aient donné un pourcentage de maturité, mais il y a 2 décès d'un côté versus 5 de l'autre et il est donc clair qu'on est dans le paradigme du cancer du poumon réséqué en totalité, donc ce n'est pas une analyse intermédiaire 1 an après qui va nous donner des données de survie. On attend les données de survie pour dans quelques années. L'analyse de sous-groupe ne montre pas de différence d'effet thérapeutique selon les sous-groupes qui ont été envisagés.

Concernant la qualité de vie, d'une part c'est une étude ouverte. D'autre part, l'industriel a juste fait une analyse ponctuelle à la fin des quatre cycles de chimiothérapie, donc cela mettait d'emblée le bras chimiothérapie à son désavantage. Il n'y a pas eu d'étude au long cours. Même en dépit de cela, il n'y a pas de résultat net. Les petits résultats qu'ils nous ont transmis ne sont pas interprétables. En gros, on peut faire une croix sur la qualité de vie.

La tolérance de l'alectinib est, grosso modo, attendue. Il n'y a pas de déséquilibre substantiel entre les deux bras puisque dans un bras, on a un TKI, dans l'autre, quatre cycles de chimiothérapie. Il y a un peu plus d'augmentations de CPK, mais la toxicité musculaire est une polarité connue de l'alectinib. Il y a plus d'arrêts de traitement dans le bras alectinib, mais ce sont des arrêts qui s'étalent sur 2 ans, versus la chimiothérapie dont les quatre cycles sont en général menés jusqu'à leur terme.

Les événements graves liés au traitement montrent un déséquilibre en défaveur de la chimiothérapie, mais je pense qu'au total, et le plus important est le dernier point, il n'y a pas d'excès de mortalité. On a déjà vu des dossiers post-chirurgicaux où il y avait un excès de mortalité dans le bras investigué.

La polarité de la iatrogénie est identique à ce que l'on connaît de l'alectinib, il n'y a rien de particulier.

Au total, c'est un essai ouvert. L'évaluation a été faite par l'investigateur, mais il y a eu quand même un genre de contrôle de qualité. Même s'il n'est pas sur 100 % des données, il a eu lieu. De toute façon, l'effet est net et la tolérance est acceptable. Je regrette qu'il n'y ait pas eu l'alectinib en sus de la chimiothérapie.

Après, le traitement adjuvant postopératoire soulève des questions, mais qui ne sont pas spécifiques à l'alectinib. Elles sont spécifiques d'une part au traitement adjuvant postopératoire puisqu'il y a une fraction des patients de 45 % — cela dépend bien sûr du stade anatomique — qui sont potentiellement guéris, donc il y a une fraction des patients qui sont exposés à une iatrogénie superfétatoire. La deuxième question est de savoir si cela aura un effet sur la survie en sachant qu'en fine, ce sera l'évaluation d'un traitement précoce anti-ALK versus un traitement plus tardif. Nous aurons la réponse dans 3-4 ans.

Il y a d'autres questions spécifiques aux TKI. Les inhibiteurs de tyrosine kinase, dans le poumon, n'ont pas d'ambition de guérison. Il y a une reprise tumorale à l'arrêt du médicament. Que va-t-il se passer quand les deux ans de TKI vont être épuisés ? Nous aurons la réponse à la fin de l'année prochaine.

Il y a une autre question générique aux TKI, mais qui n'est pas spécifique à ce contexte postopératoire, qui est un problème qu'on rencontre tout le temps et pour lequel nous n'avons pas de solution actuelle. C'est un peu la problématique des antibiotiques et de la résistance. La pression de sélection sur les clones tumoraux pulmonaires qui sont très hétérogènes favorise l'émergence de clones résistants.

Quel traitement va-t-on donner lors des récurrences ? Est-ce qu'à donner le TKI initialement on ne va pas se retrouver dans une impasse ? La question est ouverte et aucune réponse ne peut être donnée à ce jour, mais c'est une question qui est absolument générique, que nous nous étions posée pour l'osimertinib anti-EGFR dans le même cadre de référence que celui que nous avions vu l'année dernière et encore une fois, nous aurons les réponses dans quelques années.

En ce qui concerne la proposition de valorisation, je rejoins la revendication de l'industriel d'un SMR important et d'une ASMR IV. Quand ils amèneront des données de survie, ils demanderont l'ASMR III.

