



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 décembre 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 – Audition

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous allons demander à un autre membre de la Commission de se connecter au téléphone, car M. Lengliné ne doit pas assister à cette audition.

M. le D^r KOUZAN.- Il faudrait voir, car c'est beaucoup plus difficile à suivre que ce matin.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous allons fermer la connexion et la rouvrir.

(Les représentants de Pfizer entrent en séance.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous accueillons le laboratoire. Les personnes au téléphone, est-ce que vous pouvez nous redire vos noms ?

M. le P^r CLANET.- Michel !

M^{me} le D^r GARNIER.- Valérie.

M. le D^r KOUZAN.- Serge.

M. le P^r DUFOUR.- Je suis là, mais on entend de moins en moins bien.

M. le D^r ROSENHEIM.- Bonjour. Michel Rosenheim.

M^{me} DEGOS, Présidente.- [REDACTED] nous présente réellement les éléments du dossier, puis vous aurez un quart d'heure de présentation et un quart d'heure de discussion.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Le 29 novembre 2019, la commission a évalué le dossier LORVIQUA, lorlatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique avec mutation ALK qui ont progressé suite à alectinib ou céritinib comme premier traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase ou qui ont progressé après crizotinib et au moins un autre inhibiteur de tyrosine kinase qui vise le ALK.

C'est une AMM conditionnelle pour le produit, qui a été accordée sur les données d'une étude de phase I/II non comparative, l'étude 1001. Elle avait comporté sept cohortes. L'AMM a été accordée aux trois cohortes qui représentent les patients avec le profil que je vous ai cité dans le libellé d'indication, c'est-à-dire des patients en échec à une ligne de traitement par ITK ou bien deux lignes de traitement.

L'étude avait inclus un total de 138 patients. Les antécédents de traitement dans ces cohortes étaient hétérogènes. 28 patients étaient en échec à un inhibiteur de tyrosine kinase, soit une place de deuxième ligne pour le deuxième traitement, et 111 étaient en échec à deux ou plusieurs lignes de traitement par ITK plus ou moins chimiothérapie. Le taux de réponse était un des critères principaux de cette étude avec taux de réponse objective intracrânienne. Pour le taux de réponse objective globale évaluée par un comité de revue indépendant, il était de 40,3 %. Le taux de réponse objective intracrânienne globale pour les 57 patients évalués a été de 47,9 %. La médiane de survie sans progression était de 5,5 mois dans la cohorte en échec à un seul ITK et de 6,9 mois dans la cohorte en échec à deux ITK.

Les données de tolérance sont limitées tant sur la durée de suivi ainsi que l'effectif concerné par cette AMM. Mais on relève que les principales toxicités dans cette étude étaient les dyslipidémies (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie) et des neuropathies périphériques.

Sur ces données, la Commission a statué avec un SMR insuffisant pour justifier la prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication. La firme a souhaité être entendue pour contester ce niveau de SMR.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Vous avez la parole.

M. MOUMINOUX (Pfizer).- Merci, Madame la vice-présidente, Mesdames et Messieurs, je suis Jérôme Mouminoux, directeur accès au marché et affaires publiques pour le laboratoire Pfizer. Je suis accompagné du Professeur Nicolas Girard, pneumologue chef de service à l'institut Curie, et du Docteur Krulik, directeur médical oncologie du laboratoire Pfizer.

Nous sommes devant vous pour cette audition concernant le LORVIQUA qui est le seul traitement qui dispose depuis le mois de mai 2019 d'une AMM dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules ALK positif avancé dont la maladie a progressé après un traitement par alectinib ou céritinib comme premier ITK ou après crizotinib et au moins un autre ITK ALK positif.

Ce produit a fait l'objet d'une première évaluation au niveau de la Commission de la transparence qui a mené à un SMR insuffisant. Si c'était confirmé, il mènerait à une absence d'accès à ce traitement pour les patients en France.

L'objet de cette audition, c'est de solliciter un SMR important pour LORVIQUA et un niveau d'ASMR de niveau V et de solliciter une place dans la stratégie thérapeutique de ce cancer bronchique non à petites cellules ALK avancé.

La demande se base sur trois éléments principaux. Dans cette stratégie thérapeutique des inhibiteurs ALK de deuxième génération (deuxième ligne, troisième ligne et plus), il reste un besoin médical non couvert à ce stade de la stratégie thérapeutique. LORVIQUA aujourd'hui est le seul traitement qui dispose de données cliniques dans cette particularité et pour lequel un bénéfice a été observé pour les patients.

Enfin, la place de LORVIQUA dans la stratégie thérapeutique est conforme à son autorisation de mise sur le marché. Elle a été confirmée par les dernières recommandations.

Je vais maintenant laisser la parole au Professeur Girard.

M. le Pr GIRARD, pour Pfizer.- Bonjour Mesdames et Messieurs. Je suis Nicolas Girard, pneumologue à l'institut Curie, responsable l'institut du thorax Curie Montsouris. Je traite essentiellement des patients atteints de cancer du poumon. Je suis très impliqué en recherche clinique, à la fois comme participant à des essais à promotion industrielle, et je suis trésorier du principal groupe académique de recherche thoracique, IFCT (Inter groupe Francophone de Cancérologie Thoracique). Cela explique une grande partie de ces liens d'intérêt.

