



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. TAFINLAR/MEKINIST – Audition

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Daubert ne peut pas participer à cet examen ni au vote.

M. le P^r DAUBERT.- Je me déconnecte ?

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Oui. Vous raccrochez.

M. le P^r DAUBERT.- Je me reconnecte comment ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous vous ferons un mail quand le dossier sera clôturé.

(M. Daubert raccroche.)

(Les représentants de Novartis entrent en séance.)

M^{me} DEGOS, Présidente.- Bonjour. Installez-vous. Nous accueillons le laboratoire Novartis qui va présenter ses observations sur le dossier TAFINLAR/MEKINIST.

C'est d'abord [REDACTED] qui va nous rappeler les éléments du dossier et puis vous aurez la parole pour 15 minutes.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour les membres au téléphone, nous avons un souci de micro que nous solutionnons.

Je vous rappelle que nous avons des membres au téléphone qu'il est important d'annoncer les diapositives pour qu'ils puissent suivre.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Et de vous présenter pour qu'ils puissent suivre qui dit quoi.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est une demande d'audition des spécialités TAFINLAR (dabrafenib) et de MEKINIST (trametinib) indiquées en association dans le cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600.

Vous aviez évalué une première fois ce dossier en mars 2018 en octroyant un SMR insuffisant dans la totalité de l'indication et vous avez réévalué en novembre dernier à la demande du laboratoire dans un périmètre restreint par rapport à l'AMM, à savoir en deuxième ligne de traitement et plus après échec des traitements standards actuels (chimiothérapie et/ou immunothérapie).

Pour rappel, les données reposent sur une étude de cohorte de phase II non comparative en ouvert chez 57 patients porteur d'une mutation BRAF V600E en deuxième ligne de traitement et plus avec comme critère principal le taux de réponse globale évaluée par les investigateurs qui était de 63 % ; de comparaisons indirectes ajustées versus les comparateurs cliniquement pertinents que sont la chimiothérapie et l'immunothérapie comparant les patients BRAF mutés de l'étude de cohorte avec des patients d'une étude randomisée comportant avec un bras docétaxel et un bras nivolumab. Les résultats de cette comparaison ont suggéré la supériorité de la thérapie ciblée, bien que cette approche ne

permette pas une évaluation sans biais des résultats. Enfin, il y avait des données issues d'études observationnelles rétrospectives qui apportent des informations sur les caractéristiques des patients et sur le type de mutations, données conformes avec celles retrouvées dans la littérature.

Sur la base de ces données, compte tenu de l'absence de comparaison directe versus les traitements standards actuels (chimiothérapie et immunothérapie), notamment versus chimiothérapie alors que celle-ci était faisable, et de l'incertitude quant à la valeur pronostique de la mutation BRAF V600, vous avez octroyé un SMR insuffisant et considéré que la place dans la stratégie thérapeutique en deuxième ligne de traitement et plus n'était pas établie.

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

M^{me} ORÉFICE (Novartis).- Bonjour et merci de nous accueillir pour cette audition. Je suis Caroline Oréface, directrice de l'accès au marché pour l'oncologie chez Novartis. Je suis accompagnée d'un expert externe, le Professeur Pierre-Jean Souquet, pneumologue oncologue aux Hospices Civils de Lyon et pour Novartis du Docteur Buturuga et M^{me} Siciliano.

Slide 2, comme cela vient d'être évoqué, la Commission a émis un avis défavorable au remboursement pour l'association TAFINLAR/MEKINIST dans l'indication des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules muté BRAF, dans le cadre de la resoumission du dossier en deuxième en deuxième ligne et plus.

Dans le cadre de l'audition, nous sollicitons la réévaluation du SMR en niveau faible pour permettre un remboursement de cette association dans l'indication restreinte (j'insiste sur ce point) par rapport au périmètre de l'AMM des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules mutés BRAF V600E, uniquement en deuxième ligne et plus.

Je laisse la parole au Professeur Souquet pour apporter son éclairage sur les caractéristiques de cette mutation et sa prise en charge.

M. le P^r SOUQUET pour Novartis.- Diapositive 3, je suis Pierre-Jean Souquet, je travaille à aux Hospices Civils de Lyon. En 1999, j'ai été un membre fondateur de l'intergroupe francophone de cancérologie thoracique dont j'étais président pendant deux ans. J'ai créé en 2003 les référentiels de cancérologie thoracique qui sont réévalués chaque année et qui sont le référentiel de pratique français. J'ai une expertise dans les travaux sur les cancers mutés BRAF. J'étais coordonnateur de deux essais académiques, un régional et un français tiré de la cohorte des biomarqueurs France de Fabrice Barlesi. J'ai participé en tant qu'investigateur aux essais vémurafénib, dabrafénib seul et dabrafénib/tramétinib, enfin l'étude IMMUNOTARGET dont nous parlerons tout à l'heure.

J'ai mis mes liens d'intérêt.

Slide 4, le cancer du poumon n'est pas un cancer fréquent mais une association fréquente de cancers rares. Grâce au plan cancer, l'Institut National du Cancer a mis en place des plateformes de biologie moléculaire partout en France. Depuis plusieurs années, tous les

cancers bronchiques non à petites cellules, localement avancés, disséminés, non épidermoïdes, peuvent bénéficier d'une recherche des altérations moléculaires. L'altération moléculaire BRAF faisait partie du premier panel INCa qui, depuis, s'est renforcé et enrichi. Il y a des altérations moléculaires fréquentes, KRAS, EGFR, éventuellement ALK, mais il y a de plus en plus d'altérations moléculaires connues qui sont rares : BRAF V600E, c'est autour de 1 %. Nous avons cMET, RET, NRG1, etc. Ce sont des altérations autour de 1 % ou moins de 1 %.

Dans tous les référentiels nationaux et internationaux, nous avons des idées fortes et simples en pneumo-oncologie. Quand nous avons une altération moléculaire ciblable, nous utilisons un traitement ciblé qui est plus efficace que la chimiothérapie en comparaison face à face avec nettement moins d'effets secondaires graves comme peuvent entraîner la chimiothérapie et, heureusement moins fréquent, l'immunothérapie.

