



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 novembre 2019

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. LORVIQUA – Inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Lengliné et M. Daubert ne peuvent pas participer.

██████████, pour la HAS.- Nous voyons le dossier LORVIQUA, lorlatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase qui dispose d'une indication dans le cancer bronchique au stade localement avancé ou métastatique avec la présence de la mutation ALK.

Il dispose dans cette indication de deux parties. La première partie concerne l'échec à l'alectinib ou ceritinib comme premier traitement par inhibiteur de tyrosine kinase. Cela le met en position de deuxième ligne. La deuxième sous-indication, c'est l'échec du crizotinib et au moins un anti-ALK, ce qui le positionne en troisième ligne.

Le dossier s'appuie sur une étude de phase I/II. Cette étude avait pris sept cohortes. L'AMM a été fondée sur trois cohortes parmi les sept. Elle correspond aux patients en échec à au moins un inhibiteur de tyrosine kinase. Nous avons une cohorte à partir des échecs de première ligne, donc une cohorte de deuxième ligne (un positionnement de deuxième ligne) et une cohorte à partir de la troisième ligne et plus.

Le critère principal choisi pour l'évaluation de l'étude était le taux de réponse globale regroupant la réponse complète et la réponse partielle.

La firme sollicite un SMR important et une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique. La firme précise pour l'ASMR, un positionnement dans l'ASMR après progression après alectinib ou ceritinib. Pour l'ASMR, ils revendiquent donc un positionnement avec une ASMR IV en deuxième ligne.

Au niveau stratégie thérapeutique, ils positionnent leur produit comme un traitement de deuxième ligne ou troisième ligne.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise de deux experts de la Commission, Patrick Dufour et Serge Kozan à qui je cède la parole pour l'interprétation des résultats de la phase I/II.

M. le P^r DUFOUR.- J'ai revu le dossier. Les généralités sont déjà données par ██████████. Je vais surtout sur l'étude présentée par le laboratoire. C'est une étude qui comporte 276 patients, mais qui est assez complexe dans son montage, puisqu'il y a sept cohortes, dont une cohorte est redoublée. Elles ont été recrutées sur une période d'un an environ. Je ne redécis pas les cohortes. Cela a été fait.

Sur les sept, trois correspondent au critère de l'AMM et donc sont analysées dans ce cadre-là. Ce sont les cohortes 3B, 4 et 5. La positivité ALK était déterminée localement, soit par fiche soit par une immunohistochimie sans relecture centrale. Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective globale et le taux de réponse intracrânien. Le produit a un profil sur le plan biodisponibilité. Il a une pénétration intracérébrale importante avec une activité sur les métastases cérébrales également importante.

Puis, il y avait des critères de jugement secondaire, nombreux (10) dont le taux de contrôle de la maladie, le taux de contrôle intracrânien de la maladie, la survie sans progression, la survie globale, la durée de réponse globale et intracrânienne, le délai de réponse et le délai jusqu'à première progression (à chaque fois dédoublés : global et intracrânien), une étude de qualité de vie et la toxicité.

Les données sont présentées après deux analyses intermédiaires, l'une faite le 15 mars 2007 et l'autre le 2 février 2018, qui est la dernière analyse, mais ce n'est pas l'analyse finale, prévue en 2021. Seules les données dans ces trois cohortes précitées sont soumises et rapportées dans le dossier.

Les modalités du traitement sont simples : un comprimé par jour de 100 mg pendant 21 jours, ce qui constitue un cycle. Puis il n'y a pas d'arrêt ou de pause entre deux cycles. Le traitement est continu jusqu'à progression ou intolérance ou décision du patient qui décide d'arrêter.

Dans les caractéristiques des patients, l'âge moyen est de 52,5 ans. Ce sont des patients en bon état général, ECOG 0 ou 1. 63 % des patients avaient des métastases cérébrales à l'inclusion. On sait qu'avec la présence de la mutation ALK, dans l'histoire naturelle de la maladie, il y a plus de métastases cérébrales que dans les autres situations. 50 % avaient eu de la radiothérapie pour métastase cérébrale, 30 % des patients n'avaient pas eu de chimiothérapie préalable non plus.

Il y a des critères qui ne sont pas très bien détaillés dans les résultats.

