



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. TAFINLAR - MEKINIST – Réévaluation du SMR

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Daubert ne peut pas participer aux débats ni au vote.

(L'expert entre en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup de nous avoir rejoints. Nous avons le plaisir d'accueillir le Docteur Odier et, au téléphone, nous avons le Docteur Luchez, l'autre expert externe. Le chef de projet est [REDACTED]. Je lui cède la parole pour son exposé.

[REDACTED], pour la HAS.- Bonjour.

Il s'agit de la demande de réévaluation par le laboratoire des spécialités TAFINLAR et MEKINIST, à la demande du laboratoire, indiquées en association dans le cancer bronchique non à petites cellules avancé avec mutation BRAFV600.

L'association d'anti-BRAF avec un anti-MEK a une action synergique et permet d'inhiber la voie des MAP kinases à deux niveaux. Il s'agit du premier traitement ayant reçu une AMM dans cette indication.

Pour mémoire, vous avez déjà évalué ce dossier sur la base des résultats de l'étude BRF113928 de phase II non comparative qui était une étude multicohorte avec une cohorte hors AMM qui étudiait TAFINLAR en monothérapie, une cohorte qui étudiait l'association TAFINLAR/MEKINIST en deuxième ligne de traitement et une cohorte qui étudiait l'association en première ligne de traitement.

Vous avez octroyé en mars 2018 un SMR insuffisant dans la totalité de l'indication compte tenu de l'absence de donnée solide permettant d'établir la valeur pronostique de la positivité de BRAF chez ces patients et de l'absence de donnée robuste comparative versus des comparateurs cliniquement pertinents, notamment sur la survie globale versus chimiothérapie alors que cette comparaison était possible.

Le laboratoire sollicite pour cette réévaluation un remboursement dans un périmètre restreint par rapport à l'AMM et à sa première demande, à savoir uniquement en deuxième ligne de traitement ou plus, après échec des traitements standards actuels (chimiothérapie +/- immunothérapie).

Concernant les résultats d'efficacité de l'étude clinique déjà évaluée, seule la cohorte B est concernée par le champ de la réévaluation, en deuxième ligne de traitement. Aucune donnée actualisée n'est disponible (le prochain cut-off de cette étude est prévu fin 2020). Les indications et la posologie dans cette étude sont conformes à l'AMM. Les patients étaient diagnostiqués au stade métastatique et avaient reçu un doublé de chimiothérapie à base de sels de platine. Un tiers avait reçu deux lignes de traitement ou plus.

Le critère principal était le taux de réponse, évalué par les investigateurs. Il était de 63 %.

Les critères de jugement secondaires non hiérarchisés étaient la survie globale (de 17,6 mois) et la survie sans progression (dont la médiane était de 9,7 mois).

Je reviendrai plus tard sur la tolérance s'il le faut.

Les données pour cette réévaluation reposent sur les données de la cohorte B dont je viens de rappeler les résultats ; deux comparaisons indirectes ajustées versus les comparateurs cliniquement pertinents que sont la chimiothérapie et l'immunothérapie, en deuxième ligne de traitement. Il s'agissait d'études avec appariement comparant les patients mutés BRAF de la cohorte B avec des patients d'une étude randomisée comportant un bras docétaxel et un bras nivolumab, sans précision sur le statut BRAF. Donc il n'y a pas eu d'appariement sur le statut BRAF. Les résultats de cette MAIC ont suggéré la supériorité de la thérapie ciblée par rapport à la chimiothérapie et l'immunothérapie, bien que cette approche ne permette pas une évaluation sans biais de l'apport de la thérapie ciblée.

Le laboratoire a également déposé des données issues d'études observationnelles rétrospectives qui apportaient des informations sur les caractéristiques de ces patients, conformes avec les données retrouvées dans la littérature. Je laisserai les experts vous parler des caractéristiques des patients mutés.

Pour cette réévaluation en deuxième ligne, le laboratoire revendique un SMR modéré et une ASMR V. La population cible est estimée à environ 100 à 200 patients par an.

Pour ce dossier, vous avez reçu deux contributions patients.

Je passe maintenant la parole aux deux experts dont les rapports vous ont été envoyés : le Docteur Luchez du Service de Pneumologie et Oncologie Thoracique du CHU Saint-Étienne qui est présent par téléphone et le Docteur Odier, ici présent, pneumologue à l'hôpital Nord-Ouest à Villefranche-sur-Saône.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci, nous vous cédon la parole.

M. le D^r LUCHEZ. - Bonjour à toute la Commission. Pour commencer, sur le rapport, la question posée était la gravité de la pathologie. Le cancer bronchique est une maladie assez fréquente avec 50 000 nouveaux cas estimés en 2017, et grave puisqu'elle représente 30 990 décès. C'est la première cause de mortalité par cancer dans le monde actuellement.