Quand il n'y a pas d'altération oncogénique, nous utilisons l'immunothérapie ou, depuis une dizaine de jours, l'association immuno-chimiothérapie. Nous utilisons la chimiothérapie en cas de contre-indication à l'immunothérapie.

Diapositive 5, ces mutations BRAF n'entraînent pas une sensibilité particulière à la chimiothérapie. Sur la courbe de gauche, vous voyez un graphe sorti de l'étude Biomarqueur France de Fabrice Barlesi, permise grâce à l'Institut National du Cancer. La courbe bleue et rouge, ce sont les patients EGFR mutés et ALK. C'est la même chose pour les ROS. Ces trois altérations moléculaires entraînent une chimiosensibilité particulière, notamment au pemetrexed et un peu moins au bevacizumab. Tous les autres biomarqueurs n'entraînent pas de chimiosensibilité.

Sur la courbe de droite, c'est l'étude régionale où on a apparié des patients BRAF V600E par rapport à une population sans aucune mutation connue, appariée suivant les facteurs pronostiques habituels du cancer du poumon. Il n'y a aucune différence de l'efficacité de la chimiothérapie. La mutation BRAF n'apporte pas de chimiosensibilité particulière.

La diapositive 6 insiste sur la différence de population parmi les BRAF. Il y a deux populations différentes. Il y a les mutations BRAF V600E ciblées. Ce sont des patients hommes/femmes à peu près identiques en pourcentage. 40 % de non-fumeurs alors qu'il n'y en a que 5 % dans les BRAF non V600E. Ce sont des patients plus âgés, donc plus fragiles.

La diapositive 7 parle de la place de l'immunothérapie. Vous avez les résultats de l'étude IMMUNOTARGET de Julien Mazière de Toulouse reprenant toutes les données rétrospectives des centres français, de grands centres européens et quelques centres américains. Quelle que soit la mutation, l'immunothérapie n'entraîne pas de signal particulier d'efficacité. Quand on fait la comparaison entre les patients fumeurs et les patients non-fumeurs, la survie sans progression est de 4,1 mois chez les fumeurs versus 1,9 mois chez les non-fumeurs. Dans la population des BRAF, la survie sans progression médiane chez les BRAF V600E est de 1,8 mois, c'est-à-dire qu'on n'a pas le temps de les évaluer après trois à quatre cycles d'immunothérapie qu'ils ont déjà progressé. Dans les autres BRAF (non V600E), nous avons une survie sans progression habituelle, à plus de quatre mois.

Cette moindre efficacité des immunothérapies chez les non-fumeurs est connue dans tous les essais. Nous avons mis l'essai KEYNOTE 01, mais c'est vrai pour tous les essais sur l'atezolizumab ou le nivolumab. Chez les non-fumeurs, l'immunothérapie marche moins.

Diapositive 8, en résumé, en première ligne, aucun pneumo-oncologue n'utilisera d'immunothérapie seule même s'il y a un PDL1 très élevé. On sait que les altérations moléculaires entraînent un moins bon résultat de l'immunothérapie avec des risques d'hyperprogression importants. On va faire une chimio-immunothérapie, ce que l'on a le droit de faire depuis une dizaine de jours, sans notion de ce que cela donne dans les BRAF V600E.

En deuxième ligne, quand nous aurons utilisé le platine, pemetrexed et immunothérapie, nous n'aurons que les taxanes avec la seule molécule ayant l'autorisation de mise sur le marché, le docétaxel, dont on sait les effets secondaires avec plus de 20 % de neutropénie fébrile, des risques de diarrhées, d'alopécie. C'est difficile à appliquer chez les patients âgés avec un taux de réponse de 7 % et une survie sans progression de trois mois. Nous avons la possibilité de faire du TAXOL-bevacizumab, mais cette association n'est pas prise en charge et n'est pas faite dans tous les centres français. Nous sommes vraiment en difficulté, car nous avons un manque de possibilités thérapeutiques pour nos patients. Et nous n'avons pas de possibilité en troisième ligne.

Sur la diapositive n° 9, nous rappelons l'efficacité de l'association dabrafenib/trametinib en deuxième ligne, avec un taux de réponse notable (deux tiers) et une survie sans progression de 10 mois en deuxième ligne. C'est l'équivalent de l'erlotinib contre l'EGFR. Il y a la même médiane de survie sans progression. Ça prouve bien que BRAF est une altération moléculaire oncogénique et que les TKI ont une efficacité analogue aux TKI de première génération. On sait que le profil de tolérance de l'association TAFINLAR et MEKINIST est bon.

Pour nous, pneumo-oncologues, ce qui est assez impressionnant, c'est de voir que l'association de deux TKI qui peuvent poser problème entraîne moins d'effets secondaires que le dabrafenib seul ou vémurafénib, notamment sur le plan des toxicités cutanées. Nous n'avons pas besoin de surveillance de dermatologue, ce qui est toujours difficile quand nous voyons la démographie française en dermatologie.

La diapositive suivante rappelle qu'il y a quelques études de cohorte rétrospectives (diapositive 10). Il y a un faible nombre de patients, que ce soient des études internationales, américaines ou françaises. Cela traduit la rareté de ces BRAF V600E. Sur le graphique de droite, on voit que numériquement, même si cela n'a aucune valeur statistique, les patients qui ont eu la chance d'avoir des inhibiteurs de BRAF ont eu un meilleur résultat que ceux qui n'ont pas bénéficié de cette thérapeutique.