Les résultats donnés, c'est une médiane de survi de 9,5 mois pour la cohorte 3B et 11,5 mois pour les cohortes 4 et 5. Concernant le critère de jugement principal qui est le taux de réponse objective, il est significatif : 37,7 %. L'écart type est présenté dans le rapport. De façon plus spécifique, il est un peu différent selon les cohortes, un peu plus élevé pour la cohorte 4.

Le taux de réponse objective intracrânienne est également important. C'est un élément de force du produit. Les résultats de la première et de la deuxième analyse, faites à presque un an d'intervalle sont similaires. Il y a quelques variations, mais c'est de l'ordre de 1 à 2 %.

Dans les critères de jugement secondaire, le taux de réponse est similaire, quel que soit l'inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération reçu avant. La durée médiane de réponse est de 7 mois, et la durée médiane de la réponse intracrânienne est plus importante, 15,5 mois, avec une survie sans progression de 6,9 mois et une survie globale de 20,4 mois. C'est une étude non comparative.

Selon le type de mutation, il n'y a pas de différence. Le taux de réponse est un peu plus élevé en cas de mutation de résistance ALK qu'en l'absence, 69 versus 27 %.

Les données de qualité de vie sont difficiles d'interprétation, car c'est une étude ouverte. Il semble que l'évolution montre une amélioration, mais qui est non cliniquement pertinente avec le produit.

En termes de toxicité, nous avons des événements indésirables de grade III-IV liés au traitement de 45 %, 3 % d'arrêts de traitement, 25 % de réduction de dose et 34 % d'arrêt temporaire. Les effets secondaires les plus fréquents sont surtout des troubles des lipides avec

hypercholestérolémie et hypertriglycémie. Il y a des épisodes d'œdème moins fréquents et de neuropathie périphérique moins fréquents. À noter des troubles de l'humeur et des troubles cognitifs de 6 à 7 % des cas, principalement de grade II ou III, donc relativement peu important. On n'a aucun décès lié au traitement. Il a été rapporté dans la littérature deux cas d'hypertension artérielle pulmonaire avec ce produit.

Des données d'ATU ont été rapportées. Une ATU nominative a été faite. 336 patients ont reçu le produit dans ce cadre. Parmi ceux-ci, 222 répondaient aux critères de l'AMM.

L'évaluation n'était pas contrôlée. Elle était faite par le médecin prescripteur. Il y avait 50 % de réponses globales, dont 29 (sur 222) rémissions complètes. Pas de données de durée de réponse. Pas de données spécifiques concernant les métastases cérébrales dans cette étude.

En synthèse, c'est un ITK de troisième génération, caractérisé par une activité importante en cas de mécanisme de résistance ALK, d'un bon passage de la barrière hématoencéphalique permettant une très bonne activité sur les métastases cérébrales. Les effets secondaires sont marqués par les troubles importants des lipides et les autres effets secondaires sont plutôt limités. L'étude a des faiblesses importantes. C'est une phase II non comparative de design complexe avec sept cohortes. On ne sait pas comment étaient sélectionnés les patients. Les effectifs sont faibles et par conséquent, les écarts types sont relativement importants. Les calculs d'effectifs et des hypothèses testées ne sont pas clairement énoncés. Visiblement, la taille de chacune des cohortes est déterminée en fonction du taux de réponse que l'on voulait. C'est là-dessus qu'a été déterminé l'effectif. Les résultats sont donnés à partir de deux analyses intermédiaires et non de l'analyse finale. Il n'y a pas de comparaison avec les autres ITK ni avec la chimiothérapie alors qu'en troisième ligne, on peut se poser la question de la chimiothérapie qui peut être un comparateur pertinent. Certains malades ont reçu une chimiothérapie ou de la radiothérapie, mais les résultats ne sont pas connus dans ces sous-groupes. L'analyse ALK est faite localement et non centralisée.

À ce stade des résultats communiqués, le taux de réponse est prometteur, en particulier en cas de métastases cérébrales où le produit trouve probablement sa meilleure indication potentielle. Les données d'ATU montrent qu'il existe un besoin, mais les données d'efficacité de l'ATU ne sont pas fiables scientifiquement, car l'évaluation n'est pas faite de façon indépendante.

Sur ces bases fragiles, la valorisation du produit est délicate comme pour tout nouveau médicament dont l'efficacité, la tolérance est basée uniquement sur des phases II avec des effectifs faibles alors qu'il existe d'autres médicaments dans ces situations qui ont été validés à partir de phase III.