La survie sans progression des patients atteints d'un cancer pulmonaire est d'environ 17 % quand nous prenons l'ensemble des patients pour la survie à cinq ans. Si on se concentre sur les patients métastatiques, la survie est proche de 4 %. Sur ces patients atteints de cancer bronchique, nous nous intéressons plutôt aux mutations BRAF, qui représentent à peine 2 % de l'ensemble des cancers bronchiques. Selon plusieurs données, je vous ai remis dans mon rapport que les patients BRAF semblent avoir un plus mauvais pronostic en termes de survie sans progression et de survie globale que les patients non mutés BRAF.

Nous voyons dans l'étude Biomarqueur France que les patients mutés BRAF avaient une survie plus proche des patients non mutés, voire des mutés KRAS, qui sont les deux ensembles ayant les moins bons pronostics actuels.

La réponse des différents traitements chimiothérapie et immunothérapie semble moins bonne chez les patients mutés BRAF, notamment les V600. J'ai cité l'étude de Julien Mazière, IMMUNOTARGET, on avait l'impression que tous les patients portant une altération moléculaire semblaient avoir une moins bonne réponse aux immunothérapies, sauf peut-être pour les BRAF. Mais les BRAF mutés sur une population qui se divise en deux grandes catégories aujourd'hui : les BRAF V600E, ou V600 en général, qui correspondent plutôt à des patients non-fumeurs plus proches des patients avec mutation EGFR, et les patients ayant les autres mutations BRAF qui sont très souvent des patients tabagiques ou ex-tabagiques.

Concernant la stratégie actuelle des patients atteints de cancer bronchique en deuxième ligne, elle dépend du traitement reçu en première ligne bien évidemment. Actuellement, les patients ayant une forte expression de PDL1 se voient proposer une immunothérapie en première ligne alors que les autres ont un doublé de chimiothérapie à base de platine. La deuxième ligne dépendra donc de s'ils ont eu ou non une immunothérapie en première ligne. S'ils n'en ont pas eu, nous serons tentés de leur donner alors que s'ils ont eu une immunothérapie en première ligne, nous proposerons plutôt un double de chimiothérapie à base de platine.

L'étude principale du dossier, c'est donc l'étude de David Planchard avec les trois cohortes de BRAF, notamment la B qui nous intéresse (ceux qui avaient le traitement en deuxième ligne). On a rappelé les résultats, juste avant, avec une PFS estimée à 9,7 mois.

C'est une étude de phase II non comparative. Il n'y avait que 57 patients dans cette cohorte. Compte tenu de la faible proportion de cette mutation BRAF, nous comprenons que les études sont difficiles à faire avec un grand très nombre de patients, notamment les études randomisées comparant, chez les patients BRAF, un traitement chimiothérapie/immunothérapie versus un traitement par TKI.

Cette étude qui comportait 57 patients avait une PFS à 9,7 mois. Quand on compare, par rapport aux autres données de la littérature actuelle, les patients en deuxième ligne, je prends les trois grandes études d'immunothérapie récentes, avec le nivolumab, le pembrolizumab ou l'atezolizumab, la PFS dans ces études étaient de l'ordre de 4 à 5 mois dans les différents bras chimiothérapie ou immunothérapie, alors que la PFS est plus proche des 10 mois avec l'association TAFINLAR/MEKINIST, ce qui montre que les patients ont un réel bénéfice en PFS, même si nous ne pouvons pas comparer directement ces données parce que pas issues des mêmes études.

Les données sur la survie globale de 17 mois dans la cohorte B. Pareil, la survie globale dans les différentes études était plutôt aux alentours de 11 mois pour la chimiothérapie, 13 mois pour l'immunothérapie. Nous avons encore un bénéfice en survie globale chez ces patients.

En termes de tolérance, on avait de nombreux effets secondaires. De nombreux patients diminuaient à la dose dans la cohorte B. Les principaux effets secondaires sont ceux que l'on peut voir dans la vraie vie, ce sont plutôt la fièvre et les frissons. Nous avons des anomalies de type rhabdomyolyse par moment, mais qui sont facilement gérables. Puis, il y a une toxicité potentielle cardiaque méritant un suivi avec le cardiologue, une toxicité dermatologique méritant un suivi dermatologique. Je leur ferais voir les ophtalmologues devant la toxicité ophtalmologique potentielle.

Ces patients tolèrent assez bien les traitements. Sur deux patients que j'ai eus, une a eu le traitement pendant deux ans, sans jamais diminuer la posologie, avec simplement des frissons de temps en temps, qui sont largement supportables, d'après elle. Ce sont des patients que l'on voit essentiellement en consultation et donc qui viennent beaucoup moins souvent que les autres pour des hospitalisations, des complications éventuelles des traitements avec un bénéfice en termes de coût sur le coût de l'hospitalisation, puisque le coût du traitement est bien plus important que les traitements de chimiothérapie, mais pas forcément ceux d'immunothérapie actuellement.