En ce qui concerne l'accès précoce, je réponds « oui » au premier item, « oui » au deuxième en notant qu'il est dommage qu'il n'y ait pas eu le TKI en sus de la chimiothérapie. La mise en œuvre ne peut-elle pas être différée ? On peut faire le pari que la réponse est « oui ». Nous aurons la vraie réponse dans 3 à 5 ans. Concernant l'innovation, je réponds oui, c'est un anti-

ALK spécifique, il a un effet net sur le différentiel de PFS. Je suis partisan, personnellement, de l'accès précoce.

Si nous sommes cohérents avec ce que nous avons fait pour l'osimertinib, qui lui cible l'EGFR, ce serait en cohérence de donner également l'accès précoce pour un traitement postopératoire ciblant la mutation ALK.

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

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je vais aller rapidement. Je voulais revenir sur deux points. Je profite de cet essai pour dire deux choses qui me semblent importantes.

D'abord, il y a le fait qu'ils aient hiérarchisé deux populations, les stades II, III, puis IB et IIIA en sachant que les inclusions dans le stade IB étaient limitées à 25 % des malades. Je ne sais jamais trop comment ils font, mais toujours est-il qu'il y a 46 % dans cette étude qui contribuent au différentiel de deux populations, ce qui fait que quand on fait l'analyse sur la population globale, les résultats sont portés par les autres. On attend peu de différence du fait de polluer ou de contaminer une population II/IIIA par 26 malades d'un stade plus faible.

Je trouve que l'information apportée sur ces populations plus larges est quand même à pondérer par le fait qu'on ait très peu d'informations sur les malades de stade IB pour savoir si le résultat est vraiment identique, puisqu'il n'y a pas eu de test d'interaction. On nous montre un effet d'hétérogénéité, mais avec 6 événements sur 26 malades, on ne peut pas en dire grand-chose. Il y a une énorme imprécision.

La deuxième chose, c'est que c'est le résultat d'une étude intermédiaire qui a été planifiée correctement, il n'y a rien à dire, avec un contrôle du risque alpha, avec une fraction d'information qui était importante puisque c'était à peu près deux tiers des événements attendus.

Deuxièmement, je ne vais pas revenir sur la mortalité, puisqu'il n'y a que 7 décès et on voit que les courbes sont complètement superposables pour l'instant, mais je voulais revenir sur l'essai en ouvert avec une évaluation du critère de jugement de progression, rechute, etc., par l'investigateur et profiter de ce cas de figure pour montrer qu'il y a un biais de mesure. Vous voyez qu'on trouve 14 événements par l'investigateur dans le bras alectinib et 13 par le comité indépendant et 45 versus 34. Il y a un vrai différentiel dans le bras contrôle. Il y a quand même 11 événements en plus qui ont été évalués par l'investigateur par rapport au comité indépendant.

Je trouve donc intéressant, pour toutes les fois où nous n'avons pas la double évaluation, de rappeler à tout le monde qu'un essai en ouvert avec une évaluation par l'investigateur conduit forcément à une surestimation de l'effet. Je trouve dommage que dans le rapport, on ne précise pas l'effet mesuré, même si c'est sur 96 % de l'échantillon. La quantité d'effet passe quand même de 0,24 à presque 0,30. Ce n'est pas négligeable. C'est tout. Sinon, c'est plutôt bien conduit. Il y a eu très peu d'amendements. Je n'ai rien de plus à dire que ce qui a été dit par Serge.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci à tous les deux. J'ai une petite question pour Serge. On est parfois embêté, notamment dans les cancers digestifs, par un déséquilibre lié à la population asiatique. Y a-t-il des spécificités pour le poumon dans la population asiatique ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Non, il n'y a pas de spécificité pour le poumon. C'est complètement hors sujet, mais je signale que pour le « petites cellules », il semble qu'il y ait en Chine une épidémiologie très différente, mais pour l'ALK, il n'y en a pas.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- La dernière chose que j'ai oublié de dire, c'est qu'il y a quand même plus d'infections dans le bras traité puisqu'il y a eu notamment presque un tiers des malades qui ont eu le Covid. Il y a beaucoup de Covid dans le bras traité contre un seul dans le bras chimiothérapie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Céline ?

