HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 2 octobre 2019

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.

ratoire

Seul l'avis

1. ALUNBRIG – Inscription

M^me^ GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent rester.

[redacted], **pour la HAS.**- C'est une demande d'inscription sur les deux listes, Sécurité Sociale et collectivités, de la spécialité ALUNBRIG, brigatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase en forme orale comprimée, ayant une indication en monothérapie dans le traitement du cancer bronchique, dont la tumeur présente un réarrangement du gène ALK et prétraités par crizotinib.

M^me^ BROTONS, pour la HAS.- En fait, M. Daubert doit sortir. On ne vous avait pas vu arriver.

[redacted], **pour la HAS.**- Nous sommes dans une situation de rattrapage de l'échec du crizotinib dans le ALK positif. Le laboratoire Takeda dispose de cette spécialité.

La firme demande un SMR important dans l'indication de l'AMM. Pour l'ASMR, il revendique une ASMR V dans la stratégie thérapeutique qui compte ZYKADIA et ALECENSA.

Pour l'historique, puisque c'est donné avec cette recommandation de l'ASMR, les échecs du crizotinib sont rattrapés par deux autres molécules, ZYKADIA (ceretinib) et ALECENSA (alectinib). Ces deux molécules ont été évaluées par la Commission. La première molécule était ZYKADIA qui est arrivée en commission en 2015 avec un avis favorable, SMR important et ASMR IV. La deuxième molécule est l'ALECENSA, alectinib de Roche, qui dispose de la même indication et qui a eu un SMR important et une ASMR II en 2017.

Nous avons déjà dans l'arsenal thérapeutique deux molécules, une évaluée en 2015 et une évaluée en 2017.

Pour le présent dossier, la firme a déposé les résultats d'une étude de phase II non comparative versus un traitement actif. C'est une phase II avec deux cohortes. Une cohorte était traitée par 90 mg en continu jusqu'à progression ou problème de toxicité. La deuxième cohorte était traitée par 90 mg par jour pendant sept jours, suivi de 180 mg jusqu'à progression ou un problème de toxicité. C'est cette posologie de 90 mg sur sept jours suivis de 180 en continu qui a été retenue par l'AMM.

Pour ce dossier, nous avons sollicité deux experts : le Docteur Kouzan, qui a fait un rapport que vous avez reçu, et le professeur Patrick Dufour, qui également a fourni un rapport.

Je passe rapidement la parole à ces deux experts pour s'exprimer sur le contenu ou l'avis sur les résultats de la phase II fourni dans ce dossier.

M^me^ le Dr DEGOS, Présidente.- Merci. Qui commence ?

M. le D^r^ KOUZAN.- Cette molécule cible un sous-groupe de cancers du poumon. 10 à 15 % des cancers du poumon sont sous la dépendance d'une mutation qui leur donne une addiction à des

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

voies de prolifération. La grande majorité de ces mutations concerne l'EGFR. Ce n'est pas du tout cela ici. 3 à 4 % des cancers du poumon sont dépendants d'un gène ALK, protéine de fusion par un réarrangement chromosomique.

En fait, ce dossier est un dossier mal ficelé, car le développement pharmaceutique a traîné en longueur. C'est une petite start-up qui a été ensuite reprise par Tadeka. En fait, le développement a commencé il y a plusieurs années, beaucoup d'années (cinq ou six ans, sept ans, peut-être).

Il y a deux choses qui sont agaçantes. La première, c'est que les données soumises dans le dossier sont fragmentaires. En gros, le squelette du dossier, c'est des études de phase I/II de recherche de dose. Même à l'intérieur de ces études de phase I/II, nous n'avons pas les rapports définitifs, ce sont les données transitoires qui ont été fournies. C'est la première chose irritante.

Deuxièmement, le développement ayant traité en longueur, entre-temps, les autres molécules ont établi des standards. La revendication actuelle qui est « en échec de crizotinib » n'est plus d'actualité, puisque le standard dans les mutations ALK maintenant, c'est de commencer par un autre médicament, alectinib. En fait, c'est un dossier fragmentaire sur une indication dépassée.