Voilà ce que j'avais à dire sur la tolérance et les différentes données que nous pouvons avoir (les principales).

Concernant la population cible, j'avais essayé de faire un calcul du nombre de patients. Finalement, j'ai fait deux erreurs dans mon rapport. La première est que j'étais parti du nombre de patients total, 50 000, auquel j'avais pris 2 %. Mais cela représente tous les cancers bronchiques, à petites cellules ou non à petites cellules. Les adénocarcinomes représentent à peu près la moitié de ces cas, donc on a 25 000 à la place de 50 000. Ensuite, nous sommes en deuxième ligne de traitement. Nous avons 50 à 60 % qui arrivent réellement deuxième ligne de traitement. Le chiffre de 860 que j'avais peut largement être divisé par quatre et arriver autour de 200 à traiter chaque année.

Voilà le principal que j'avais à dire. C'est un résumé du rapport que j'avais fait. Par rapport à ce traitement et aux données que nous avons actuellement et surtout au peu de patients que nous avons vu dans la vraie vie qui ont bénéficié du traitement, nous avons un bénéfice net en termes de qualité de vie, mais aussi en termes de survie sans progression et de survie globale. Les deux patientes que j'ai eues à traiter sont à quatre ans de la maladie en un excellent état général. A priori elles vont vivre encore quatre ou cinq ans.

Je m'arrête là.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci beaucoup. Nous allons écouter notre autre expert et nos experts de la Commission, puis nous aurons une discussion générale avec vous et des questions à vous poser.

M. le Dr ODIER. - Bonjour. Je suis praticien hospitalier dans un centre hospitalier général qui pratique beaucoup d'oncologie thoracique. Je vous remercie de me donner la possibilité d'exprimer mon opinion de clinicien et mon analyse de la littérature pour ce sous-groupe de patients très rares.

Pour moi, la question de l'indication de cette double inhibition se pose sur le fait de reconnaître ou non si la mutation BRAF V600 est un driver oncogénique ou pas. Pour illustrer le propos, voilà la présentation d'un patient envoyé pour une pneumopathie traînante qui se voit découvrir un adénome carcinome BRAF muté V600E avec atteinte péricardique pleurale et pulmonaire. Il avait un PDL1 à 90 % et il a donc bénéficié d'une immunothérapie première, dont il a reçu deux cures avec une détresse respiratoire en six semaines, imposant son admission en soins continus avec drainage péricardique et pleural. Le tramétinib/dabrafénib a été introduit en RCP devant l'altération de l'état général et la recherche d'une réponse rapide à ce traitement avec une amélioration qui a été patente : un nettoyage radiologique

en moins d'un mois qui est typique de ces drivers oncogéniques que l'on connaît dans le cancer du poumon, que ce soit l'EGFR, l'ALK ou le ROS1. On a une très bonne tolérance du traitement, une reprise de l'activité professionnelle, une réponse persistante.

Le cas illustre un des propos que je voulais souligner. Dans cette population, il y a un surrisque de mortalité en absence de réponse, notamment quand on les expose à l'immunothérapie, le bénéfice potentiel chez les patients altérés et le taux de réponse élevé de ces patients.

L'amélioration du pronostic de nos patients cancéreux pulmonaire a pu être obtenue sur tout par la découverte de l'addiction oncogénique et de l'immunothérapie. Est-ce que la mutation BRAF V600 se comporte une addiction oncogénique et comment elle se comporte face à l'immunothérapie ?

Dans la littérature, il faut bien distinguer deux populations très différentes expliquant probablement pourquoi, sur les données rétrospectives, il y a de grosses différences entre cohortes décrites. La première population, les V600, composée majoritairement de V600E comporte beaucoup plus de non-fumeurs que les V600. Il y a une égalité homme/femme alors que les V600 comportent plus d'hommes. Les caractéristiques démographiques sont donc claires et distinctes. Il n'y a quasiment pas de co-mutation, ce qui pousse le rôle de driver oncogénique comme on a dans l'EGFR, l'ALK ou le ROS1.

Il y a un différentiel de réponse à nos traitements avec potentiellement une meilleure réponse au pemetrexed dans la population des V600, une meilleure réponse prouvée par Planchard aux inhibiteurs de BRAF.

Face à la chimiothérapie, la population de BRAF muté sur des cohortes appariées semble plutôt avoir des taux de contrôle de maladie et de PFS similaires. La cohorte qui montrait qu'il y avait un bon pronostic sous chimiothérapie de ces patients était une cohorte américaine et comprenait probablement beaucoup plus de taxanes. Dans l'étude Biomarqueur France de Couraud, il est clairement démontré que les BRAF semblent moins bien répondre à la chimiothérapie à base de taxane, ce qui pourrait expliquer le caractère discordant des données observationnelles rétrospectives. Les V600E semblent mieux répondre au pemetrexed comme les ALK.