Nous parlons des cancers du poumon avec réarrangement de ALK. C'est un sous-groupe de patients particuliers : 5 % des cancers bronchiques non à petites cellules au stade métastatique. Pour ces patients, le traitement repose sur les inhibiteurs de kinase de ALK, les thérapies ciblées, qui ont montré historiquement leur bénéfice par rapport à une chimiothérapie à base de platine. Nous savons aujourd'hui également que ces patients avec réarrangement de ALK ne bénéficient pas des nouvelles options dans le cancer du poumon non muté comme l'immunothérapie.

Le traitement repose sur les inhibiteurs de kinase. Nous avons aujourd'hui cinq médicaments de ce type, représentés sur la diapositive : médicament historique de première génération, le crizotinib ; médicaments de deuxième génération, définis par le fait qu'ils vont être efficaces en situation d'échec du crizotinib, alectinib, céritinib et brigatinib ; et le lorlatinib, seul médicament de troisième génération efficace en situation d'échec de l'alectinib, du céritinib et du brigatinib.

Pourquoi les médicaments de générations ultérieures sont efficaces en cas de progression sur ceux de génération antérieure ? Il y a deux raisons. D'une part, leur efficacité au niveau intracérébral est supérieure. Dans la maladie ALK, le mode de progression des patients est essentiellement sous forme de métastases cérébrales souvent de développement rapide. Sur le plan biologique, ces médicaments sont susceptibles de couvrir les mutations de résistance émergeant après exposition à ces inhibiteurs successifs.

Donc, nous avons, comme cela, trois générations d'inhibiteur. Les patients les reçoivent successivement. La survie globale des malades est très élevée quand ils reçoivent plusieurs inhibiteurs de façon successive. Dans ma pratique, c'est compris entre quatre et sept ans. On a des données de vie réelle qui montrent des survies médianes de huit ans, chez ces malades ALK qui reçoivent successivement ces différents inhibiteurs. Nous avons le lorlatinib dans le cadre d'une ATU, en situation d'échec du crizotinib et des inhibiteurs de deuxième génération, ATU ouverte assez rapidement après la présentation des premières données avec le lorlatinib.

En pratique, nous sommes face à deux situations. On a la situation de patients qui sont les patients prévalents, historiques, représentés en bleu sur la diapositive. Cette stratégie est une stratégie dans laquelle les patients ont crizotinib en premier, puis à progression, un inhibiteur de deuxième génération, alectinib, céritinib et brigatinib, que vous avez évalué récemment dans cette indication post-crizotinib. À l'échec des traitements de deuxième génération en deuxième ligne, c'est la place du lorlatinib, c'est la place du lorlatinib dans le cadre de l'ATU et dans les recommandations de l'ESMO dans cette situation avec des patients qui ont reçu successivement les différents inhibiteurs.

La situation la plus récente, c'est celle liée aux changements de première ligne. Les médicaments de deuxième génération, notamment l'alectinib, ont démontré une supériorité par rapport au crizotinib. L'alectinib montre une survie sans progression de trois ans contre un an avec le crizotinib. Cela devient la première ligne thérapeutique.

On a l'alectinib, le céritinib, et plus récemment le brigatinib qui a montré les résultats de supériorité par rapport au crizotinib, mais il n'y a pas encore d'AMM pour le brigatinib qui est malgré tout positionné dans les recommandations de l'ESMO.

Dans cette situation, où nous traitons les malades par alectinib ou cériatinib en première ligne, nous avons besoin d'un inhibiteur de deuxième ligne. C'est là que le lorlatinib va pouvoir s'inscrire.

Ce sont les recommandations de l'ESMO. C'est la situation dans laquelle nous disposons de données avec le lorlatinib.

Une question, c'est de se dire : finalement, ces médicaments de génération suivante sont efficaces parce qu'ils couvrent les mutations de résistance aux inhibiteurs de situation précédente, donc faut-il rechercher les mutations de résistance ? Dans la maladie ALK, c'est particulier, c'est proposé dans les recommandations, mais cela ne drive pas le changement de stratégie thérapeutique vers un inhibiteur de génération suivante. Pourquoi ? Parce que la plupart des patients progressent au niveau cérébral. Faire des biopsies ou des ponctions au niveau de métastases cérébrales est très difficile dans la pratique, sauf si les patients ont une seule métastase opérée, mais c'est rare dans la maladie ALK.

Deuxièmement, si nous parlons de biopsie liquide pour rechercher les mutations, nous nous heurtons à la sensibilité des techniques. Il ne faut pas rechercher une mutation, mais une vingtaine de résistances de mutations qui ont été décrites. Face aux techniques dont on dispose pour analyser l'ADN tumoral circulant, nous n'avons pas assez de sensibilité. Dans la pratique, il y a moins de 5 % des patients pour lesquels nous disposons réellement de rebiopsie tumorale où nous recherchons les mutations de résistance. Il faudra probablement tendre vers cela dans le futur, mais aujourd'hui, ce n'est pas la pratique de routine.

Si nous regardons maintenant les alternatives au lorlatinib, dans cette situation d'échec TKI de deuxième génération, en ligne avancée ou en première ligne, il n'y a pas réellement d'alternative : pour la chimiothérapie, pour laquelle nous avons des résultats dans cette situation avancée chez les patients ayant reçu plusieurs inhibiteurs, l'efficacité est très faible. Ce sont deux études comparatives avec l'alectinib et le cériatinib versus chimiothérapie par pemetrexed ou docétaxel. Le taux de réponse est de l'ordre de 3 ou 7 %. Au niveau cérébral, qui est le mode de progression de ces malades, c'est moins de 5 % de taux de réponse. La chimiothérapie ne passe pas bien dans cette situation avancée post-inhibiteurs chez des patients ayant plusieurs inhibiteurs de kinase ou un inhibiteur de kinase de deuxième génération.