Mme le Dr EIDEN, membre de la CT.- Je voulais revenir sur l'observance, par rapport au rapport fourni par Serge. On voit les problèmes d'omission et d'observance. Ils les ont séparés en deux, entre problèmes d'omission d'administration et omission d'administration d'un produit par erreur, mais du coup, cela fait 21 % plus 7 % et cela fait presque 30 % de la population qui a eu une omission de traitement. Je veux juste faire une remarque sur le fait que ce sont des gélules à 150 milligrammes, ce qui fait prendre au patient 4 comprimés le matin et 4 comprimés le soir. Je trouve que ce n'est pas très pratique.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je suis tout à fait d'accord avec cette remarque. Je me pose la question de l'observance au long cours de 4 comprimés le matin et 4 comprimés le soir.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- D'autant que les gélules mesurent pratiquement 2 centimètres, d'après ce que je vois. Effectivement, c'est assez important.

M. le Pr COCHAT, Président.- En effet, tout dépend de la taille des gélules, mais si elles font 2 centimètres, c'est beaucoup.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- J'ai vu 19 millimètres. Je ne sais pas si on peut me le confirmer. Elles paraissent énormes.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Les gens savent qu'ils ont un cancer sous-jacent. Je pense que ce contexte peut favoriser une observance, même si j'espère que l'industriel travaille sur une diminution du nombre de comprimés par une modification pharmaceutique.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- C'est ce qu'a écrit l'association en le comparant à la chimiothérapie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Charlotte propose que nous le mettions dans l'avis de droit commun, sur le conditionnement.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il faut quand même signaler qu'il y a d'autres indications, donc on espère que le laboratoire va développer peut-être un dosage à 300 pour limiter le

nombre, mais cela voudrait dire des gélules encore plus grosses. Cela devient vraiment trop gros.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai qu'il y a des efforts de compaction qui sont peut-être difficiles techniquement, mais qui pourraient être proposés. Étienne ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- J'avais une question sur les événements de rechute qui peuvent être de gravité différente, j'imagine. Sait-on si le profil de rechute dans les deux bras (local versus avancé voire métastatique) est en mêmes proportions dans les deux bras ? Avons-nous des informations ? J'ai vu qu'il y avait potentiellement une résistance chez les patients qui rechutent sous alectinib. Avons-nous des informations sur des traitements reçus après récurrence, de PFS2 ou de choses comme cela ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Pour la première question, je n'ai pas calculé les pourcentages, mais sur la diapositive de PFS il y a à la fois un impact sur les récurrences locales et les récurrences à distance. Pour le traitement des rechutes, en effet, les rechutes ont été traitées différemment selon les bras, puisque dans le bras placebo, les patients ont reçu le TKI. Dans le bras TKI, les gens ont surtout reçu de la chimiothérapie et alors un autre TKI.

Pour terminer, et en phase avec cette précision, pour la question concernant les résistances, nous n'avons pas des données. Je parle sous le contrôle du chef de projet, je n'ai pas de données de PFS2. Je ne suis pas sûr, ou alors j'ai zappé sur le plan de la résistance, je n'ai pas de données sur le profil de résistance, en sachant qu'il y a trois anti-ALK qui sont sur le marché et validés. Il y en a certains qui peuvent rattraper les résistances des autres, mais nous n'avons pas de données plus précises que cela.

M. le Pr COCHAT, Président.- Hugues ? Nous ne t'entendons pas. Michel ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- N'a-t-il fallu faire un miroir pour les patients supérieurs à ECOG 1, puisque dans l'étude il y avait un ECOG 0 et 1 ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Quelqu'un qui a été opéré devait être opérable, donc ils étaient tous ECOG 0 ou 1. Il n'y a pas eu d'inclusion de patients non ECOG 0 ou 1.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok, donc nous ne faisons pas de vote en miroir. Très bien. Nous pouvons passer au vote. Nous étions assez de l'avis de Serge pour le droit commun, donc un SMR important, pas d'ISP et une ASMR IV, et un accès précoce favorable. Nous votons le droit commun d'abord.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 22 voix contre l'ISP. Pour le SMR, j'ai 20 voix pour un SMR important et 2 voix pour un SMR insuffisant. J'ai 16 voix pour une ASMR IV et 6 voix pour une ASMR V. Concernant l'accès précoce, vous étiez 20 voix favorables et 2 voix défavorables.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est donc un SMR important avec ASMR IV, et un accès précoce favorable. Merci.