Comment se comportent les BRAF mutés face à l'immunothérapie ? Il y a trois données rétrospectives disponibles dans la littérature. On peut retenir que le taux de PDL1 semble plus fréquemment élevé que dans une population sans driver mutationnel, mais ce taux de PDL1 ne semble pas prédictif de la réponse à l'immunothérapie, ce qui expose nos patients à un risque d'hyper-progression quand on les met en première ligne sous immunothérapie seule quand le PDL1 est supérieur à 50 %. D'authentiques réponses à l'immunothérapie ont été décrites chez les BRAF mutés, parfois très prolongées, sans qu'il soit bien possible de définir la population qui en bénéficie le plus. Dans la cohorte rétrospective de Julien Mazière, il est évoqué un potentiel bénéfice chez ces patients pour les fumeurs et les non V600E, ce qui corrobore les constatations de nos patients : plus ils sont fumeurs, plus ils répondent à l'immunothérapie. Le bénéfice de l'immunothérapie semble meilleur que les cohortes d'EGFR et d'ALK, mais inférieur à celui des populations non mutées.

Concernant le bénéfice de la double inhibition, il n'y a pas d'autre thérapeutique ciblée disponible si nous comparons aux patients qui ont des mutations ALK, ROS1. Signalons que le profil de réponse est identique à celui obtenu pour les TKI de première génération pour l'EGFR et l'ALK. Les comparaisons indirectes avec la chimiothérapie offrent le plus de chance de réponse en deuxième ligne avec cette double inhibition. Et aussi pour les PS à 2. En tant que clinicien, la toxicité me paraît tout à fait maîtrisable et acceptable.

La place de l'inhibition de BRAF dans nos algorithmes thérapeutiques doit se faire face à ce que l'on pratique habituellement, que j'ai schématisé comme cela. Nous regardons si les patients ont une atteinte ciblable : habituellement, l'EGFR, l'ALK ou le ROS1. Sur le BRAF, vous avez répondu qu'il n'y avait pas de données assez probantes pour les exposer en première ligne à la double inhibition. Ces patients BRAF mutés soit sont PDL1 positif et bénéficient donc d'une immunothérapie première de type pembrolizumab soit bénéficient d'une chimiothérapie première à base de sels de platine et d'une drogue de troisième génération, souvent le pemetrexed, s'ils ont un PDL1 inférieur à 50 %. Ils sont secondairement en deuxième ligne. On leur propose en seconde ligne soit de l'immunothérapie soit les bras contrôles habituels de taxotère, éventuellement de pemetrexed s'ils n'en ont pas eu ou d'erlotinib à visée compassionnel.

La question de la double inhibition de BRAF chez nos patients se pose face à cet algorithme thérapeutique avec, à l'avenir, l'impact de l'arrivée de l'immunothérapie en première ligne. Pour tous les cancers bronchiques non à petites cellules, il sera discuté l'immunothérapie en première ligne, lorsqu'elle sera acceptée. Si c'est le cas, il nous restera peu d'alternatives thérapeutiques en deuxième ligne. Les patients qui bénéficieront de l'immunothérapie en première ligne n'auront comme possibilité de traitement en deuxième ligne que le pemetrexed (s'ils ne l'ont pas eu, ce qui est souvent le cas), le TAXOTERE ou l'erlotinib. L'immunochimiothérapie qui devrait arriver permettra de limiter le risque d'hyperprogression. Mais chez les patients ayant un PDL1 supérieur à 50 %, si on fait une immunothérapie seule, nous garderons le surrisque pour les patients. Il y a une moins bonne réponse aux taxanes des BRAF. C'est la cohorte Biomarqueurs France qui le suggère. Nous aurons donc chez ces patients un besoin médical non couvert. Je me suis posé la question en tant que clinicien : s'il fallait faire une étude avec les BRAF V600 en deuxième ligne, quel serait le bras contrôle à prendre ? Il y a actuellement un besoin médical absolument pas couvert en deuxième ligne et, en outre, au-delà des difficultés de recrutement des patients liées à la rareté de la maladie ou du caractère éthique de cette étude randomisée, difficile de réaliser une étude comparative dans cette situation. Je vous remercie.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci à vous. Je cède la parole peut-être à Patrick Dufour puis Serge Kouzan qui avait aussi fait un rapport, puis François Gueyffier.