Deuxième question, pouvons-nous donner un inhibiteur de deuxième génération après un inhibiteur de deuxième génération, notamment du brigatinib après l'alectinib ou du cériatinib post-alectinib ? Là encore, les données sont limitées, car cela ne marche pas. Nous avons des données issues de très petites cohortes avec une efficacité faible. En fait, il faut passer à la génération suivante, car les mutations de résistance aux inhibiteurs de deuxième génération ne sont pas couvertes par les autres inhibiteurs de deuxième génération. C'est ce qui définit la notion de génération. Face à une résistance à un inhibiteur de deuxième génération, il faut passer à la troisième génération. C'est le lorlatinib.

Les données dont nous disposons dans l'étude 1001, mentionnée justement dans cette situation d'échec des inhibiteurs de deuxième génération, soit donné en ligne avancée en deuxième ligne après crizotinib, soit dans la situation d'un traitement de deuxième ligne post-deuxième génération en première ligne, ce sont ces données chez 139 malades avec un taux

de réponse de 40 % ; un taux de réponse intracrânienne élevé (près de 28 % de réponse complète cérébrale alors que c'est le mode de progression principal de ces malades) avec une survie globale de 20 mois après l'initiation du lorlatinib.

En termes de tolérance, le lorlatinib est un inhibiteur de kinase. Il a des effets métaboliques, comme cela été mentionné : des dyslipidémies pour lesquelles on dispose d'algorithmes de prise en charge. C'est une surveillance systématique chez ces patients. Il y a également des effets neurologiques surveillés sur le plan clinique.

Finalement, il y a très peu d'arrêts de traitement liés à ces effets indésirables : 3 % dans ces cohortes de l'étude 1001.

Compte tenu de ces résultats, le lorlatinib, c'est le traitement que tous les patients ALK vont recevoir à un moment donné de la prise en charge, après échec des inhibiteurs de deuxième génération, soit donnés dans une ligne avancée, soit donnés dès la première ligne, comme c'est le cas aujourd'hui. On a une efficacité qui répond aux enjeux de la prise en charge, notamment au niveau cérébral. C'est dans cette situation que nous disposons du médicament dans le cadre de l'ATU. C'est ce que mentionnent les recommandations de l'ESMO. Merci de votre attention.

M. MOUMINOX (Pfizer).- La dernière diapo. Au vu de ce qui a été présenté par le professeur Girard et dans le cadre de l'AMM de LORVIQUA, nous sollicitons un SMR important, une ASMR V dans la stratégie thérapeutique et une place dans sa stratégie thérapeutique qui correspond à l'AMM et aux recommandations de l'ESMO. Nous sommes à votre disposition pour répondre aux questions.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Merci. Nous avons compris l'intérêt de cet ITK de troisième génération.

J'ai une question à propos des métastases cérébrales. Nous sommes frappés par l'efficacité dont vous faites état. Est-ce que certains de ces patients ont eu d'autres traitements, notamment une radiothérapie cérébrale ?

M. le P^r GIRARD, pour Pfizer.- Dans l'étude 1001, presque 50 % des malades ont reçu préalablement une radiothérapie. Pourquoi ? Car le mode de progression sous crizotinib est souvent cérébral. C'est la même chose après un ITK de deuxième génération en ligne avancée. On utilise la radiothérapie soit de façon stéréotaxique, c'est-à-dire très localisée lorsqu'il y a une seule lésion. Mais quand il y a plusieurs lésions, on est obligé de faire une radiothérapie complète de l'encéphale. Effectivement, la plupart de ces patients ont eu une radiothérapie, mais souvent assez précocement dans la stratégie thérapeutique, puisque c'est surtout sous crizotinib que nous avons 75 % des patients qui progressent au niveau cérébral.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Il est difficile de faire la part entre la radiothérapie et les traitements sur l'efficacité dans les métastases cérébrales, vous êtes d'accord ?

M. le P^r GIRARD, pour Pfizer.- Effectivement, mais les 49 %, c'est tout au long de la stratégie thérapeutique antérieure. Ce n'est pas immédiatement avant le début du lorlatinib. Sur l'évaluation du taux de réponse intracérébrale, nous n'avons pas les données séparées des

patients qui auraient eu la radiothérapie juste avant lorlatinib, ce qui pourrait impacter le taux de réponse apportée. En revanche, beaucoup de patients dans l'étude 1001 ont reçu la radiothérapie bien avant, après le crizotinib, dans l'intervalle d'une autre ligne traitement.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Dans l'histoire de leur maladie. D'accord.

M. Le P^r MERCIER.- A-t-on des raisons de penser que le lorlatinib passe la barrière méningée alors que les autres ne la passeraient pas, ce qui pourrait expliquer la différence ?

M. le P^r GIRARD, pour Pfizer.- Je ne sais pas. Oui, ce sont des médicaments qui passent au niveau cérébral. Quand il y a métastase cérébrale, cette barrière est rompue. Les médicaments de seconde génération, comme lorlatinib, ont un passage intracérébral supérieur à celui du crizotinib.

M. le P^r CLANET.- J'ai une question sur les radiothérapies. Je vais la poser brièvement. Est-ce qu'à un moment donné, ce médicament peut éviter, en dehors de la radio chirurgie stéréotaxique, c'est certain, mais peut-on éviter la radiothérapie ? A-t-on des données sur ce sujet ?