Pour moi, je serai plutôt dans une situation de SMR faible et d'ASMR V.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci Patrick. Serge, tu as examiné le dossier aussi.

M. le D^r KOUZAN. - Oui. Je vais juste faire trois ou quatre commentaires, car presque tout a été dit. En fait, le problème des mutations, c'est qu'il y a des produits qui vont être actifs sur ces mutations, mais la cellule cancéreuse va « réagir » et il y aura des échappements qui peuvent être soit des échappements dans d'autres voies métaboliques, soit des

échappements dans la même voie métabolique, soit carrément des modifications d'histologie. Nous sommes dans un paradigme où le traitement aura une efficacité temporaire. Nous arrivons maintenant, puisque nous connaissons cela depuis des dizaines d'années, à un éventail de produits disponibles avec des sensibilités différentes selon les mutations. Nous avons des genres d'antibiogrammes qui vont être utiles dans la prescription. C'est le premier point.

Deuxièmement, tous ces médicaments sont développés de façon extrêmement accélérée. Les pré-supposés mêmes de l'étude en cours sont déjà obsolètes, car le lorlatinib a une AMM conditionnelle conditionnée par une étude de phase III qui est en cours, mais qui se compare au crizotinib qui n'est déjà plus le référentiel de première ligne, car le crizotinib induit des résistances plus fréquemment que les autres et a une très mauvaise diffusion cérébrale.

Une fois dit tout cela, pour le lorlatinib, nous avons des données extrêmement préliminaires. C'est une phase I/II. Normalement, c'est juste des sélections de doses. Il est vrai que le taux de réponse est intéressant. Le taux de réponse est intéressant aussi au niveau cérébral. Cela le différencie du crizotinib. La sensibilité in vitro des cellules montre que le lorlatinib est actif dans un certain nombre de résistances. Comme je l'ai mis dans le rapport, dans le référentiel AURA, il y a un tableau qui fait un peu antibiogramme. C'est intéressant.

Ce qui est également intéressant, c'est que l'efficacité est fonction du premier traitement. S'il y a eu un traitement par crizotinib, l'efficacité est bonne, mais s'il y a eu un prétraitement par autre médicament que le crizotinib, l'efficacité tombe. Nous ne saurons pas le positionner dans quelques années par rapport aux autres, car il n'y aura pas de conclusion définitive.

Le dernier point, c'est que dans le dossier, l'efficacité dépend de savoir si nous mettons en évidence la mutation de résistance soit dans la tumeur soit dans le sang circulant. Pourquoi y a-t-il ce différentiel ? C'est plus efficace si la mutation de résistance est mise en évidence dans la tumeur. La tumeur étant hétérogène, si on a un prélèvement in situ tumoral, c'est beaucoup plus fidèle du vrai pattern de sensibilité, alors que dans le sang circulant, nous n'avons pas la représentation fidèle du pattern de résistance. Tout cela pour dire que nous arrivons maintenant à des subtilités un peu comme les antibiothérapies.

Est-ce que le lorlatinib a une place ? Définitivement, oui pour deux raisons : un, il a une bonne pénétration intracérébrale. Deux, il est actif sur certaines résistances pour lesquelles les autres peuvent ne pas marcher. Trois (et c'est intéressant pour des mutations moins fréquentes), il est actif sur le ROS1. Je ne sais pas s'il y aura des dossiers spécifiques sur ROS1. J'ai un patient avec un ROS1 avec des métastases cérébrales, à qui on a donné du lorlatinib en ATU et il est en rémission complète.

Pour tout cela je suis d'accord avec Patrick Dufour. J'estime qu'un ASMR V, compte tenu du caractère très parcellaire du dossier, le SMR est quand même important puisqu'il a une activité réelle. ASMR V par rapport à alectinib, sachant que la phase III que nous verrons dans trois ans ne permettra pas de le positionner, puisque c'est contre ceritinib qui est obsolète.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour vos rapports qui se complètent avec cette notion de déploiement de produits extrêmement rapide et avec le tableau assez remarquable (ce pseudo-antibiogramme comme tu le dis) avec des IC50 chiffrés parfaitement. Ensuite,

apparemment, s'ils l'ont fait cela, cela se vérifie, mais au plan intellectuel, c'est très satisfaisant.