Une fois dit cela, qu'ont-ils soumis ? Ils ont soumis une étude de phase I. On n'obtient pas une AMM avec une étude de phase I. C'est l'étude 101. Ils ont soumis également une étude de phase II, ALTA, dans laquelle ils prenaient des gens résistants au crizotinib. C'est adéquat. Ils ont testé deux schémas posologiques, l'un 90 mg, l'autre 90 puis 180. En fait, pourquoi il y a eu cette posologie progressive ? Dans l'étude de phase I, il y avait des pneumonies interstitielles aiguës graves qui ont fait que la posologie a été mise progressivement.

Le premier patient dans cette étude, qui est l'étude colonne vertébrale du dossier, a été inclus en juin 2014, le deuxième en septembre 2015, et l'analyse principale qui est fournie, c'est mai 2016, donc il y a plus de trois ans et demi, avec une réactualisation en septembre 2017.

Sur cet essai, chez des patients résistants à la molécule qui était à l'époque la première de la classe, ils montrent qu'il y a des réponses : 40 à 50 % de réponse partielle, 4 à 5 % de réponse complète, 30 % de maladie stable, avec une durée médiane de réponse à 12 mois dans la dose faible et 14 mois dans la dose forte. Quand nous regardons les comparaisons entre dose faible et forte (ce sont deux bras en ouvert), l'avantage est pour la dose forte. Voilà la colonne vertébrale du dossier.

En données supportives, puisqu'avec cela, ils n'auraient pas eu grand-chose, ils ont fait allusion à une étude de première ligne, ALTA 1L, pour laquelle nous avons quelques données en « annexe ». Le médicament, brigatinib, à la dose forte déterminée par la phase II, est testé contre le crizotinib en première ligne. Nous voyons que si nous prenons la survie sans progression, il y a un avantage au brigatinib versus crizotinib, et nous retrouvons cela également dans les progressions intracrâniennes, puisqu'un des problèmes de la première molécule, c'est qu'elle a un mauvais passage de la barrière hémato-méningée. Apparemment, elle pourrait être une alternative en première ligne, sachant que le référentiel maintenant est une autre molécule

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

qui s'était également comparée à la première ligne, le crizotinib, et qui est maintenant le standard de fait en France. Ce ne sont que des données fragmentaires. Ce n'est pas l'indication revendiquée.

Voilà en termes d'efficacité. En termes de tolérance, à part le fait qu'il y avait ces pneumopathies interstitielles sévères qui ont fait que maintenant la posologie est progressive, le reste des événements indésirables, ce sont des événements attendus dans cette classe de médicaments, avec des désordres gastro-intestinaux et une tolérance qui, finalement, est un peu moins bonne que le comparateur dans l'étude qui n'est pas le focus de cette indication. Elle est un peu moins bien tolérée que le crizotinib. Si nous prenons simplement les données de tolérance de l'indication, ce n'est que dose forte contre dose faible et il n'y a pas de placebo.

En résumé, c'est un dossier qui a traîné en longueur, qui, de ce fait, est très mal ficelé, avec une certaine activité dans les patients qui résistaient au crizotinib et pour lequel, le fait qu'ils ajoutent en toile de fond des données préliminaires sur la première ligne fait que nous pouvons avoir une balance qui penche plutôt en faveur de l'adoption du médicament que son rejet. Si nous ne considérons que les données pour lesquelles ils revendiquent l'indication, le dossier est extrêmement faible et de très mauvaise qualité.

En fait, attendons-nous cette molécule ? Dans certains cas, très ponctuels. Pourquoi ? Actuellement, les résistances aux autres traitements ALK évoluent dans un paradigme un peu proche de celui des antibiotiques où il y a différentes mutations, différentes molécules et certaines molécules plus efficaces dans certaines situations que d'autres. Le brigatinib peut avoir des indications de niche dans ce très petit sous-groupe.

Je serais partisan de donner un effet thérapeutique faible et une ASMR V, bien sûr.