En résumé, la diapositive 11 donne les points clés. C'est une mutation rare, 1 %, soit environ 100 patients par an en France. C'est une vraie mutation oncogénique dont la recherche est disponible via la plateforme INCa dès le diagnostic. Nous avons les résultats en même temps que l'EGRF, et quelques jours après ALK, ROS et d'autres anomalies. Il n'y a pas de sensibilité particulière à la chimiothérapie, ce qui est très différent de ALK, ROS et EGRF, dont on sait que c'est un facteur prédictif de sensibilité à la chimiothérapie. Ils ont un meilleur pronostic. La population BRAF V600E est différente de la population BRAF V600, puisqu'il y a plus de

non-fumeurs, ce sont des personnes plus âgées et il y a une égalité homme/femme. Il y a une moindre efficacité de l'immunothérapie que par rapport aux autres patients. C'est vrai pour toutes les altérations oncogéniques, sauf pour KRAS, mais c'est en train d'être démembré puisque nous voyons des altérations moléculaires rares et nous voyons arriver des molécules extrêmement intéressantes. Il n'y a pas d'alternative thérapeutique en ligne 2 après immuno-chimiothérapie, donc il y a un vrai besoin médical. Nous connaissons l'intérêt du dabrafenib/trametinib pour les BRAF V600 en ligne 2 et au-delà. Nous n'avons pas de possibilité de les prescrire, car le pharmacien peut ne pas les délivrer. Le dernier patient auquel j'ai prescrit cette association est une brave dame qui vit en Ardèche. Il n'y a plus de pneumo-oncologue en Ardèche. Elle fait 200 km pour venir à Lyon. Elle travaillait au CERN, qui a le même statut que l'OMS. Elle va chercher en Suisse à Genève ses médicaments et retourne dans son Ardèche. C'est un creve-cœur de ne pas avoir cette possibilité. Pour tous les pneumo-oncologues, c'est une perte de chance.

Par ma voix, je veux transmettre notre inquiétude. Nous avons de plus en plus d'altérations moléculaires mises en évidence. L'INCa nous a poussés à avoir des WGS. Nous avons un « whole genome sequencing » dans le programme Oragene ou Venuoia. Nous avons des altérations moléculaires qui font moins de 1 %. Nous avons déjà les résultats de plusieurs altérations. Des molécules arrivent. Elles vont passer devant votre commission et n'auront que les essais de phase II, car quand il y a 0,2 ou 0,3 ou 1%, il n'est pas possible de faire des essais de phase III ou de phase II randomisée. Nous devons qu'à vous fournir des essais de phase II. Je vous remercie de votre attention.

M^{me} ORÉFICE (Novartis). - Je reprends la parole pour la conclusion (slide 12).

Tenant compte du besoin médical non couvert, notamment pour ces patients en deuxième ligne et plus comme cela vient d'être évoqué, tenant compte de la mauvaise sensibilité à la chimiothérapie, de la moindre sensibilité à l'immunothérapie et de celle mal connue à l'association immuno-chimiothérapie, compte tenu également du rapport bénéfice/risque favorable de cette association, nous sollicitons un SMR faible et une ASMR V dans l'indication restreinte des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules BRAF muté V600E en deuxième ligne et plus uniquement.

Merci pour votre écoute. Nous sommes à votre écoute pour les questions.

M^{me} DEGOS, Présidente. - Merci beaucoup.

M. Souquet, vous insistez sur le fait qu'il s'agit vraiment des V600E dans la demande. Dans les résultats présentés, une étude a bien porté sur la mutation V600E dans la mesure où vous nous expliquez que la mise à disposition de cette mutation était arrivée assez récemment dans le temps. Quel est le pourcentage de véritables V600E dans votre étude ?

M. le P^r SOUQUET, pour Novartis. - La recherche de mutation V600E était disponible dès le début. Nous savions que seuls les BRAF V600E étaient sensibles à l'association dabrafenib/trametinib. Dans l'essai de Novartis, c'était uniquement les BRAF V600E. Dans toutes les études, notamment l'étude régionale, on comparait les BRAF V600E aux BRAF non V600E. Depuis le début, l'étude porte uniquement sur les V600E.

M^{me} DEGOS, Présidente.- D'accord. C'était important de le préciser. Y'a-t-il des questions dans la salle ?

M. Le P^r GUILLOT.- Mon intervention est plus sur la fin de votre intervention. Nous sommes sur des populations faibles. On ne va pas partir sur des études de phase III, randomisée, avec un grand nombre de patients, etc. Mais nous sommes plus dans la preuve de concept que dans le résultat thérapeutique fort. Pourquoi ? 100 en France, cela veut dire qu'au niveau international on peut avoir une cohorte relativement importante. Quand on voit la faiblesse des résultats de la chimiothérapie dans cette situation de deuxième ligne (vous avez dit que le docétaxel, c'est 7 %, je ne suis pas pneumologue), on se dit que si votre produit a vraiment une efficacité attendue, nous serons très loin de cela. Pourquoi ne pas avoir monté d'emblée une étude peut-être non comparative mais avec des arguments ou des éléments de méthodologie permettant soit des comparaisons à des séries historiques par score de propension ou d'autres techniques de statistique pour s'appuyer sur la mise en évidence de différence. Nous n'avons que des données descriptives. C'est franchement dommage, notamment en deuxième ligne. Le problème est crucial dans la deuxième ligne, plus que dans la première ligne où avec l'immuno-chimiothérapie, vous avez des réponses quand même intéressantes.

Il est dommage que vous n'ayez pas (pas vous, mais la firme) monté des études que vous saviez fragiles au plan méthodologique en ne vous assurant pas du maximum de robustesse possible. In fine, cela pénalise les malades. Nous obéissons à un certain nombre de règles en fonction des résultats obtenus pour donner des SMR faibles, importants ou autres, et des ASMR de tel ou tel niveau. Là, nous avons très peu de choses permettant d'entrer dans ces règles. Vous connaissez bien ces règles chez Novartis. Il faut se mettre en situation. Finalement, les malades seront pénalisés à cause de la faiblesse des études que vous venez dans certaines situations.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Je reprends. Il y a des sociétés savantes qui sont capables de colliger les résultats. Êtes-vous organisés ? Même si le laboratoire ne veut pas développer une étude complètement organisée, avez-vous un projet pour faire des études sur ces patients rares qui méritent certainement que l'on aille plus loin dans la connaissance des médicaments ?

M. le P^r SOUQUET, pour Novartis.- Je peux parler en tant qu'ancien président de l'IFCT et président honoraire. Nous avons lancé une étude avec l'HER. C'est 1 %. Nous allons faire un essai de phase II. En deux ans, nous allons colliger 20 à 25 patients. Il n'est pas possible de faire des essais de phase II randomisés. Pourtant, c'est le grand groupe francophone. Il y a un problème budgétaire, financier. Le laboratoire nous a donné le produit gratuitement. Sur nos fonds propres, nous menons les études.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous ne sommes pas obtus en demandant des études de phase III pour des cas cliniques avec 1 % des patients. Une phase II bien conduite, même non randomisée, nous conviendrait.