M. le Pr DUFOUR.- Je ne vais pas reprendre tout ce qui a été déjà dit, qui déclare bien la problématique actuellement. Nous avons donné un SMR insuffisant lors du premier passage de cette association, il y a quelques mois. Par rapport au dossier initial, l'étude pivot est toujours la même, mais le changement le plus important, c'est que la revendication n'est plus la première ligne, mais en deuxième ou au-delà après chimiothérapie ou immunothérapie. C'est à notifier.

Ils ont apporté d'autres éléments sur le plan d'études observationnelles et de comparaisons indirectes versus la chimiothérapie.

Sur l'étude telle que présentée la fois dernière, maintenant, cela ne concerne plus qu'une seule cohorte, la B. Les effectifs ne sont pas très importants (57 patients). On a dit qu'il y avait une difficulté de recrutement compte tenu de la rareté de la pathologie.

Dans cette cohorte, la quasi-totalité des patients, 98 %, avait eu de la chimiothérapie (chimiothérapie standard et reconnue). Par contre, aucun n'avait eu d'immunothérapie ni de recherche du taux de PDL1 au niveau de la tumeur.

Le taux de réponse est important, 66,7 %, mais peu de réponses complètes (ce que l'on voit assez habituellement), 4 %. La durée de réponse est également intéressante, 11,6 mois. La PFS est de 67 % avec une médiane de 8,6 mois. On n'a pas de données en survie globale.

Il y a des problèmes de tolérance, comme on le voit avec les thérapies ciblées, avec 37 % d'événements indésirables graves (de grade III-IV dans 37 % des cas) et un arrêt du traitement lié à ces événements dans 21 % des cas, avec des problèmes d'insuffisance rénale. Ce sont des effets secondaires habituels.

Une étude comparative a été rapportée par le laboratoire, indirecte avec docétaxel et nivolumab. Le problème, c'est qu'il n'y a pas d'appariement sur BRAF, ce qui pose un problème sur l'interprétation des résultats.

Ils rapportent trois études observationnelles, deux sont au niveau français, l'une nationale, d'autre régionale, avec des effectifs, quand on se cantonne aux BRAF, assez faibles avec un traitement soit par l'association soit juste par l'inhibiteur, lequel n'est pas toujours celui suggéré dans la demande du laboratoire. Puis, il y a une étude américaine également rétrospective. Les données sont relativement succinctes. C'est difficile d'avoir de l'interprétation sur ce domaine.

Sur le facteur pronostique, il y a des discussions entre les publications. Certains donnent une valeur pronostique et d'autres n'en donnent pas. C'est le cas de l'IFCT. D'autres groupes n'ont pas la même vision des choses.

En synthèse, c'est une étude de phase II et pas comparative pour des raisons liées aux effectifs et la population. Dans le sous-groupe des patients traités en deuxième ligne (ici, c'est après chimiothérapie puisqu'il n'y a pas d'immunothérapie), le profil de tolérance est connu et généralisé avec une évaluation faite selon les investigateurs, un taux de réponse de 66,7 %, une durée significative et une survie globale également intéressante, d'après les investigateurs, à 10,2 mois. Il y a des faiblesses dans l'étude. Nous en avons déjà parlé la dernière fois. Les effectifs ne sont pas très importants. Il n'y a pas de comparaison directe à la chimiothérapie, mais des comparaisons indirectes qui ne tiennent pas compte, dans le comparateur, du statut BRAF. Aucun patient n'avait eu d'immunothérapie. Cela a été très bien expliqué dans les rapports précédents qu'il y avait potentiellement une place même si l'efficacité n'est pas toujours très importante. Les études observationnelles rapportées par le laboratoire sont des effectifs très faibles et ce n'est pas toujours le même inhibiteur qui est choisi. Il y a des études

avec inhibiteur seul ou inhibiteur + inhibiteur de MEK. C'est difficile d'interprétation : quand nous partons d'effectif de 10, il n'y a plus grand-chose à la fin.

Pour moi, le dossier est globalement de qualité faible. L'argumentation sur la possibilité de monter une étude comparative est critiquable. Tout à l'heure, sur un des rapports, on a dit que la population cible potentielle en France serait de 200 à 300 patients. Au niveau européen, il faut multiplier les chiffres par 10. Avec les États-Unis et l'Asie du Sud-Est, il faut multiplier par quatre. Cela permettrait d'avoir une étude, mais comme le produit est connu et a une efficacité, cela peut poser des problèmes éthiques de faire entrer des malades dans de telles études.

On a une absence de données robustes comparatives une absence de donnée spécifique de l'immunothérapie chez les patients BRAF mutés. Quelques études sont parues. La place de l'association dans la stratégie thérapeutique est difficile à déterminer par rapport à la chimiothérapie et l'immunothérapie.