M. le Pr CLANET.- J'avais une question sur les métastases cérébrales. Je suis gêné par le fait que la moitié des patients a été irradié et pas l'autre. A-t-on une notion d'une meilleure efficacité chez les patients non irradiés ? Est-ce que cela a été analysé ?

M. le Pr DUFOUR.- Dans le dossier, j'ai cherché et je n'ai pas retrouvé cette information.

M. le Dr KOUZAN.- Je n'ai pas non plus trouvé la réponse à la question.

M^{me} le Dr DEGOS.- Je trouve que ton tableau avec les IC50 est potentiellement intéressant. Au point de vue technique, est-ce que tout cela est homogénéisé ou est-ce encore assez préliminaire, et il y a un peu des carottes et des navets dans les dosages ?

M. le Dr KOUZAN.- Tu as raison. Néanmoins...

M^{me} le Dr DEGOS.- De toute façon, on l'a développé pour les antibiotiques et pour les antiviraux.

M. le Dr KOUZAN.- C'est un tableau qui fait partie du référentiel Rhône-Alpes, AURA. C'est extrait d'une publication. En fait, ce n'est pas encore l'état de l'art. Ceci étant, la capacité in vitro d'inhiber est quelque chose de robuste.

M^{me} le Dr DEGOS.- C'est intra-tumoral ou circulant ?

M. le Dr KOUZAN.- Je ne me souviens pas. Mais ce qui est clair (je peux le dire d'expérience personnelle avec les EGFR) : nous pouvons avoir quelqu'un sous TKI qui progresse lentement. On fait des biopsies liquides, puisque cela devient la routine dans le cancer du poumon. On ne trouve pas de mutation de résistance en périphérie. Mais on fait une ponction sous scan et on trouve l'hétérogénéité tumorale. Cela explique que le taux de réponse du lorlatinib est très différent selon que la mutation est évaluée dans le sang périphérique, qui est quand même un marquant non sensible, versus évaluation in situ.

M^{me} le Dr DEGOS.- Vous avez déjà un médicament actif sur les métastases cérébrales. Avez-vous besoin d'un deuxième ? Potentiellement oui, mais actuellement, étant donné les faiblesses du dossier ?

M. le Pr DUFOUR.- Nous avons toujours besoin d'avoir plusieurs possibilités.

M^{me} le Dr DEGOS.- Les oncologues, on le sait.

M. le Pr DUFOUR.- Après, nous nous situons dans l'indication en deuxième ligne après alectinib ou ceritinib ou en troisième ligne après crizotinib, puisque c'est crizotinib plus un autre inhibiteur.

Dans cette situation, pour le patient avec des métastases cérébrales, le produit est intéressant, car il y a une activité plus importante, semble-t-il. Mais c'est non comparatif. C'est toute la faiblesse du dossier. C'est pourquoi j'étais plus favorable à un SMR faible

qu'important, car il n'y a pas de données robustes pour comparer. Il y a une étude en cours, mais nous n'avons rien pour l'instant. Je pense qu'il apporte quelque chose chez les malades ayant des métastases cérébrales avec une tolérance acceptable. Mais il y a des faiblesses très importantes dans ce dossier. C'est évident.

M. le D^r BLONDON.- Je voulais insister sur ce point. Devons-nous nous habituer à inscrire des dossiers sans phase III en cancérologie sous prétexte de la pression des modifications des pratiques et sur des données physiopathologiques ? J'y pense particulièrement, car dans l'avant-dernier numéro du *Journal of Clinical Oncology*, il y avait un éditorial très intéressant de cliniciens qui regrettaient, dans le cadre des cancers urothéliaux, le fait que les autorités d'enregistrement aient trop rapidement validé les immunothérapies et que finalement nous manquions de phase III et nous avions des incertitudes quant au bénéfice réel de ces médicaments par rapport aux chimiothérapies traditionnelles. Je me demande si le fait d'aller trop vite à moyen terme ne risque pas de nuire aux patients.