M. le P^r SOUQUET, pour Novartis.- Il y a une étude internationale. Une fois que nous avons des résultats identiques ce que donnait le gefitinib ou l'erlotinib en première ligne des EGFR,

et je m'inscris en faux, puisque, quand un patient est muté EGFR, on ne lui fait pas de chimio-immunothérapie, mais un TKI en première ligne. Pour les ALK et les ROS, on utilise...

M. Le P^r GUILLOT.- Je parlais des BRAF V600. Les EGFR sont sur la ligne EGFR !

M. le P^r SOUQUET, pour Novartis.- Nous sommes un peu dans la même situation. Quand il y a une altération moléculaire ciblable, on privilégie quand on peut les médicaments per os qui sont nettement plus efficace et nettement mieux supporté. Nous pouvons rattraper les patients en deuxième ligne, mais quand nous traitons les patients en première ligne, nous avons 30 % des patients, quand ils sont traités par autre chose, qui n'arrivent pas à la deuxième ligne. Ces 30 % de patients n'ont pas pu bénéficier de ces traitements les plus efficaces. Nous avons une vraie difficulté pour conduire des études. Nous avons fait tourner au sein de l'IFCT et d'un sous-groupe, le GFPC. Nous avons proposé un essai anti-BRAF versus chimiothérapie, et tout le monde a refusé. Nous considérons que ce n'est pas éthique. Il y a une telle évidence médicale que les médicaments sont efficaces que nous n'aurions pas pu mener à bien l'essai. Nous savons la difficulté d'inclure des patients âgés, qui se déplacent moins, qui iront moins dans les grands centres. Vous savez le nombre faible de patients de plus de 70 ans inclus dans les essais.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous ne demandons pas d'étude randomisée quand elle n'est pas éthique. C'est clair. Ce que nous voudrions vous inciter à faire, c'est que les sociétés savantes s'organisent pour que tous les patients porteurs de ces mutations rares soient inclus dans des études où nous y voyons clair sur le résultat, même simple bras.

M^{me} ORÉFICE (Novartis).- Du point de vue du laboratoire, nous sommes conscients des limites du dossier en termes de qualité de preuve. Nous faisons passer le message sur les maisons-mères : quand nous pouvons influencer sur le développement, insister très tôt pour avoir des études comparatives de préférence de phase III.

Dans ce cas précis, nous avons un faisceau d'arguments, certes composés d'études observationnelles mais convergeant toutes dans le même sens, renforçant le bénéfice et l'amplitude d'effet de cette association. Compte tenu des limites méthodologiques, c'est vraiment la raison pour laquelle nous avons choisi de restreindre le périmètre à la deuxième ligne, là où le besoin médical est très important. Nous avons conscience des limites du dossier, évidemment.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Il ne faut pas se méprendre sur la demande. On ne demande pas d'étude de phase III pour 40 patients en France en deux ans.

En revanche, ce qui est important pour nous, c'est qu'au moment de la conception de l'étude de phase II, vous prévoyez une comparaison historique et que les résultats soient exploitables. Ce n'est pas le cas actuellement.

M^{me} ORÉFICE (Novartis).- Effectivement, ce n'est pas le cas sur ce dossier. Nous l'avons bien en tête et nous le faisons passer régulièrement auprès des équipes globales pour influencer le développement. Je suis d'accord.

M. le P^r SOUQUET, pour Novartis.- Pour l'étude HER dont je parlais, le coût pour l'IFCT, pour 27 patients sur 20 centres, c'est 350 000 euros.

M. le P^r CLANET.- Nous ne vous entendons pas.

M. le P^r SOUQUET, pour Novartis.- Je parle plus fort. Quand il y a une mutation HER, pour l'essai de phase II que mène l'IFCT, il y aura 25 patients inclus. 20 centres pourraient tirer parti dans toute la France pour que le patient n'ait pas plus de 200 km à faire en déplacement pour se faire traiter. C'est 350 000 € aux frais de l'IFCT. Il y a un problème pour les essais académiques de prise en charge du financement.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Le laboratoire fournit le médicament ?

M. le P^r SOUQUET, pour Novartis.- Oui. Il le donne à une centrale en Italie et nous devons le faire venir et le distribuer.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Vous pourriez régler ce problème de logistique avec le laboratoire.

M. le P^r SOUQUET, pour Novartis.- Même si c'était distribué dans les centres, il y a un coût de la recherche. Vous connaissez l'IFCT qui est un grand groupe international de recherche français. On ne peut pas faire plus.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Vous faites un travail très important pour le laboratoire, c'est peut-être à eux de prendre leur responsabilité.

M. le P^r SOUQUET, pour Novartis.- Cela fait quatre ans que pour les HER, nous sommes au niveau mondial un tout petit pays. Les laboratoires américains donnent aux Américains. Les laboratoires japonais donnent au Japon et en Asie.

M^{me} DEGOS, Présidente.- C'est un peu à part.

Au téléphone, Patrick Dufour voulait intervenir.

M. le P^r DUFOUR.- Au niveau français, l'incidence et le nombre de patients sont faibles. Nous pouvons peut-être raisonner sur au niveau européen. Nous aurons peut-être des effectifs plus importants.

Sur le dossier, on a une phase II avec peu de patients, 57, ce qui entraîne des écarts types assez importants sur le taux de réponse. Dans l'argumentation que vous proposez qui est une étude comparative indirecte avec docétaxel et nivolumab, on ne peut rien en faire, puisque nous ne savons pas si ces patients étaient BRAF mutés ou pas dans cette étude comparative indirecte. Sur les études observationnelles, vous en avez rapporté trois dans le dossier. Ce sont soit des premières lignes soit des deuxième lignes. Ce ne sont pas les mêmes patients, ce n'est pas le même inhibiteur BRAF. C'est un peu compliqué.