M^me^ le Dr DEGOS, Présidente.- Merci. Patrick, à toi.

M. le P^r^ DUFOUR.- Cela va rejoindre ce que vient de dire Serge. Actuellement, la stratégie thérapeutique dans ses formes de cancer du poumon métastatique avec un réarrangement de ALK est assez bien codifiée en première et deuxième ligne. Les produits sont passés en deuxième ligne au niveau de la Commission de la Transparence, comme cela a été dit, avec une évaluation tout à fait favorable avec un SMR important pour le céritinib et l'alectinib.

Là, nous avons une étude qui pose problème sur sa méthodologie. C'est une étude de phase II randomisée, comparant deux modalités d'administration. Ce n'est en aucun cas une comparaison par rapport à des produits existants, alors que cela aurait pu être fait. L'étude s'est terminée en 2016, a été publiée en 2017. Le produit céritinib était déjà disponible.

Effectivement, nous ne pouvons pas les positionner. Entre les deux, visiblement, la forte dose fait mieux que la faible dose en termes de PFS. C'était un critère de décision, dans la méthodologie statistique. Au-delà, nous ne pouvons pas la positionner par rapport aux produits existants. Nous n'avons pas de comparaison.

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

Le produit semble intéressant, puisque les taux de réponse sont voisins, voire supérieurs, avec ce que l'on avait noté dans la même situation avec les autres produits, mais nous n'avons pas de comparaison. On a un profil de toxicité avec le problème d'atteinte pulmonaire très précoce avec la dose de 90 mg. C'est une spécificité. C'est un peu difficile de voir où il peut se positionner.

En in vitro, le produit a montré une efficacité sur des cellules résistantes aux autres. Il a probablement un créneau. Serge a parlé des profils génomiques que nous faisons. Il faut peut-être le valider, ce n'est pas parce que nous avons la cible que cela marche. Je serais partisan de garder le produit, mais nous ne pouvons pas aller au-delà d'un SMR faible et un ASMR V.

Pour ceritinib, nous n'avions également qu'une phase II. Il faut le garder en tête. C'était une autre époque, c'était en 2015. Entre-temps, il s'est passé des choses. J'ai fait un tableau qui compare les uns et les autres. C'est une comparaison qui ne vaut pas grand-chose, parce que ce n'est pas les mêmes populations et les mêmes facteurs de risque. Mais c'est quand même assez proche quand on regarde les populations par rapport à celles étudiées pour ceritinib, c'est-à-dire un âge assez voisin et beaucoup d'incidences de localisations cérébrales. Le produit marche également dans les localisations cérébrales. C'est le cas des autres également. Mais nous ne pouvons pas avec cette étude le positionner par rapport aux autres et le valoriser par rapport à un autre.

Face à la faiblesse de la démonstration, je crois qu'il faut quand même le garder pour des raisons qui laissent penser que, peut-être dans certains cas, il permet d'avoir une efficacité quand nous avons perdu avec les autres. Cela mériterait d'être conforté avec une étude de phase III, mais en attendant, un SMR faible et une ASMR V sont un compromis acceptable.

M. le Pr CLANET.- Si on le garde, comment le positionner dans une stratégie ?

M. le Dr KOUZAN.- Personnellement, je le positionnerais en traitement des résistances aux autres traitements anti-ALK si la mutation conférant la résistance se révèle sensible au produit en question. Ce serait vraiment en dernière ligne.

D'ailleurs, j'ai mis dans le rapport la stratégie préconisée par le référentiel Rhône-Alpes. C'est marqué : traitement adapté aux situations de résistance. C'est un peu comme un antibiotique.