M. le P^r GIRARD, pour Pfizer.- C'est une très bonne question. Les données sont limitées. La plupart des patients de l'étude avaient des métastases cérébrales ou une histoire de métastases cérébrales. La question de la prévention de la progression cérébrale se pose plus en première ligne qu'en ligne avancée où la plupart des patients ont déjà eu au moins un épisode de métastase cérébrale. Chez ces patients, nous savons que qui a fait une première métastase cérébrale a 70 % de risque d'en refaire une autre dans l'année qui suit. Aujourd'hui, il est difficile en l'absence de données précises sur le taux de réponse intracrânienne et la PFS intracrânienne d'évaluer cette notion de prévention de l'émergence de nouvelles métastases cérébrales.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Patrick Dufour ?

M. le P^r DUFOUR.- Sur la méthodologie, c'est un peu complexe. Vous partez d'une base de 276 patients dans laquelle vous avez sept cohortes. Finalement, il n'y en a que trois qui correspondent à l'indication demandée. Par la suite, au niveau de l'ECOG, les effectifs sont différents. Comment étaient calculés ces effectifs ? Sur quels arguments ? Et comment ont-ils été répartis ?

Deuxième question, comme vous l'avez dit, un certain nombre de patients avaient de la chimiothérapie, d'autres de la radiothérapie. Ce n'était pas à la marge : 50 % des patients. Nous n'avons pas les résultats. Nous ne savons pas ce que cela donne. Je n'ai pas trouvé le taux de patients qui avaient eu de la radiothérapie et ceux qui n'en avaient pas eu. Cela pose un problème d'interprétation dans l'ensemble de ces choses. C'est une étude qui est non comparative. Nous aurions peut-être pu faire des choses en troisième ligne. Vous dites que la chimiothérapie ne marche pas. Il y a quand même des résultats. Compte tenu des faibles effectifs, on a des écarts types qui ne sont pas petits, aussi bien pour le taux de réponse que pour la durée de réponse au traitement.

Si vous voulez, sur le plan de la rigueur scientifique, ce n'est pas optimal.

M. le P^r GIRARD, pour Pfizer.- Si je peux répondre sur l'aspect multicohortes, sur le plan clinique (et le laboratoire pourra compléter), l'objectif était de répondre aux différentes stratégies thérapeutiques chez ces malades qui sont très diverses. Plus nous avançons dans les lignes, plus les stratégies sont différentes et intègrent un ou plusieurs inhibiteurs de kinase. Le design multicohortes de l'étude 1001 répond à la diversité des patients qui à un moment donné sont en échec thérapeutique avec le besoin d'une ligne supplémentaire d'inhibiteur de kinase.

M. le P^r DUFOUR.- Entre la cohorte 3B, 4 et 5, il y a 28 patients, 65 et 48. Que cela corresponde à des situations différentes, je suis parfaitement d'accord, mais pourquoi a-t-on de telles différences d'effectif d'une cohorte à l'autre ?

M. le P^r GIRARD, pour Pfizer.- Je peux répondre sur la cohorte de deuxième ligne. Lors de la conduite de l'étude 1001, les médicaments de deuxième génération n'avaient pas encore d'AMM et n'étaient pas disponibles en première ligne. C'est pourquoi la cohorte de deuxième ligne lorlatinib, qui correspond à la stratégie actuelle, est de plus faible effectif. Je laisserai le laboratoire compléter.

Pour répondre sur la chimiothérapie et son efficacité, j'ai montré les résultats de la chimiothérapie en ligne avancée chez les patients ALK prétraités par un inhibiteur. Nous sommes sur des taux de réponse de moins de 10 %. On ne peut pas dire que la chimiothérapie est efficace dans cette situation.

Sur l'aspect radiothérapie/pas de radiothérapie, il faut mentionner la diversité des situations. Entre un patient qui a une seule lésion cérébrale traitée par stéréotaxie avec un taux de réponse élevé (de l'ordre de 70 %) et un patient qui a de multiples lésions cérébrales et qui va recevoir une radiothérapie encéphalique complète avec des taux de réponse de 25 %, nous sommes sur des situations complètement différentes et hétérogènes. Nous voyons dans les études qui ont conduit cette analyse plus précise radiothérapie/pas de radiothérapie que nous sommes impactés par le nombre de métastases, le moment de la radiothérapie dans la stratégie thérapeutique, comme on l'a mentionné.

M. le P^r DUFOUR.- Vous soulignez que ces résultats sont forcément très hétérogènes. Dans l'interprétation, c'est difficile. Vous dites vous-même que la radiothérapie a été faite dans des situations très différentes. Je le conçois parfaitement. Mais c'est une interrogation quand on interprète le résultat final.

Sur la chimiothérapie, vous ne m'avez pas répondu. Ces malades pouvaient avoir eu de la chimiothérapie à un moment ou un autre. Quel pourcentage de la chimiothérapie à un moment ou un autre ? Je ne parle pas dans le cas d'échappements mais avant à l'inclusion.

M. le P^r GIRARD, pour Pfizer.- Cela dépendait des cohortes. Je pense qu'une proportion importante de patients avaient reçu de la chimiothérapie. Dans la stratégie historique, quand nous n'avions pas les inhibiteurs de deuxième génération et du lorlatinib, notamment dans le cadre de l'étude, la seule option reste la chimiothérapie, dont nous voyons que les résultats finalement sont limités. L'étude 1001 s'inscrit à partir du traitement par lorlatinib et dans des situations de traitements antérieurs variables.