Les effectifs un peu tenus, puisque dans l'étude française, il n'y a plus que cinq patients, dans les autres, nous sommes à 10 ou 15 patients (donc très peu). Nous aurons de plus en plus de dossiers de ce type. Au niveau des laboratoires, il faut une organisation pour avoir un recrutement plus important. On est sur des mutations rares (1,4 %) mais sur une pathologie

avec une incidence élevée. Nous ne sommes pas sur le mélanome, mais sur des incidences à 49 000 cas pour la France et à 490 000 au niveau européen. En se conjuguant avec plusieurs pays (et le laboratoire peut le faire), on peut avoir des études sur des effectifs plus importants permettant d'avoir des écarts types un peu plus sûrs.

Il y a beaucoup d'études (vous le savez comme nous) qui ont eu des résultats extraordinaires en phase I et en phase II et que l'on ne retrouve pas dans des phases III ou des études observationnelles.

C'est pourquoi nous avons une prudence sur ce type de dossier. Il ne s'agit pas de remettre en cause que le produit est potentiellement efficace, mais de savoir jusqu'où la preuve va. Là, nous sommes gênés dans la démonstration.

J'avais une question sur l'étude. Il y a eu 57 patients. Nous sommes partis d'un nombre de patients de combien ? Combien ont été screenés ? Combien avaient BRAF V600E ? Comment s'est faite la sélection ? On a un résultat de 57 et on ne sait pas d'où cela vient.

M. le P^r SOUQUET, pour Novartis. - Cela dépend des pays. Il y avait six ou sept centres français. Pour nous, la recherche était déjà faite. Nous avions déjà les résultats de BRAF d'emblée. Les patients français étaient screenés par nous. Aux États-Unis, où le screening était payant pour les patients, il a fallu screener 100 patients pour trouver un BRAF V600E. Nous avons un grand nombre de patients français. C'est pourquoi c'est David Planchard qui a publié en premier et a rapporté dans les différents congrès. La France était le premier pays investigateur, parce que c'est le seul pays où la recherche de biomarqueurs était prise en charge et faite de façon systématique.

M^{me} DEGOS, Présidente. - C'est notre chance.

M. le P^r SOUQUET, pour Novartis. - C'est notre chance grâce à l'INCa. Mais nous, médecins de terrain, cela nous perturbe. Nous avons ce résultat, et nous n'avons pas de molécule à mettre en face alors qu'elle existe.

M. le P^r DUFOUR. - Actuellement, quand vous avez un patient BRAF muté, s'il n'y avait pas de disponibilité de ce produit, qui a une efficacité (je n'en disconviens pas), vous donnez quoi aujourd'hui ?

M. le P^r SOUQUET, pour Novartis. - Maintenant, on fait chimiothérapie immunothérapie, et en deuxième ligne, on utilisera soit docétaxel soit l'association paclitaxel-bevacizumab dans les hôpitaux qui acceptent.

M. le P^r DUFOUR. - Il y a peut-être moyen non pas de faire une étude randomisée, mais peut-être de faire une étude avec appariement pour les patients qui seraient avec ce type de traitement. Cela permettrait d'avoir des résultats un peu plus robustes. C'est le problème.

M. le P^r SOUQUET, pour Novartis. - Mais je pense que nous ne sommes pas capables en France de faire cet essai. Nous avons essayé avec une réunion des co-investigateurs de tous les groupes français au sein de l'IFCT et il y avait un refus du fait de considérer que, pour ces patients, l'association dabrafenib/tramétinib a démontré une efficacité, exactement comme, pour les EGFR mutés, l'IRESSA ou le TARCEVA en son temps. On n'arriverait pas à faire des

comparaisons avec docétaxel, car il a une toxicité nettement plus importante que toutes les autres molécules de chimiothérapie de deuxième ligne.

M^{me} DEGOS, Présidente.- La suggestion de Patrick Dufour, c'est de faire une comparaison historique et non pas du prospectif en randomisant.

M. le P^r DUFOUR.- J'ai du mal à entendre. Avec les micros, c'est compliqué.

M. le D^r KOUZAN.- Je réserve mes commentaires pour la discussion. Je remercie Pierre-Jean Souquet d'avoir repositionné la problématique que nous avons devant les BRAF. Ce sont des cancers pour lesquels les options thérapeutiques sont comme il y a 15 ans. La chimiothérapie, c'est celle d'il y a 15 ans. L'immunothérapie ne marche pas. Je ne vais pas absolument rediscuter du dossier, qui est absolument médiocre et pour lequel il n'y a rien de nouveau par rapport à il y a deux ou trois ans, mais je suis d'accord avec l'opinion que nous sommes confrontés avec une mutation addictive, nous avons un traitement et c'est une perte de chance de ne pas disposer de ce traitement. C'est une perte de chance du fait du mauvais développement. Compte tenu du fait que cette association probablement ne va plus être développée, parce qu'il y a maintenant des développements ciblant le BRAF tout en essayant d'éviter l'activation des MAP kinases. Nous sommes obligés de faire avec.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Pas d'autres commentaires ? La discussion a un peu dérivé, mais si nous voulons progresser et que les patients profitent de ces nouveaux traitements, les sociétés savantes, les industriels et là notamment Novartis devront mettre sur pied une nouvelle collaboration. On ne peut pas exiger des études randomisées, mais il faut que le travail soit fait et que les démonstrations arrivent.

M. le P^r SOUQUET, pour Novartis.- Les activations NTRK ne sont connues que depuis 18 mois. Comment faire une comparaison historique ? C'est juste impossible.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Ce n'est pas cette mutation qui est en cause.

M. le P^r SOUQUET, pour Novartis.- BRAF n'est pas si connu que cela dans le monde.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous vous remercions.

(Les représentants de Novartis quittent la séance.)

M^{me} DEGOS, Présidente.- La présentation est ouverte à discussion. Dans la salle, qui veut prendre la parole ?

M. le P^r GUILLOT.- Nous payons une certaine inconséquence du laboratoire. Ce sont surtout les malades qui la paient. Je pense clairement que sur la restriction de deuxième ligne, nous sommes sur un besoin non couvert. M. Souquet n'a pas compris mon intervention. Mais sur les BRAF V600E, nous avons un besoin non couvert. L'alternative historique est le docétaxel. Nous connaissons les résultats historiques. Que les gens soient mutés ou pas, les résultats sont quasiment nuls.