Si nous sommes dans la demande du laboratoire, qui est une restriction, nous sommes après échec de chimiothérapie ou d'immunothérapie, sachant que nous n'avons pas de résultat de l'inhibiteur en cas d'immunothérapie, en tenant compte du besoin et des résultats de la phase II, montrant une efficacité potentielle du produit, quand on se situe après chimio-immunothérapie, il n'y a actuellement pas de traitement, pas d'alternative. L'étude n'est pas excellente, mais je pense que, quand on se situe après chimio-immunothérapie, c'est la seule possibilité qu'il y ait. En traitement de recours, je pense que le produit devrait être mis à disposition des patients.

Compte tenu de la faiblesse de l'étude, je proposerais SMR faible et ASMR V.

M. LE PRÉSIDENT.- Serge, veux-tu ajouter quelques éléments clés ?

M. le D^r KOUZAN.- Nous sommes devant une première génération de traitement ciblé sur le RAF. La problématique de cette première génération, c'est qu'il y a une résistance assez rapidement. Patrick l'a dit : le dossier est très médiocre. Ce qu'ils ont amené n'amène rien. Il ne compare pas des poires et des pommes, mais des pommes et des raisins. Il y a des biais.

Quand nous regardons une de leurs études rétrospectives, la survie selon que l'on diagnostique le BRAF trois mois ou plus de trois mois après le diagnostic de l'état du cancer métastatique, la PFS change de 7 à 52 mois. C'est une illustration un peu expérimentale du fait que quand nous faisons de la rétrospection, nous avons des biais de sélection. Si nous faisons le diagnostic de BRAF plus trois mois après la découverte des métastases, ce sont des cancers plus indolents.

En gros, le laboratoire n'amène rien de plus. Ceci étant, c'est un traitement ciblé, certes de première génération.

Je note que le taux de réponse est identique que ce soit en première ou en deuxième ligne. Comme il y a un taux de réponse, après avis d'expert, puisque c'est vraiment une tumeur très rare (beaucoup plus que ALK). À Chambéry, nous n'en avons vu que deux ou trois, morts très rapidement. Après l'avis de gens qui envoient tous les jours, cela réagit aussi bien que les

traitements pour EGFR. Je suis partisan, comme Patrick, en dépit du fait que le dossier est proche de la vacuité, d'évaluer cela comme SMR faible et ASMR V. Les industriels ne se concentrent pas sur les BRAF de première génération, mais des pans RAF pour circonvenir les problèmes d'activation paradoxale de RAS qui est propre aux inhibitions BRAF.

M. LE PRÉSIDENT.- Les associations de patients.

M. Le Pr THIERRY.- Il y a deux contributions. La première contribution est par une association très récente avec de vrais patients.

Pour résumer, ils sont étonnés de la non-prise en charge éventuelle, car ils font le parallèle avec l'AMM dans le mélanome. Ils prennent en compte le fait qu'il sera très difficile de recruter des patients pour faire une étude randomisée. Ils parlent d'une cohorte Rhône-Alpes qui n'a retrouvé que 60 patients en six ans, dont uniquement le tiers en état de participer aux essais. La contribution est positive. Ils disent que les patients attendent une nouvelle thérapeutique, une augmentation du taux de réponse et une augmentation de la durée de survie sans progression.

Voilà pour cette petite association. Il y a une incompréhension quand même sur la possible non-prise en charge. On la retrouve dans la contribution de la Ligue nationale contre le cancer. Il est présenté trois entretiens qualitatifs, sachant la demande de témoignages n'a pas été suivie d'effet. Ce sont des démarches spontanées de trois patients vers la Ligue. Ils ont procédé à des entretiens qualitatifs. Un patient est sous association en quatrième ligne après la chimiothérapie et même du nivolumab interrompu très vite. Un deuxième patient a été mis sous l'association après une RCP à l'IGR. Il y était le 18 mai, mais a dû suspendre le 20 mai parce qu'il y a eu un changement de stratégie avec radiothérapie. Un troisième patient a reçu une immunothérapie puis le traitement MEKINIST/TAFINLAR à partir de mars.

La Ligue, sur ces trois cas, met qu'il y a une bonne réponse au moins sur un premier patient avec une disparition à l'imagerie de nodules et ganglions, note qu'il y a des reprises de poids, que l'association semble bien tolérée et qu'au final, il y a un sentiment d'incompréhension et d'injustice avec une inquiétude sur la poursuite du traitement à partir de juillet.

La synthèse de la Ligue est de dire que l'association répond aux besoins et aux attentes des patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

Nous avons eu des exposés très complets et complémentaires. Avez-vous des questions aux experts externes avant de délibérer entre nous ?

M. le Pr DUFOUR.- Je voudrais demander aux experts externes la problématique d'un inhibiteur de BRAF après immunothérapie. Vous avez bien expliqué les résultats de l'immunothérapie chez le malade BRAF. Ce n'est pas forcément la même chose qu'avant, mais nous n'avons pas de données après, sauf ce qui est rapporté sur les quelques cas. Mais dans l'étude proposée, aucun patient n'avait reçu de l'immunothérapie.