M. le P^r DUFOUR.- Je suis d'accord avec ce qui vient d'être dit. J'avais soulevé cette problématique à laquelle nous sommes confrontés ces derniers temps, c'est-à-dire des dossiers présentés de façon très précoce, uniquement sur des phases II non comparatives. Nous avons presque plus de phase III. Il faut redéfinir au point de vue doctrine ce que nous faisons par rapport à cela. Nous allons en avoir de plus en plus. Comme le dit Serge, les médicaments se renouvellent très rapidement. Ce n'était pas le cas de la chimiothérapie auparavant. Il y a une pression, de la part des patients et de l'industrie, pour avoir une autorisation le plus rapidement possible. Là, nous avons des médicaments per os. Il n'y a pas de problème de liste en sus. La seule demande, c'est le SMR suffisant. Nous sommes très gênés. Avec nos critères habituels, cela ne passe pas.

Il va y en avoir de plus en plus. Vu le recensement par la biologie moléculaire, nous allons avoir des sous-groupes où il y a 1 % des patients, avec 100 ou 200 patients. Que fait-on par rapport à cela ? Nous avons déjà accepté des médicaments avec des phases II dans des situations à peu près similaires. Il faut être cohérent sur l'ensemble. Soit il y a une population cible faible et il est difficile de monter une phase III, soit il est relativement important et c'est différent.

Les médicaments qu'on avait en première ligne avaient des phases III, mais pas tous. On en a accepté certains avec des phases II. Nous avons besoin d'une cohérence par rapport à cela.

M^{me} le D^r DEGOS.- Pour moi, la cohérence n'existe pas. Il faudra peut-être mener la réflexion avant de se décider.

M. le P^r DUFOUR.- J'ai proposé que l'on se penche sur la question.

M. LE PRÉSIDENT.- J'adhère à cela.

M. le D^r ROSENHEIM.- Bien entendu, je suis d'accord avec ce qui vient d'être dit. Le mot « dossier » est excessif pour ce produit, puisque nous avons une publication. Nous n'avons pas le clinical study report qui permet éventuellement d'identifier les faiblesses d'une étude.

Nous avons une publication de six pages qui est le résumé d'un rapport qui habituellement fait entre 500 et 15 000 pages. Je suis toujours un peu ennuyé pour cela.

Je ne comprends pas que l'on n'ait pas d'étude comparative. Pour ceux qui n'ont pas vu entièrement le dossier, l'étude porte sur sept cohortes de patients différents, chaque cohorte comportant une trentaine de patients. Sur cette base, je ne vois pas comment même attribuer un SMR faible. Je ne vois pas comment il pourrait être autre chose qu'insuffisant.

Malgré tout, nous sommes supposés rendre nos avis sur la base d'un niveau de preuve que je ne connais pas. J'ai beau regarder la grille de la HAS des niveaux de preuve, je ne vois pas figurer ce type d'étude.

Pour faire référence à un produit que nous allons voir, dans pas longtemps, le buprénorphine, s'il y avait eu une étude sans bras comparateur, nous aurions dit que les résultats sont extraordinaires vu la chute brutale de la consommation d'alcool. Nous aurions attribué une ASMR II et un SMR important si nous étions dans cette idée d'attribuer des SMR autres qu'insuffisants à des études de phase I.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M. le D^r KOUZAN.- Je partage les préventions. Mais ceci étant dit, nous sommes devant des thérapeutiques ciblées antagonisant des mécanismes physiopathologiques bien précis. C'est le premier point.

Deuxièmement, nous sommes à un peu à la phase où étaient les antibiotiques dans les années 50. Il y a tout d'un coup une efflorescence de molécules. Elles sont toutes développées un peu en parallèle. Cela fait qu'il y a des obsolésences qui apparaissent. Après, il y a un décalage.

Je rappelle simplement que l'alecicimab a eu une AMM conditionnelle.

Dans mon rapport, je terminais en disant qu'il faudrait que la conditionnalité de notre évaluation soit soulignée. Ceci étant dit, le ciblage à la fois in vitro et in vivo montre suffisamment de données pour que cela ne me choque pas qu'il y ait une conditionnalité de l'évaluation compte tenu des réponses qui existent dans les cas. C'est vrai que c'est un dossier embryonnaire.

Puis il y a un autre intérêt de ce médicament. Il est vrai que nous n'aurons pas de dossier dessus. Il est actif sur le ROS1. En tant que praticien de terrain, avoir des réponses complètes pour des patients pour lesquels nous n'avons pas d'autres alternatives, c'est une indication d'activité.

Je ne suis pas choqué de proposer une évaluation conditionnelle.