Là, nous sommes à 65 ou 66 % de réponse objective. Ces patients n'ont rien. Je reste sur la position que j'ai défendue à la Commission précédente. Dans ces besoins non couverts en

deuxième ligne, il ne faut pas priver les patients de l'accès à cette molécule. C'est du faible et du V, mais il faut ouvrir cette porte. Ce n'est pas aux patients de payer certaines incohérences des industriels.

Voilà mon point de vue. Je resterai sur ouvrir la possibilité aux patients de bénéficier de ces traitements qui sont nécessaires dans cette situation.

M. le Pr DUFOR. - Les critiques, nous les avons faites largement sur la méthodologie de l'étude qui n'est pas bonne du tout. Reste, comme le dit Bernard, le problème du patient, qui est le plus important dans cette histoire. C'est une étude qui n'est pas géniale, mais il y a un taux de réponse, même dans la borne la plus basse de l'écart type qui est de 40 ou 48 % et surtout une durée qui n'est pas de 15 jours mais de près de 10 mois avec une survie de 17,6 mois. Ce n'est pas nul. C'est pourquoi que cela me paraît gênant que le patient paie le prix d'une étude mal montée.

Il faudrait que la société de pneumologie prenne aussi ses responsabilités. Nous allons aller dans une fuite en avant qui dira « cela marche », et deux ans plus tard, nous nous apercevrons que ce n'était pas à la hauteur de ce que l'on avait prévu.

La dernière fois, j'avais proposé un faible et un V et je reste dans cette position.

M. le Pr CLANET. - Nous sommes toujours soumis dans ces situations à ce dilemme qui devient un dilemme éthique. Nous ne sommes plus dans une situation où nous réfléchissons de manière scientifique, mais dans des convictions. Je vous ai entendu, Bernard Guillot et toi, Patrick... Tu as dit toi-même que tu ne savais pas si c'était efficace. Cela repose uniquement sur des convictions. Je pense que l'étude telle qu'elle est peut montrer quelque chose, mais en même temps, tu as dit qu'il y avait des phases II qui n'étaient pas confirmées après par des phases III. Nous sommes dans l'incertitude totale. Nous réagissons plutôt de façon éthique et compassionnelle que de façon scientifique. Je pense qu'il faudra quand même avoir un débat sur le sujet, parce que chacun va répondre en fonction d'une conviction du moment.

M^{me} DEGOS, Présidente. - Mathilde ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS. - Je rappelle que vous avez, dans votre doctrine de juillet 2018, déjà essayé de vous poser sur ce sujet qui est comment apprécier un SMR, donc un accès du patient au remboursement, dans ces situations d'incertitude importante, pour essayer d'avoir un chemin de fer pour traiter ces situations qui mettent la Commission dans des positions délicates.

Ce que vous aviez estimé, c'est qu'un SMR, donc un accès au patient, pourra être attribué dans les situations où l'absence de remboursement au regard des données préliminaires serait susceptible d'entraîner une perte de chance pour les patients dans certains cas. Il fallait que la maladie soit grave, quelle que soit la prévalence (je crois que l'on est), que le besoin médical soit non couvert, que les données initiales présagent d'un intérêt clinique pour le patient (cela ressort des discussions) et que le plan de développement permette de lever les incertitudes à court terme. Vous entendiez par plan de développement soit des études cliniques qui auraient pu être prédéfinies ou prévues par l'industriel et dont on sait

que les résultats vont arriver soit les études en vie réelle qui seraient à même de lever les incertitudes. C'est peut-être sur ce point que nous avons des doutes aujourd'hui.

Serez-vous à même un jour de lever les incertitudes que vous vous posez ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Il n'a pas été dit que le laboratoire allait fournir le médicament pour une étude faite par les sociétés savantes. Cela devrait arriver. Ils auraient dû le dire dès le début. Nous sommes dans une impasse. Le protocole n'est pas installé et il y a une espèce de discussion qui n'est pas aboutie.

M. Le P^r GUILLOT.- Pour rebondir sur l'intervention de Michel, qui est un peu le fond du problème, nous ne sommes pas que sur de la conviction. Clairement, l'histoire naturelle de la maladie d'un cancer du poumon BRAF muté est 100 % de décès. Nous sommes sur du dur. Nous n'avons à notre disposition rien ou quasiment rien, en tout cas des choses tellement anecdotiques ou toxiques qu'il vaut mieux les passer sous silence.

Là, nous avons un médicament qui permet d'avoir des réponses objectives chez plus de 60 % des patients et avec, comme l'a dit Patrick, une borne inférieure de l'intervalle de confiance inférieur à 40 %. Même dans la pire des situations, presque un patient sur deux va répondre. Nous avons des PFS médians autour de 10 mois que nous n'avons pas historiquement dans la situation.

Vraiment, priver les patients BRAF mutés avec un cancer du poumon, je pense que c'est une perte de chance. Nous sommes embêtés sur le dernier item de la doctrine. Le laboratoire (je pense lui avoir rappelé sa responsabilité) n'a pas l'air de vouloir prendre le chemin d'améliorer la démonstration. Nos votes peuvent être assortis de recommandations y compris vis-à-vis du laboratoire. Mettre Faible et V ne privera pas le patient de l'accès au médicament. Avec l'INCa, les sociétés savantes, etc., nous pouvons avoir des données pas trop « sales » de vie non expérimentale permettant de dire dans trois ou quatre ans que le pari préliminaire que l'on a fait est vérifié ou pas.

M. Le P^r THIERRY.- Nous avons assez de recul dans la littérature pour mettre en cause la relation entre les critères de substitution et ce qui est vraiment intéressant pour les patients, c'est-à-dire la qualité de vie ou la survie. S'il n'y a pas de minimum en termes d'anticipation pour savoir qu'il y aura l'observation de la survie globale ou de la qualité de vie de façon robuste, nous sommes sur les critères des deux tiers des médicaments qui ne remplissent pas les espoirs mis, y compris dans les thérapies ciblées.

M. Le P^r BLONDON.- Nous ne pouvons pas raisonner exactement pareil en première ligne et en deuxième ligne quand les besoins sont non couverts. Sauf erreur de ma part, c'est en deuxième ligne qu'est demandé le remboursement.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Au téléphone ?