Pensez-vous qu'il faut donner une autorisation pour ce médicament chez des malades ayant eu une chimiothérapie et une immunothérapie, dans la mesure où l'immunothérapie est indiquée ?

M. le D^r ODIER.- Je le disais dans le rapport : je n'ai que trois données rétrospectives sur l'immunothérapie et cette sous-population de BRAF. Je pense que c'est difficile de répondre à cette question. L'immunothérapie seule fait prendre un risque d'hyper-progression. Comme dans les ALK, il y a plus de surexpression de PDL1. Nous allons exposer les patients à l'immunothérapie avec un risque d'hyper-progression, qui est une perte de chance pour les patients. Nous ne savons pas définir les BRAF qui répondent le mieux à l'immunothérapie, mais le PDL1 ne semble pas être le marqueur prédictif de réponse.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Le Docteur Luchez ?

M. le D^r LUCHEZ.- J'ai la même analyse que Luc. Aujourd'hui, les patients BRAF en première ligne, on a l'impression qu'ils hyper-progressent. C'est le cas d'une de nos patientes que l'on a un petit peu sauvée en la mettant sous association. Nous n'avons pas de données robustes là-dessus. La question ne se posera plus beaucoup dans quelques mois avec l'arrivée des associations de chimiothérapie et immunothérapie pour les patients avec PDL1 inférieur à 50 %. Pour ceux qui ont un PDL1 supérieur à 50 %, l'immunothérapie fait courir un peu de risque aux patients. C'est mon analyse personnelle.

M. le D^r ODIER.- Si je peux répondre à la question, il y a des patients ne sont pas accessibles à l'immunothérapie du fait du caractère symptomatique de leur maladie, notamment au niveau cérébral. Suspendre l'administration de ces traitements à une immunothérapie première serait une perte de chance pour nous.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Nous allons délibérer entre nous.

(M. Odier quitte la séance ; M. Luchez raccroche.)

À nouveau, nous avons un dossier sur une maladie grave, mais un peu frustrant sur le plan méthodologique. C'est un peu un souci. Patrick et Serge l'ont souligné, bien qu'en fin de propos tu disais qu'il n'y avait pas d'alternative malgré les manques après échec de chimiothérapie et immunothérapie, il n'y avait pas d'alternative. Nous manquons un peu de preuves. C'est le problème.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce n'est pas frustrant, c'est atterrissant. Vous avez fait les comptes. En France, il y a 2000 patients, multipliés par 10 en Europe. Ce n'est pas développé par une petite firme qui est une start-up. C'est Novartis qui développe ces médicaments.

En franchement, je ne sais pas où nous allons si nous continuons à donner des dossiers comme cela.

M. le D^r KOUZAN.- Puis-je tempérer cela ? Pour le BRAF, j'ai demandé à mes collègues. Chambéry est un gros centre. Ce n'est pas un CHU, mais presque en termes de recrutement. En 10 ans, nous en avons vu deux. Pourquoi ? Une des réponses est que la recherche de BRAF n'était jusqu'à présent pas systématique. C'est déjà un argument important. Si on ne le cherche pas, on ne le trouve pas. Jusqu'à présent, BRAF n'est qu'une des options non

proposées systématiquement dans les plateformes régionales. Mais authentiquement, il est également très rare.

Il est vrai qu'il y a des difficultés potentielles de recrutement. Ceci étant, actuellement, les BRAF de première génération, plus personne ne va les développer, car il y a cette histoire d'activation paradoxale du RAS. Les industriels ont tourné la page de cette étape.

Demander des études comparatives pour cette association, c'est peine perdue. Il n'y en aura plus du tout. Ceci étant, il y a des réponses. Vous avez vu le scanner. Ce sont des histoires de chasse, etc. Nous ne pouvons pas nous déterminer uniquement sur un scanner. Mais quand nous posons la question aux gens qui en voient régulièrement dans les centres de référence, le taux de réponse, la première fois qu'on les traite, c'est comme pour les EGFR.

M. Le P^r GUILLOT. - Je vais essayer d'être cohérent avec mon intervention sur le dossier précédent. Ce qui est nouveau, comme l'a dit Patrick, ce ne sont pas les données, c'est la revendication et le positionnement du produit dans la demande de remboursement. On passe en deuxième en troisième ligne. Cela change beaucoup. Nous avons certes des données affligeantes, mais nous sommes dans une situation de désert thérapeutique dans une pathologie grave, particulièrement agressive a priori chez les cancers du poumon BRAF mutés. Ça semble être la même chose dans d'autres modèles tumoraux. Nous avons des patients qui n'avaient plus de ressources thérapeutiques chez qui nous apportons un bénéfice. C'est ce que disent les associations de patients, les experts, etc.