Pour interpréter le résultat final, il y a la réponse intracérébrale, mais c'est le taux de réponse objective globale qui est évalué. Les 40 % de taux de réponse, ce sont les taux de réponse globale chez ces patients au niveau de l'ensemble des cibles. La survie de 20 mois est globale. Elle ne dépend pas de la présence ou non de métastases cérébrales ou de leur prétraitement par radiothérapie.

M. le P^r DUFOUR.- Les écarts types sont importants. Pour le taux de réponse, ça va de 30 à 48 %. Pour la durée de réponse, ça va de 6 à 24 mois.

M. le P^r GIRARD, pour Pfizer.- Cette efficacité reste de toute façon supérieure à celle d'une chimiothérapie. Nous sommes dans une situation où le lorlatinib montre un signal d'efficacité fort après échec des inhibiteurs de deuxième génération.

M. le P^r GUEYFFIER.- Merci pour cette présentation. Quel est le plan de développement du lorlatinib dans ce type d'indication ?

M. le D^r KRULIK (Pfizer).- La suite est une étude en première ligne, une étude de phase III comparative versus crizotinib en première ligne. C'était dans le plan de développement. Compte tenu de l'évolution rapide des prises en charge thérapeutique et de l'efficacité vue sur les cohortes de phase I/II, il a été décidé de passer sur cette phase III pour laquelle il est attendu des résultats dans les mois qui viennent.

M. le P^r GIRARD, pour Pfizer.- En termes d'étude à venir, il y a une cohorte de vraie vie dans les cohortes de patients dans l'ATU. Avec IFCT, nous les reprenons. Nous aurons des données en vie réelle sur les patients de l'ATU.

Sur la question des mutations qui a été évoquée, l'IFCT a également une étude pour évaluer la faisabilité de rechercher les mutations après échec de l'alectinib, qui est le traitement de première ligne, pour driver la séquence thérapeutique vers le lorlatinib. C'est une question sur la notion de biomarqueurs et sa pertinence en pratique.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous sommes contents de voir que vous êtes partis dans des études observationnelles sur un plan institutionnel. Nous vous encourageons à le faire sur d'autres molécules.

M. le P^r GIRARD, pour Pfizer.- Avec l'IFCT, nous avons fait l'étude nivolumab vie réelle dans le cadre de l'ATU, lorlatinib, mais nous avons aussi en cours l'atézolizumab dans les petites cellules.

M^{me} DEGOS, Présidente.- C'est des messages à faire passer à vos collègues.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai deux remarques. Quand on regarde les différents taux de réponse, elles sont plus dictées par le fait qu'on puisse documenter une résistance ou pas. Par exemple, le taux de réponse quand on a une résistance ALK identifiée, c'est 62 % versus 32 % si une mutation n'est pas identifiée. La durée de la réponse est de 24 mois que la mutation est détectée dans le tissu versus 4,3 mois quand la mutation n'est pas détectée dans le tissu. Le driver principal, au vu du dossier, de l'efficacité du médicament, c'est vraiment le profil de résistance. On rejoint la problématique des maladies infectieuses.

Deuxième remarque, c'est un domaine qui évolue extrêmement rapidement, mais la phase III que vous êtes en train de faire est dépassée par rapport aux standards actuels puisque vous vous comparez au crizotinib alors que l'alectinib est maintenant le traitement de première ligne. Dans deux ou trois ans, nous n'aurons pas vraiment de datas supplémentaires confirmant la place du lorlatinib.

Je ne parle pas du fait que nous aurons des données de bien meilleure qualité, mais pour la place dans la stratégie, ce n'est pas l'étude de phase III actuelle qui va y répondre.

M. le D^r KRULIK (Pfizer). - Si je peux me permettre de dire, vous soulignez un point de difficulté de développement de médicament dans des stratégies qui vont vite et les besoins d'avoir des études comparatives. Quand nous avons débuté cette étude de phase III, le comparateur standard était le crizotinib. Il est très difficile d'en changer. Vous voyez, dans ces domaines où la recherche va très vite, une difficulté d'avoir des études de phase III randomisées qui sont forcément plus longues dans le temps.

M. le P^r GIRARD, pour Pfizer. - Sur la recherche de mutation dans le tissu, comme mentionné, dans l'étude 1001, elle ne concernait que moins de 50 % des patients, justement ceux pour lesquels il y avait une tumeur rebiopsable et avec la possibilité technique d'identifier ces mutations.

M. Le P^r GUILLOT. - Nous sommes quand même très en difficulté. Vous avez pris un schéma d'étude qui nous empêche strictement de pouvoir répondre à aucune des questions qui sont posées. Cette stratégie d'échec met tout le monde en grande difficulté.

Nous sommes contents de voir une étude observationnelle sur l'ATU. Il y a pas mal de malades qui sont retenus. Voilà ! Nous sommes contents de voir qu'une phase III va se mettre en place, certes en première ligne. C'est un commentaire général. Les mutations ALK, c'est relativement rare : entre 4 et 6 % d'un cancer fréquent. Cela fait des cohortes importantes. Si nous additionnons l'ensemble de vos cohortes, il y a un nombre de patients significatif qui aurait pu permettre de faire du comparatif avec de la randomisation sur des critères préspecifiés et en stratifiant sur la présence ou absence de métastase cérébrale, le type de chimiothérapie, de traitement. Cela aurait pu permettre de répondre à ces questions. Ce système de cohorte ne le permet pas, pénalise tout le monde.