M. le P^r DUFOUR.- Je suis d'accord avec Bernard Guillot. Nous sommes avec un médicament qui n'est pas méconnu. On connaît dans les associations anti-BRAF/anti-MEK dans d'autres pathologies. Le mécanisme est connu. On a une base rationnelle. On est dans une situation où l'alternative est une chimiothérapie qui ne marche pas ou très peu. Le médicament

donne un taux de réponse non négligeable avec une durée de réponse qui n'est pas de 15 jours mais de 10 mois et une survie d'un an. Ce n'est pas un résultat qui est à mettre à la poubelle. La méthodologie est une horreur. Je suis d'accord. De là à dire que cela ne sert à rien, puisque c'est ce que signifie insuffisant, c'est une démarche qui me parle difficile.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Insuffisant, ce n'est pas que cela ne sert à rien, mais que le travail n'est pas abouti.

M. le P^r DUFOUR.- Cela revient à dire que l'on ne pourra pas donner le médicament. C'est ce que cela veut dire. Insuffisant, cela n'apporte rien. Si ! D'après moi, cela apporte un peu, mais la démonstration n'est pas suffisante. Sinon, il aurait important.

M. le D^r KOUZAN.- En fait, nous sommes devant le dilemme. Il s'agit d'une thérapeutique ciblée de première génération pour la pathologie concernée dont le taux de réponse est similaire à celui des EGFR de première génération. Le problème, c'est la rareté de la pathologie. Pierre-Jean Souquet l'a signalé : en France, nous étions pionniers dans le fait que tous les patients avaient le screening alors qu'aux États-Unis, ce n'était pas le cas. La rareté de la pathologie a desservi la molécule. C'est vrai que c'est une première thérapeutique de première génération. C'est vrai que l'effet va être transitoire, c'est-à-dire un an ou 18 mois, puisque c'est l'évolution standard de toutes les thérapeutiques ciblées. Mais je rappelle les opinions des experts qui sont venus, qui étaient médecins du terrain. Je rappelle aussi l'avis de tous les gens qui soignent les BRAF qui sont quand même peu fréquents en France. C'est un traitement qui a la même efficacité en première approximation que TARCEVA et IRESSA, c'est-à-dire les premières générations pour l'EGFR.

Si on n'autorise pas ce médicament (actuellement, on biaise, on le prescrit en faisant endosser je ne sais pas comment ou on envoie les gens à Genève), c'est clairement une perte de chance. Nous ne sommes pas du tout dans un cas de figure où la phase III s'inscrira en contre de la phase II, car c'est une thérapeutique ciblée. Personne ne développera plus la molécule, car c'est une première génération. Nous sommes dans un cul-de-sac et un dilemme. Mais mon opinion est que c'est une perte de chance de ne pas mettre la molécule à disposition des patients français.

M^{me} DEGOS, Présidente.- C'est ton opinion.

M. le P^r GUEYFFIER.- Je reviens sur la suggestion de Bernard. Visiblement, il y a un consensus général qui semble s'établir autour d'un SMR suffisant, faible certes, mais que faire après ? Que proposer de façon suffisamment ferme pour être suivi d'avoir des données pour être un peu plus rassurés sur le fait que nous n'avons pas pris de décision conséquente ? Est-ce qu'on peut imposer des registres à l'échelle européenne ou le suggérer de façon très forte ?

Le registre français, cela peut être le minimum. Pouvons-nous essayer de voir un suivi de l'AMM au niveau européen, essayer d'imposer ou de recommander très fortement un registre au niveau des patients avec un suivi exhaustif ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si vous proposez ce médicament au remboursement, il sera nécessaire de demander des données qui vous permettront de lever les incertitudes, donc

potentiellement un registre. Après, vous serez dans de la recommandation et du SMR conditionné à des données à fournir dans un délai inférieur à cinq ans. C'est la doctrine.

Je rappelle que si vous aviez ajouté le fait qu'il fallait que le plan de développement soit un peu mis en place au moment où vous donnez ces données, c'est qu'historiquement (l'histoire n'est pas obligée de se produire, mais c'est ce que nous avons comme données) quand vous avez demandé en prospective la mise en place d'un registre, c'est compliqué que cela se structure derrière.

Par ailleurs, il faudra être en capacité, si le registre n'a pas été mis en place ou si les données ne sont pas bonnes, de dire « stop » puisque le SMR est conditionné aux résultats. C'est engageant d'être en capacité dans cinq ans de dire « oui, on continue parce que tout s'est bien déroulé » ou « on arrête ». Il y a très peu de cas, mais les cas que nous avons eus n'étaient pas très concluants.

M. Le P^r GUILLOT. - Je partage le grand optimisme de Mathilde sur ce que l'on demande dans les recommandations que l'on fait. Mais les choses changent un peu notamment en France avec le big data, les bases de données nationales, etc. Si nous rencontrons de manière intelligente et positive le laboratoire et les sociétés savantes, en tout cas les structures professionnelles en capacité de répondre, nous devons pouvoir monter quelque chose qui peut tenir la route.

Sur le mélanome, nous avons des données sur l'utilisation de ces molécules en vie courante tout à fait intéressante claires qui permette d'y voir un petit peu clair pour savoir si nous confortons ce qui a été fait en expérimental ou pas. Il faut que la HAS, les sociétés savantes et le laboratoire jouent le jour et entrent en contact avec le SNDS ou d'autres bases de données pour monter un protocole de suivi, et puis le couperet tombe.

M^{me} DEGOS, Présidente. - Nous leur avons tendu la perche et ils n'ont pas proposé le moindre protocole de suivi. Nous avons dit qu'en France, on avait la chance d'avoir une plateforme qui permettait de sélectionner les patients, qu'il y avait une société française demandeuse, on n'a pas entendu le laboratoire nous dire : « Nous allons travailler ensemble. » Cela n'a pas été dit.

M. Le P^r THIERRY. - Ce n'est pas obligatoirement au régime commun après prise en charge par l'assurance maladie de continuer à financer la recherche clinique. Il y a un problème d'engagement du laboratoire sur quelque chose qui ne doit pas être excessif.

M^{me} le D^r DEGOS. - 350 000 € pour Novartis, cela ne semble pas insurmontable.