M. Le P^r GUILLOT.- Nous allons être en difficulté sur ces dossiers. J'ai tendance à être plutôt non pas laxiste, mais accueillant sur les dossiers de cancérologie. Les phases I/II, quand on est dans des situations où on n'a aucune alternative, c'est-à-dire qu'il y a soit les soins de support/soins palliatifs soit ce que l'on nous propose et quand nous avons les données que x % de patients répondent, x étant relativement élevé, nous prenons parce que nous n'avons rien et que nous payons pour voir, si j'ose dire.

Là, nous ne sommes pas dans cette situation.

Je me souviens du premier dossier ALK, on nous a expliqué que c'était une mutation rare et que nous n'aurions jamais de belles études comparatives, car c'est trop peu fréquent. Je suis étonné par le nombre d'ATU en France : 218. Cela veut dire que ce n'est pas si rare que cela. Au niveau mondial, on doit trouver 500 ou 600 patients mutés ALK dans cette situation. Le choix du comparateur sera difficile à cause de la rapidité d'évolution des données, mais nous devons avoir quelque chose d'un peu plus costaud.

C'est différent pour ROS qui est vraiment une mutation exceptionnelle. Mais on n'a pas de données spécifiques sur ROS. La demande n'est pas spécifiquement sur ROS.

Je trouve que c'est un précédent, d'autant que la tolérance n'est pas une merveille. Nous avons des hypertriglycémies de grades III/IV, donc des possibles pancréatites un jour ou l'autre, des troubles de l'humeur, des troubles cognitifs. Les signaux d'alerte de tolérance ne sont pas très rassurants sur des données qui portent sur de petites cohortes. Il y a autour de 200 patients au total. C'est peu.

Est-ce qu'on restreint uniquement à cause de la bonne réponse cérébrale sous réserve de la remarque de Michel sur « est-ce que les patients étaient irradiés ou non ? », etc. ? Est-ce qu'on restreint l'AMM pour les gens qui ont des métastases cérébrales, puisque nous savons que le crizotinib ne marche pas sur les métastases cérébrales ? Ou restons-nous insuffisants comme le propose l'autre Michel ? Mon cœur balance entre les deux.

Donner sur l'ensemble du dossier un SMR suffisant... De toute façon, il ne peut pas être important, mais cela me paraît compliqué car nous avons des alternatives et c'est aux laboratoires de démontrer que leur produit est efficace et non pas à la sécurité sociale dont ce n'est pas le métier.

M. le D^r KOUZAN. - C'est une AMM conditionnelle. En termes de place dans la stratégie, je suis d'accord pour la restreindre. Non pas sur les métastases cérébrales. Le problème des métastases cérébrales n'est « plus d'actualité ». Ce n'est pas le crizotinib qui est en première ligne, mais l'alectinib. Surtout, il faut dire que la prescription ne peut être que motivée par un phénotype de résistance prouvé par un prélèvement adéquat, en priorité in situ.

M^{me} le D^r DEGOS. - C'est un travail de recherche !

M. le D^r KOUZAN. - Pas du tout. Quand quelqu'un progresse, la doctrine maintenant est de refaire un prélèvement et de regarder quelle est la mutation de résistance. Avec un profiling NGS, nous savons exactement quelle est la mutation de résistance. Dans le tableau, vous savez que c'est ALK IL171N. Vous avez l'intitulé des lignes. On ne va pas voir l'IC50, mais vous savez en face de quelle mutation vous êtes et nous pouvons motiver la prescription en fonction de cela.

M. LE PRÉSIDENT. - C'est vrai, mais cela peut se prouver cliniquement.

M^{me} le D^r DEGOS. - Ton attitude est très empirique pour le moment. Tout cela n'est pas complètement démontré. J'incite violemment les gens à faire une étude qui démontrera cette attitude. Sinon, c'est la porte ouverte... D'abord, les dosages ne sont pas homogénéisés. On

ne sait pas si c'est dans la tumeur ou dans le sang circulant. Il y a beaucoup d'inconnues sur un concept qui me plaît beaucoup.

M. le D^r KOUZAN.- Non, je suis désolé. Ce qui est inconnu, c'est de caractériser l'IC50, mais les mutations, c'est de la pratique courante. On refait un prélèvement, on le passe au laboratoire de Lyon ou Grenoble pour mon cas et on a le phénotype de résistance. C'est ainsi que nous prescrivons l'osimertinib, etc.