Ce sont des commentaires, mais il est important de le dire à la fois aux académiques, M. Girard et à vous, le laboratoire.

De même chose, c'est presque boutade. Diapositive 4, vous mettez « cible le réarrangement ALK inhibiteur le plus puissant ». C'est du marketing ou avez-vous des éléments pharmacologiques pour le dire ? Je veux bien que ce soit le plus puissant. Je ne manipule pas personnellement le lorlatinib. Mais c'est quoi ? Vous avez vraiment de la « pharmaco » ? L'affinité sur la mutation est vraiment très supérieure ? J'espère.

M. le P^r GIRARD, pour Pfizer. - Les données de « pharmaco » montrent une inhibition plus profonde de l'activité kinase du récepteur ALK avec lorlatinib, car elle est réduite complètement à zéro.

Pour l'essai randomisé, nous sommes dans une situation complexe où les données montrent une faible efficacité de comparateur. Nous n'avons aucune donnée en chimiothérapie notamment en troisième ligne thérapeutique des patients ALK. Le comparateur chimiothérapie performe probablement de la même façon que ce qui a été montré dans les études alectinib versus chimiothérapie en ligne avancée, c'est-à-dire moins de 5 % de taux de réponse, et des données qui montrent un taux de réponse de 40 %. Il est compliqué de mettre en place un essai randomisé dans des conditions éthiques favorables.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Je vous remercie. Nous allons discuter entre nous.

(Les représentants de Pfizer quittent la séance.)

M^{me} DEGOS, Présidente.- Il y a des lacunes à cette présentation, mais il y a une volonté du point de vue académique d'aller un peu plus loin que ce que nous avons vu ce matin. Les deuxièmes générations ont toutes été vues. ALECENSA a un ASMR II avec des études comparatives. Les autres ont tous un SMR faible (ceux de deuxième génération). Non, c'est le brigatinib a un SMR faible.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour l'étude de phase III en cours, elle est versus crizotinib, comparateur de première ligne. C'est une autre indication que celle que vous êtes en train d'évaluer. Je voulais le repréciser pour que ce soit très clair pour tout le monde. En effet, le développement est en cours.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Qui a des commentaires ou question à poser ?

M. le D^r KOUZAN.- Par rapport à ce matin, c'est une fréquence de cancer qui est plus importante, dans laquelle on peut faire des études cliniques correctes. C'est un dossier prématuré qui a eu, d'ailleurs, une AMM conditionnelle. Ceci étant, comme nous sommes dans le domaine des thérapeutiques ciblées et que l'on sait que quand on fait une primo-prescription il y a l'apparition de clones avec l'apparition de résistances, sans parler des problèmes d'accessibilité qui sont maintenant réglés par la deuxième génération, nous sommes en clinique devant un besoin. Nous avons des patients à qui nous donnons le crizotinib ou les générations suivantes, et au bout d'un certain nombre de mois ou d'année, il y a des clones résistants qui émergent. Le lorlatinib est, pour le moment, la molécule active sur toutes les résistances qui ont été catégorisées. Quand la résistance est documentée, puisque quand ce n'est pas le cas, le taux de réponse s'effondre, il répond à un besoin clinique. Personnellement, je maintiens la recommandation de mon rapport, qui était SMR faible et ASMR V et de mettre une conditionnalité de la même manière que l'AMM. Donc l'industriel doit produire des données. Malheureusement, il va produire des données qui sont en décalage, car on est dans un domaine où cela évolue tellement vite qu'entre le moment où on met en place la phase III et un an plus tard, le comparateur n'est plus adapté. Néanmoins il y a un besoin clinique pour les gens qui ont eu deux lignes mais qui ont des mutations de résistance.

M. le P^r DUFOUR.- Par rapport à la fois dernière, il n'y a pas beaucoup d'éléments nouveaux. Cette étude est très hétérogène. Cela a été redit encore là. Chez les patients ayant une radiothérapie, nous ne savons pas ce que cela va donner. Il y a des patients qui ont une

chimiothérapie, il n'a pas su nous dire le pourcentage. La méthodologie est faible et il faut prendre le résultat avec prudence.

Comme je l'avais dit la fois dernière, et je rejoins ce que dit Serge, par rapport au brigatinib sur lequel on avait donné un SMR faible et ASMR V, nous avons un dossier à peu près du même niveau. Je ne vois pas pourquoi on ferait une différence entre les deux. J'en resterai à SMR faible et ASMR V.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je reviens sur ce que dit Patrick en dehors de sa recommandation de SMR faible. Nous sommes chargés (je vous le rappelle) d'une gestion de niveau de preuve et là il n'existe pas. Il n'y a pas de preuve d'efficacité. C'est une étude que l'on aurait appelée précédemment, il y a quelques années, de preuve de concept qui incite les firmes à avancer ou ne pas avancer pour un développement plus abouti.

Je rappelle ce que j'avais dit le jour où on avait vu ce produit en séance : pour le baclofène, s'il n'y avait pas eu de bras placebo, nous aurions crié au miracle en voyant s'effondrer la consommation d'alcool alors qu'avec un bras placebo, on s'aperçoit que la différence est minime, parfois même absente et parfois, le placebo est supérieur.

En outre, le dossier est, à mon sens, un dossier vide. Si je me souviens bien, on a qu'une publication de quelques pages contrairement à un clinical study report qu'il faut moins quelques centaines de pages qui permet d'examiner de façon importante ou approfondie les données. Sur une publication de six pages, je n'ai pas la possibilité de savoir du point de vue méthodologique si les données sont faibles. Je voterai, comme la fois précédente, insuffisant.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Merci.