M. le P^r GUEYFFIER. - La stratégie du laboratoire, c'est d'enfoncer un coin dans une porte et d'en ouvrir plein derrière. Par contre, la problématique de suivi de montage de cohorte ou de registre pose le problème de l'identification des patients. En traitement hospitalier, ils ne sont pas identifiables dans le registre CNAM. Là, c'est un traitement ambulatoire donc identifiable, donc c'est faisable et pas très cher de faire des cohortes à partir de registre SNDS de sécurité sociale. Cela pourrait être demandé de façon claire avec un suivi tous les deux ans en mortalité des patients et construction de courbe de mortalité pour tous les patients qui reçoivent le traitement.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Qui va prendre en charge ce travail : la sécurité sociale ou un travail de recherche ?

M. le P^r GUEYFFIER.- L'interrogation des bases de données, c'est un travail de recherche, et au laboratoire de le faire. Il n'y a pas de problème. Ce n'est pas hyper cher.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Sans autre commentaire, nous allons passer au vote.

M. le D^r BLONDON.- J'aimerais de façon générale qu'avant de passer au vote, on rappelle vraiment l'intitulé de la demande.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Mathilde.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous devez vous prononcer dans l'AMM, qui est l'association TAFINLAR + MEKINIST dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600, donc une indication large. Le laboratoire demande un SMR uniquement en deuxième ligne de traitement ou plus, c'est-à-dire en dernier recours.

Vous pouvez d'abord vous prononcer les V600E en dernier recours. Selon votre vote, il faudra faire un vote miroir pour les autres situations.

M^{me} DEGOS, Présidente.- C'est clair ?

Dans le cadre de cette demande, le laboratoire demande un SMR faible, qui est pour dans la salle ?

(Il est procédé au vote.)

A ? Faible conditionné à un registre

B ? Faible.

C ? Faible avec registre

D ne vote pas

E ? Faible avec un registre.

Dans la salle qui est pour un SMR insuffisant ?

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote ?

SMR faible : 9 voix

SMR insuffisant : 6 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est un SMR faible voté dans l'indication V600E en dernier recours, conditionné à la réalisation d'un registre dans un délai... Il faudra vous exprimer sur le délai et à combien de temps vous voulez des résultats intermédiaires. Vous parliez de deux ans.

M. le P^r GUEYFFIER.- Registre, c'est ambigu. Je suggère : constitution d'une cohorte SNDS. C'est clair et simple. Et un suivi de mortalité sur la cohorte SNDS. Je serais volontiers en demande d'une réévaluation tous les deux ans.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Est-ce que cela convient à tout le monde ? Est-ce que vous voulez demander dans un an tout au moins le texte du protocole ? Si jamais ce texte n'arrive pas, on reconsidérera notre position.

M. Le P^r THIERRY.- À ma connaissance les registres de pratique clinique sont indépendants du SNDS, via les CNP, financé par l'industrie par convention. La liaison et la réconciliation avec le SNDS viendra quand le Health Data Hub existera. Je parle de la plateforme. Il y a du texte réglementaire, mais cela passera via les CNP comme registre de pratique.

M. le P^r DUFOUR.- Je suis d'accord sur le registre avec une revue dans un an pour savoir ce qui a été fait ou pas et reconsidérer notre position si les choses demandées n'ont pas été faites.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous avons ouvert une porte et j'ai peur que ce ne soit pas un portillon mais une très large porte.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je synthétise la demande : une cohorte sur SNDS avec suivi de mortalité. C'est conditionné à la réalisation de cette cohorte. Vous évalueriez l'existence du protocole dans un an et vous regarderez les données à partir de deux ans et tous les deux ans. Vous vous reposerez la question de l'opportunité de la réévaluation.

M. le D^r BIRGE.- C'est une demande minimaliste. Compte tenu de la fréquence en Europe et dans le monde et de la puissance de Novartis, pourquoi ne pas demander une phase III randomisée ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Non, ils ont bien donné les arguments pour expliquer qu'un essai randomisé serait considéré comme non éthique par les investigateurs. Il faut accepter cette limite.

M. le P^r GUILLOT.- Le problème, c'est que ce n'est pas non éthique, mais il n'y a pas d'investigateurs qui mettront de malades dedans. Je pense que ce n'est pas éthique de ne pas faire les essais. Mais nous nous heurtons à une telle résistance des investigateurs que l'essai ne se fera pas.

M. Le P^r THIERRY.- L'alternative, c'est le paiement par la collectivité des coûts du médicament et des coûts induits en absence de protocole permettant d'avoir la réponse à la question : est-ce efficace du point de vue du patient sur des indicateurs solides ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je vous propose de voter le SMR miroir : dans toutes les autres situations que la V600E en dernier recours, c'est-à-dire tout le reste, les V600 non E et la première ligne. Il faut faire le SMR miroir et mettre au vote le SMR faible et insuffisant.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Pour le SMR miroir, c'est-à-dire toutes les autres situations que V600E en deuxième ligne et plus ?

(Il est procédé au vote.)

M. le D^r KOUZAN.- Je n'ai pas compris. Nous votons sur quoi ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous votons le SMR en miroir à celui voté. Dans la situation V600E en deuxième ligne, vous avez donné un SMR faible assorti d'une étude extrêmement pilotée et regardée de près. Comme l'AMM est beaucoup plus large, nous vous demandons de donner un SMR aux situations autres que V600E en deuxième ligne.

Au téléphone, dans les autres situations que V600E en deuxième ligne et plus, que votez-vous ? SMR faible ou insuffisant ?

A ? Insuffisant.

B ? Insuffisant.

C ? Insuffisant.

E ? Insuffisant.

Merci beaucoup.

SMR miroir : insuffisant à l'unanimité.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Maintenant que nous avons un SMR faible dans ce qui a été admis au remboursement par votre vote, qui est pour un ASMR V demandé par le laboratoire ?

(Il est procédé au vote.)

A ? V

B ? V

C ? V

E ? V

ASMR V : unanimité.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je propose de rédiger ces modifications du projet d'avis, notamment sur la conditionnalité, pour que vous puissiez l'adopter formellement le 8 janvier 2020.