Commenté [DT1]: Les recommandations de prise en charge de l'AURA précise également qu' « en cas de 1ere progression sous ITK, il est recommandé d'utiliser l'alectinib s'il n'a pas été utilisé auparavant (72), ou le ceritinib (73), ou le brigatinib »

M. le Dr LEBOULENGER.- Étudiez-vous de façon courante, en routine, ces mécanismes de résistance ? Le crizotinib, c'est un compétiteur de l'ATP. Il suffit probablement de séquencer la séquence qui code pour la poche ATP. Les mutations doivent survenir, comme dans la leucémie myéloïde chronique, dans cette poche. J'ai vu qu'il y a des résistances liées à un mécanisme d'amplification. Dans ce cas, est-ce que le médicament est plus actif ou en tout cas rattrape ce genre de résistance ? Est-ce que vous faites cela, comme nous le faisons dans la leucémie myéloïde chronique ?

M. le Dr KOUZAN.- Oui. Quand il y a des résistances comme cela, en particulier depuis la facilité obtenue par les biopsies liquides (recherche de cellules circulantes), nous pouvons étudier les

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

mutations. Les phénomènes de résistance dans les anti-ALK, soit c'est ALK dépendant, alors nous pouvons envisager une autre molécule de la classe, soit c'est ALK indépendant (il y a d'autres voies activées, comme RAS/KRAS) et nous n'avons rien, soit il peut y avoir des switchs histologiques avec une évolution vers les cancers à petites cellules. Nous rejoignons une autre problématique qui est totalement différente.

En fait, nous nous rendons compte maintenant, avec l'apparition des premières, deuxièmes et troisièmes générations de traitements ciblés, que l'ontogénie cellulaire va à un moment s'exprimer en réorientant complètement la cellule souche.

Mme le Dr DEGOS, Présidente.- Est-ce qu'avant chaque ligne de traitement, il faudra faire une biopsie liquide pour séquencer correctement ?

M. le Dr KOUZAN.- Oui, soit biopsie liquide soit prélèvement in situ. Cela devient un peu le mode de gestion de ces traitements ciblés quand il y a une résistance.

M. le Pr DUFOUR.- Sur la question du positionnement du brigatinib en échec, l'autre possibilité est la chimiothérapie qui donne des résultats qui sont plus que faibles. Je l'ai mis dans le tableau. C'est un taux de réponse inférieur à 3 % et une SP à 1,4 mois. Ce n'est pas le même domaine. S'il y a échappement par rapport aux deux autres, il y a la possibilité de le donner. Cela doit faire suite à une étude de phase III, mais la chimiothérapie n'est pas une bonne alternative.

Mme le Dr DEGOS, Présidente.- Votre étude de phase III n'existera jamais.

M. Le Pr THIERRY.- On comprend que c'est un dossier de mauvaise qualité, que le comparateur n'est pas bon. Mais sur des maladies aussi fréquentes, nous n'aurons jamais la survie globale et la qualité de vie ?

M. le Dr KOUZAN.- Si, nous avons la survie globale puisqu'on l'a avec les autres médicaments. C'est quand même une pathologie où nous pouvons mettre 200 ou 300 patients dans les essais thérapeutiques. C'est fait avec les autres. Simplement, c'est un dossier qui a été mal développé.

M. Le Pr THIERRY.- Nous avons la survie globale ?

Mme le Dr DEGOS, Présidente.- Pas avec celui-là.

M. Le Pr THIERRY.- Nous n'avons pas la qualité de vie.

M. le Dr KOUZAN.- Le taux d'ajustement posologique du fait des effets secondaires est plus important que dans le crizotinib. En fait, la tolérance de la molécule est un peu moins bonne que celle de la molécule de référence. C'est un dossier où nous avons comparé dose faible du médicament à dose forte du médicament. Nous avons simplement, en décor, le fait qu'il y a un essai pour lequel nous attendons les données en première ligne. C'est ce qui rattrape un peu le dossier actuel.

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

M. le Pr DUFOUR.- Sur les résultats, c'est quand même un produit qui marche. Le taux de réponse est de 56 %, la PFS est à 15,6 mois et une survie estimée est à 34 mois. Ce n'est pas rien en termes de résultat.

Mme le Dr DEGOS, Présidente.- Monsieur Martin, le médicament est en ATU, avez-vous des renseignements complémentaires ?