M. le P^r DUFOUR.- Il faut valider avec des études plus poussées. Quand on fait des études de profiling moléculaire pour des tumeurs pour lesquelles nous n'avons plus de traitement, il n'y a pas forcément, parce qu'il y a la cible, la réponse thérapeutique avec le médicament en question. Il y a souvent des déceptions.

Il faut rester cohérents dans nos décisions. Nous avons vu le brigatinib il n'y a pas longtemps avec une étude du même type. On a donné SMR faible et ASMR V. Là, même en insuffisant, ce sera difficile à comprendre entre les deux dossiers.

La brigatinib, c'était une étude comparative, mais entre deux dosages du médicament et pas par rapport à un comparateur. Il y avait un taux de réponse intéressant avec des faiblesses du dossier que nous avons soulignées. Nous avons terminé, parce que cela peut être utile dans certaines situations, par SMR faible et ASMR V. Il faut rester cohérents dans nos décisions.

Après, il faut faire un travail sur ces études : ce que nous prenons comme critère, ce que nous acceptons et ce que nous n'acceptons plus. Il faut peut-être revoir au niveau de la doctrine ces dossiers très particuliers qui vont arriver de façon très importante.

M^{me} le D^r DEGOS.- Pour le brigatinib nous nous sommes laissé faire parce que c'était le premier à marcher sur les métastases cérébrales alors que le crizotinib ne marchait pas. Là, nous avons déjà le brigatinib. Si on ouvre la porte là, c'est la porte ouverte à beaucoup de flous pour la suite.

M. le P^r GUEYFFIER.- Je voulais renforcer l'idée qu'il y a besoin de réviser ou d'aménager la doctrine pour tenir compte des situations de plus en plus fréquentes de dossiers limités à des phases précoces non comparatives. C'est un point majeur.

Le deuxième point est la comparabilité entre la situation infectiologie et la situation cancérologie. C'est intéressant sur le plan intellectuel, physiopathe, etc., mais sur le plan évolutif, évolutionniste, les cellules cancéreuses, c'est plus complexe que les microbes. C'est comme cela, une remarque ! On aborde un problème de complexité qui laisse beaucoup de champs possibles pour pénétrer le marché.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a la contribution.

M. Le P^r THIERRY.- Elle est intéressante. Elle peut soulever un des points que l'on a discutés. C'est une contribution d'une association qui s'appelle « Patients en réseau » qui a deux réseaux sociaux, un dans le cancer du sein (plus ancien) et un autre dans le poumon. Cette initiative associe des patients et des centres de lutte contre le cancer. Ce sont des associations pas encore agréées qui ont des financements et un soutien scientifique et financier de l'industrie.

Il y a 1000 personnes déjà inscrites dans le réseau social cancer du poumon. En juillet/août, ils ont contacté des personnes qui étaient sous LORVIQUA avec un questionnaire de 67 questions. Ils ont eu 53 personnes qui ont accédé au questionnaire et 9 réponses exploitables. Les gens sont contactés par les oncologues et le réseau social.

Ce sont des patients entre 45 et 54 ans non-fumeurs, dans toute la France, répartis entre les sexes, vivant depuis cinq ans en moyenne avec un cancer du poumon, muté ALK, d'emblée métastatique, et traités par voie orale. Un seul patient était ROS1.

Le lorlatinib est leur troisième ligne de traitement. Ils reçoivent en moyenne trois autres médicaments par voie orale.

Plus de la moitié des répondants affirme que traitement a permis une amélioration de leur état physique. 67 % déclarent que le traitement a permis d'améliorer leur qualité de vie. Deux patients ont été perdus de vue ou ont eu un traitement interrompu.

C'est une contribution très favorable à la prise en charge. On apprend qu'il y a une cohorte nationale (IFCT- 1803 LORLATU) de tous les patients ayant reçu le lorlatinib est cours de constitution au sein de l'IFCT. L'objectif est de 300 patients, ce qui correspond à la cible, avec une première analyse pour le prochain congrès d'ASCO en juin 2020.

Sinon, c'est un médicament qui a l'air bien toléré, voie orale, etc.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour cette contribution éclairante.

On va passer au vote. Le laboratoire demande un SMR important et une ASMR IV.

(Il est procédé au vote.)

SMR faible : 6 voix

SMR insuffisant : 8 voix

Abstention : 1

Merci beaucoup.