M. Le P^r THIERRY.- Ce qui est embêtant, c'est les 250 patients prévus dans l'étude observationnelle dans l'ATU, qui est d'ailleurs référencé dans Clinical Trial. C'est une étude observationnelle. Nous pouvons noter que le critère primaire, c'est la PFS. Dans les critères secondaires, il n'y a pas la qualité de vie. C'est un peu dommage. L'étude sera finie en décembre 2020.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Dans un an.

M. Le P^r THIERRY.- D'ici là, nous sommes complètement en incertitude. On ne sait pas exploiter les données de l'ATU. Ce qui est compliqué, c'est : qu'est-ce qui se passe si on fait un SMR insuffisant alors que le produit est sous ATU et qu'il a eu son AMM de façon précoce avec un niveau de preuve très faible ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Et que brigatinib a un SMR faible. C'est un problème de cohérence.

M. Le P^r THIERRY.- Les résultats de l'étude observationnelle sont à prendre en compte dans la démarche.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Le fait qu'elle existe est majeur. Cela mérite d'être pris en compte. Ce matin, nous avons beaucoup regretté qu'un laboratoire concurrent ne fasse rien du tout et ne lève pas le petit doigt pour faire une étude. Là, elle est en cours et enregistrée sur le Clinical Trial.

M. Le P^r THIERRY.- Est-ce qu'on peut demander que la qualité de vie soit intégrée dans la démarche ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Oui, nous pouvons tout demander.

M. Le P^r GUILLOT.- Je vais être cohérent par rapport à ce matin où j'étais plutôt bienveillant. Là, nous avons un essai qui n'est pas propre du tout. Nous ne pouvons répondre à aucune question. Ce matin, nous avons un taux de réponse et une cohorte homogène. Nous pouvons dire que, sur cette cohorte homogène, il y a x % de réponse objective. OK. C'est une donnée. C'était une donnée qui était forte... forte dans sa faiblesse, mais forte, car nous pourrions nous y tenir.

Là, nous ne savons pas. Nous parlons de métastases cérébrales. Certains sont symptomatiques et d'autres non. Certains sont irradiés et d'autres non. Qu'est-ce que l'on peut faire de ces données ? Cela leur donne des hypothèses de travail, dont acte. Mais nous ne pouvons pas prendre au remboursement des hypothèses de travail.

Il est vrai que nous sommes en situation difficile. Il y a une ATU, un post-ATU, des patients qui ont le produit dans le cadre de l'ATU. Si nous disons non au remboursement, que vont faire ces patients ? Revenir à la deuxième génération ? Nous sommes pris en otage. Je ne comprends pas comment on peut présenter un tel dossier. C'est encore pire que celui de ce matin. Nous n'avons aucune réponse à aucune question.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous ne pouvons pas dire qu'il est plus mauvais que celui de ce matin, les données sont à peu près comparables et il y a une volonté de continuer à travailler dans ce dossier que l'on n'a pas du tout observée ce matin malgré nos questions et nos efforts.

M. Le P^r GUILLOT.- Dont acte. J'ai pris acte de l'engagement de Pfizer et de Girard sur les études avenir et c'est très bien. Mais sur les données que l'on a notre disposition aujourd'hui, cet après-midi, que peut-on dire ? Sur les sept cohortes, trois nous intéressent par rapport à l'AMM, mais comment savoir ? Il faudrait reprendre les données une par une pour savoir si celui-ci était symptomatique non irradié et n'a pas rechuté, etc. Nous n'avons pas l'information.

Un essai de phase I banal standard qui dit : « Mon objectif est le taux de réponse, mes critères d'inclusion sont nets et précis, et mon taux de réponse dans ces conditions est de tant. » Ce n'est pas extraordinaire, mais nous savons ce qu'il en est.

M. Le P^r GUEYFFIER.- Je partage l'idée que c'est au mieux un SMR faible avec une conditionnalité de voir les données de l'ATU l'année prochaine. Par contre, Jean-Pierre a posé une question et je n'ai pas entendu la réponse : que se passe-t-il si on met un SMR insuffisant maintenant par rapport à l'ATU ? Est-ce que l'ATU peut continuer ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il est dommage que les caisses ne soient pas là, parce qu'elles maîtrisent, mais si je ne dis pas de bêtise, il n'y a pas de nouveaux patients. Par contre, je pense qu'il y a une continuité de traitement pour ceux déjà traités dans le cadre de l'ATU. À vérifier.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est exactement cela. Il n'y aura pas de nouveau traitement. L'ATU, c'est un remboursement provisoire dans l'attente de votre avis.

M. Le P^r GUILLOT.- Si ce n'est pas au remboursement, les patients aujourd'hui sous ce produit n'auront plus le produit. Si vraiment nous aurons les données de Girard dans un an sur l'ATU, il faut conditionner.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous pourrions conditionner aux résultats de l'étude.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je rappelle l'évaluation faite pour ALUNBRIG qui est assez récente avec des données assez similaires. Nous allons l'ajouter dans les comparateurs cliniquement pertinents. Il a eu sur la base de données très similaires un SMR faible et une ASMR V. Vous avez à prendre en compte par cohérence ce qui s'est passé sur la classe au regard de votre doctrine.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Est-ce qu'au téléphone, des commentaires ?

M. le D^r ROSENHEIM.- Je voulais poser une question. Je ne me souviens plus du nom du produit qui a obtenu un SMR faible avec un dossier qui serait comparable. Est-ce que réellement le dossier ne comportait qu'une publication de six pages ou y avait-il un vrai dossier ?