M. MARTIN, pour l'ANSM.- Je n'ai pas de données complémentaires sur le bénéfice/risque au travers des ATU. Une centaine d'ATU nominative ont été octroyées. Sur l'ATU de cohorte je n'ai pas de chiffres. Mais il y a une AMM conditionnelle. Je peux retrouver le détail de la condition et de l'étude attendue dans la condition. C'est une AMM conditionnelle sur laquelle nous attendons des résultats complémentaires.

Commenté [DT2]: Cette information n'est pas exacte. L'AMM octroyée est dite « complète ».

Mme le Dr DEGOS, Présidente.- C'est peut-être la phase III que les membres de la Commission évoquent ?

M. le Dr KOUZAN.- Oui, c'est cela.

Pour l'alectinib, évalué en 2015 ou 2014, c'était aussi une AMM conditionnelle. L'industriel avait fourni à l'EMA les données de la phase III, mais il n'est jamais repassé en Commission de la Transparence.

M. le Pr CLANET.- Par rapport à ce que tu as dit sur la chimiothérapie, peut-il y avoir une perte de chance si nous utilisons ce médicament par rapport à la chimiothérapie ?

M. le Pr DUFOUR.- Je ne vois pas comment. La chimiothérapie a des résultats franchement mauvais avec une toxicité beaucoup plus importante.

M. le Pr CLANET.- Mais quand on l'utilise en dernier recours ?

M. le Pr DUFOUR.- En dernier recours, nous n'en savons rien. Le brigatinib est donné en deuxième ou troisième ligne dans l'étude de phase II. Les résultats sont intéressants. Quand on les compare au ceritinib (ce sont des comparaisons indirectes avec toutes les limites), dans les mêmes situations avec des groupes de population du même volume d'effectif, les résultats sont mieux. C'est des comparaisons indirectes. On ne peut pas faire grand-chose. Mais on ne peut pas dire que le produit est inefficace. Dans une situation en échec, je mettrai plutôt ce produit que la chimiothérapie.

M. le Dr KOUZAN.- En fait, la stratégie actuelle, c'est en fonction des données des rebiopsies, in situ ou liquide, s'il y a un mécanisme de résistance ALK dépendant et que telle ou telle molécule est active, on donne telle ou telle molécule. En troisième ligne, cela se termine à la fin par de la chimiothérapie.

[redacted], **pour la HAS**.- Une précision sur les AMM conditionnelles. En fait, c'était le ZYKADIA qui avait une AMM conditionnelle, mais entre-temps, il est passé en première ligne.

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

Première évaluation en échec du crizotinib, c'était en 2015. Deux ans, après il a eu une AMM en première ligne avec un face-face crizotinib. On ne l'a pas réévalué pour les échecs du crizotinib. Pour l'ALECENSA, c'était une AMM entière puisqu'il y avait une comparaison à l'échec du crizotinib. C'était une comparaison l'ALECENSA versus chimiothérapie qui se faisait à l'époque.

Mme le Dr DEGOS, Présidente.- Sans question supplémentaire, c'est un dossier ancien, mal ficelé, d'un médicament qui, dans une certaine niche correspondant à des mutations qui peuvent survenir, au cours de l'histoire de la maladie, pourrait rendre service et être préférable à la chimiothérapie lorsqu'il est indiqué. C'est à peu près cela. Avec tous ces éléments, nous allons voter.

La firme demande SMR important et ASMR V.

Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR faible : 13 voix

SMR insuffisant : 4 voix

Abstention : 1

Ils demandent un ASMR V, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : unanimité.

Mme le Dr DEGOS, Présidente.- Voulez-vous ajouter des remarques complémentaires ?

M. le Dr KOUZAN.- Il faudra préciser la place dans la stratégie, comme résumée tout à l'heure, c'est-à-dire dans les rares cas où il y a des résistances documentées aux anti-ALK.

Mme le Dr DEGOS, Présidente.- [redacted] va soumettre la stratégie, en particulier aux deux experts, et nous adopterons la semaine prochaine.

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