Il est sûr que l'insuffisant en première ligne lors de notre précédente évaluation était logique et raisonnable. Autant, le changement de revendication dans la ligne de stratégie thérapeutique me laisse penser qu'il lui faut laisser une place avec un SMR faible et un ASMR V.

M. LE PRÉSIDENT. - Nous comprenons qu'il y ait une revendication nouvelle qui change peut-être un peu la donne, mais sur l'efficacité en tant que traitement de deuxième ligne, nous manquons de bille, même par rapport au traitement de première ligne.

M. Le P^r GUILLOT. - Ce n'est pas tant la ligne que le fait que nous soyons le désert thérapeutique. Les gens seront traités avec chimiothérapie, chimio-immunothérapie ou immunothérapie. Une fois passé ce stade, s'ils sont en rechute ou en échappement, nous n'avons rien. Nous reprendrons les chimiothérapies, etc. Mais nous n'avons rien.

Même si les données sont tout à fait affligeantes, il faut insister. Nous ne sommes pas comme dans UK sur la fréquence. Nous sommes dans un besoin non couvert et nous avons un produit qui apporte quelques réponses. Je lui laisserais sa chance. Nous pouvons demander, parce que c'est Novartis, qu'ils nous donnent des datas supplémentaires, dans trois ans par exemple, sur l'efficacité prospective dans ce type de pathologies. Globalement, ces inhibiteurs de BRAF associés aux inhibiteurs de MEK, permettant de contourner l'activation paradoxale de RAS, ce sont des traitements qui semblent marcher « en basket » et non pas en tumeur, pas en organe.

Ce serait le premier exemple tumoral traité par l'association, on ne saurait pas ce que cela fait, mais l'activité pharmacogénétique paraît assez forte avec ces molécules.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je pense qu'il faut rester cohérent par rapport à notre évaluation précédente. Il n'y a pas de bras comparateur. Je sais qu'il n'y a rien d'autre, mais on aurait pu le faire versus soins de support comme c'était demandé par les associations à une époque. Puis, je ne connais pas le niveau de preuve de « on en a besoin » !

M. LE PRÉSIDENT.- Mais aussi d'efficacité dans ce cas de figure après immunothérapie et chimiothérapie.

M. le P^r DUFOUR.- Je vais dans le même sens que ce qu'a dit Bernard. Après chimiothérapie et immunothérapie, actuellement, il n'y a rien pour ces malades. Le dossier n'est pas général, mais il y a 57 patients qui ont tous eu de la chimiothérapie (98 %). Le taux de réponse n'est pas rien. La moitié, ce serait même déjà bien et avec une durée de réponse intéressante et une survie intéressante. Si au terme de chimiothérapie et d'immunothérapie quand elle est possible, on ne propose rien alors que nous savons qu'il y a un produit qui a potentiellement une efficacité, je pense qu'on n'est pas loin de la perte de chance pour ces patients en troisième ligne.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis d'accord. D'autre part, concernant les cancers avec mutation additive, l'immunothérapie ne marche pas, sachant que le BRAF est celui qui est le moins inefficace. Grosso modo, l'immunothérapie n'est pas une option dans les EGFR, ALK, etc.

M. le P^r NIAUDET.- Nous avons entendu dans les rapports que, chez certains patients, cela peut sauver leur vie. Quelles seraient les conséquences de donner un SMR insuffisant ? Est-ce que cela signifie que ces patients n'auront plus accès à ce type de traitement ? Ou bien est-ce qu'il y aura une solution pour eux d'y avoir accès ?

M. LE PRÉSIDENT.- Le médicament est à disposition, pas dans cette indication.

M. le P^r NIAUDET.- Ils auront accès.

M. LE PRÉSIDENT.- Il est en vente. Hors AMM.

M. le D^r ROSENHEIM.- Sauver la vie, cela me semble être un bien grand mot pour des patients dont on se contente de prolonger la survie.

M. le D^r KOUZAN.- Je ne suis pas d'accord avec ce que tu dis. Quand il y a 66 % de taux de réponse, dont 4 % de réponse complète, cela change la vie des gens.

M. le D^r ROSENHEIM.- Mais cela ne leur sauve pas la vie.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu as raison, mais le problème, c'est la preuve. Nous avons suffisamment parlé de ce dossier. Nous pouvons passer au vote.

Le laboratoire demande un SMR modéré dans le nouveau périmètre, deuxième ligne de traitement ou plus échec des traitements standards actuels, c'est-à-dire chimiothérapie et immunothérapie. Qui est pour un SMR modéré ?

(Il est procédé au vote.)

SMR faible : 8 voix

SMR insuffisant : 8 voix

M^{me} GATTULLI pour la HAS. - Le Président ayant voté insuffisant, le SMR insuffisant l'emporte.

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