M. le P^r DUFOUR.- C'est brigatinib, mais je ne peux pas répondre.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je n'ai pas souvenir d'un dossier où il n'y a qu'une publication.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour ALUNBRIG, brigatinib, vous l'avez évalué le 23 octobre 2019. C'était une phase II non comparative avec deux schémas posologiques. Chacun de ces schémas comptait 110 patients, donc à peu près le même effectif que pour cette étude de cohorte. C'était le taux de réponse. Vous avez accordé un SMR faible et une ASMR V.

M. le D^r ROSENHEIM.- Il y avait un CSR ?

[REDACTED], pour la HAS.- Il y avait un rapport d'étude.

M. le D^r ROSENHEIM.- Nous n'avons pas de rapport d'étude pour ce produit.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous avons un rapport d'étude. Le nombre de pages n'est pas équivalent, mais c'est un vrai rapport d'étude.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai deux commentaires. On a un rapport d'étude, il fait 148 pages. On ne peut pas dire que l'on se base sur six pages de datas. C'est inexact.

L'industriel a demandé une AMM conditionnelle. Les données sont insuffisantes pour avoir une AMM complète, mais il y a une mise à disposition de ce médicament. Personnellement, je pense qu'il comble un vide thérapeutique. Si on pouvait avoir une conditionnalité dans notre évaluation, ce serait la bonne voie à suivre avec un SMR faible et un ASMR V.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Tout le monde s'est exprimé. Nous pouvons passer au vote. La firme demande un SMR important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

A ? Faible

B ? Faible.

C ? Faible.

D n'est plus là.

E ? Faible.

F ? Insuffisant et je souhaite être identifié.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Il s'agit de Michel Rosenheim.

M. le D^r ROSENHEIM.- F souhaite identifier et justifier son vote. J'enverrai l'intitulé de mon vote par mail.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Ce SMR est faible.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ce SMR est faible à 13 voix et un vote pour insuffisant de Michel Rosenheim qui nous envoie les justifications qui seront présentes dans le compte-rendu.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Ils demandent un ASMR ? Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

A ? V

B ? V

C ? V

E ? V

F ? V

M^{me} DEGOS, Présidente.- Avec un enthousiasme !

Êtes-vous d'accord pour conditionner ce SMR faible aux résultats de l'étude observationnelle de l'ATU qui sera disponible en décembre 2020, dans un an... Non, elle termine en décembre 2020, donc on peut leur donner 18 mois.

M. le D^r ROSENHEIM.- Elle n'apprendra rien comme toujours.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Est-ce que vous voulez le conditionner ou le réévaluer dès lors que les données seront disponibles, ce que vous aviez fait pour ALUNBRIG.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous allons réévaluer comme pour ALUNBRIG.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dès lors qu'il y aura des données nouvelles, vous évalueriez, ce qui correspond au code de la santé publique. Nous ajoutons que nous voulons le revoir.

M. Le P^r THIERRY.- Avec un bras comparatif synthétique.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous pouvez tout demander. Il faut challenger l'idée. Qu'entendez-vous par « bras comparatif synthétique » ?

M. Le P^r THIERRY.- C'est à partir de données d'observation sur une population appariée. C'est ce vers quoi nous allons avec des AMM qui sont données, etc.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous pouvons parfaitement le demander.

M. Le P^r THIERRY.- Nous réduirons un peu les biais.

[REDACTED], pour la HAS.- Comparaison de données observationnelles versus une cohorte historique ou versus quoi ?

M. Le P^r THIERRY.- Versus une cohorte construite à partir de données observationnelles de patients appariés.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ce sont les cohortes historiques appariées en prospectif.

M. le D^r KOUZAN.- (*Incompréhensible*)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ce n'est pas en relation avec la conditionnalité, c'est pour demander une étude qui permettra de réévaluer le produit. Cette étude serait une comparaison d'une cohorte en prospectif versus des données historiques avec un appariement des patients entre le prospectif et le rétrospectif.

M. le D^r KOUZAN.- (*Incompréhensible*)

M. le D^r ROSENHEIM.- Pour une question de principe, je ne suis pas d'accord avec cette condition. On sait très bien que cette étude ne nous apportera rien de plus. Plutôt qu'appariées, dites « avec score de proportion ». Ce sera un tout petit peu mieux, mais de toute façon, dans l'expérience, l'analyse des données d'ATU ne nous a jamais appris quoi que ce soit. Cette condition, c'est pour se cacher derrière notre petit doigt et justifier un SMR qui est injustifié à mon avis.

M. le D^r CLANET.- Je vais un peu dans le sens de Michel Rosenheim. L'appariement vis-à-vis d'une cohorte historique dans le contexte où on a vu la mouvance qu'il y avait dans l'évolution des stratégies, je parie que cela pourrait faire mieux, mais vu ce qu'a dit Michel Cucherat, je suis sceptique sur ce que nous obtiendrons.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis d'accord, mais l'industriel fait une étude versus crizotinib...

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Serge, on ne vous entend pas.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous allons vous soumettre le libellé de l'avis et nous voterons à la prochaine séance de façon à ce que ce soit bien en accord avec l'ensemble de vos observations.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'autant que la stratégie étant très mouvante dans le cancer du poumon, nous devons voir ce que nous pouvons sortir. Nous proposons d'adopter le 8 janvier et nous regarderons à l'adoption la demande d'étude.

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