HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 mars 2020

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.

Seul l'avis d atoire

1. VITRAKVI – Inscription

M^me^ GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent participer aux débats et au vote.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est un dossier particulier. Nous avons déjà parlé de ces types d'essais « basket ».

(Les experts entrent en séance.)

Beaucoup d'experts ont été sollicités. Deux experts externes vont apporter leurs lumières, le Professeur Lionel Groussin et le Docteur Véronique Minard.

Nous faisons une présentation du produit et nous vous cédons la parole après.

[redacted], **pour la HAS**.- J'ai préparé une présentation pour avoir une vue globale du dossier.

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité VITRAKVI larotrectinib, qui s'administre par voie orale. C'est une demande du laboratoire Bayer pour une inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités.

Ce médicament a eu une AMM en septembre 2019. Il s'agissait d'une AMM conditionnelle dans une indication très large, concernant à la fois les adultes et les enfants, atteints d'une tumeur solide présentant une fusion du gène NTRK ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et il faut également qu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante selon le libellé de l'indication AMM.

Je représente schématiquement la fréquence de cette mutation NTRK. Elle est très variable. Au global, tous cancers confondus, c'est inférieur à 1 %. Pour certaines localisations, elle est très faible. Pour d'autres, elle peut être plus fréquente, notamment dans les cancers très rares, comme le fibrosarcome infantile où la fréquence de cette fusion est assez élevée.

Pour ce médicament, le laboratoire revendique un SMR important, un ISP et une ASMR de niveau III dans la prise en charge des patients adultes et enfants, dans l'ensemble, après les traitements standard recommandés (ce qui correspondrait à des patients réfractaires ou en rechute) ou dans certains cas à un stade plus précoce, du fait de l'absence de lignes de traitement antérieures en fonction du type de tumeur donné et du patient, en fonction des contre-indications ou intolérance au traitement disponible.

Le laboratoire estime la population cible entre 220 et 470 patients par an, variable en fonction de la fréquence de la fusion.

Pour ce dossier, les principales données disponibles sont issues de trois études non comparatives. Pour chacune, nous avons une évaluation uniquement par l'investigateur pour l'instant. Deux études ont été réalisées que le patient ait ou non la fusion du gène NTRK.

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

La première étude est étude de phase I réalisée chez l'adulte. La deuxième étude est une étude, phase I-II ou SCOUT en pédiatrie, toujours en cours de recrutement. L'analyse finale est attendue pour 2024.

La dernière étude a été réalisée uniquement avec des tumeurs présentant la fusion du gène NTRK, c'est une étude de phase II, de type basket, NAVIGATE, comportant neuf cohortes adultes et adolescents. Elle est en cours de recrutement. L'analyse finale est prévue pour 2024.

Le laboratoire, en complément de ces trois études non comparatives, a fourni différentes analyses post-hoc, pour regrouper les données des trois études. Il a fourni également des données intra-individuelles et des données de l'ATU de cohorte.

Pour aller rapidement sur les données de comparaison intra-individuelle, c'était dans l'objectif de comparer la survie sans progression pour un même patient entre le traitement antérieur et la durée avec le traitement par larotrectinib. C'est une approche méthodologique comportant de nombreuses limites. Les données ne sont pas retenues.

Pour l'ATU de cohorte, l'indication validée par l'ANSM, c'était les adultes et les enfants à partir d'un mois traitement des patients adultes et pédiatriques à partir d'un mois, atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques présentant une fusion NTRK en précisant qu'il fallait que les patients soient réfractaires aux traitements standards ou en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Par rapport au libellé de l'AMM centralisée, dans l'ATU de cohorte, il n'y avait pas possibilité d'inclure des patients pour lesquels une chirurgie risquerait d'être mutilante.

Sur la période concernée par l'ATU de cohorte, sur plus de six mois, 15 patients ont été traités, dont trois enfants, avec un âge médian de 54 ans. À la date de clôture des données, fin 2019, des données n'étaient disponibles sur l'efficacité que pour quatre patients avec trois réponses partielles et une progression. En termes de tolérance, il y a trois cas graves notifiés.

Pour les études non comparatives, la première est une étude de phase I de recherche de dose. Le critère principal est la tolérance. À la dernière analyse disponible en juillet 2019, 75 patients ont été inclus, dont 12 avec la fusion NTRK. En médiane, les patients avaient eu trois lignes de traitement antérieur. En termes de données sur l'efficacité, pour les patients évaluables dans le sous-groupe sans fusion du gène NTRK, sur un effectif de 54 patients, une seule réponse partielle a été observée selon l'évaluation par l'investigateur.

Pour le sous-groupe des 12 patients qui avaient la fusion NTRK et qui étaient évaluables, il y a eu deux réponses complètes, huit réponses partielles, deux patients stables. La durée médiane de réponse n'était pas atteinte avec un suivi de 41 mois en médiane.

Pour la deuxième étude non comparative, en pédiatrie, SCOUT, toujours en recrutement, les nouveau-nés, enfants et jeunes adultes pouvaient être inclus, qu'ils aient ou non une fusion du gène. Le critère principal pour la phase I était la tolérance, et pour la phase II, c'était le

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

pourcentage de réponses objectives selon un comité indépendant. Les résultats selon l'évaluation du comité indépendant ne sont pas disponibles pour cette étude.

Au total, à la dernière date d'analyse, 88 patients ont été inclus, dont 79 avec la fusion. Sur ces 79, 50 sont issus de la phase II, parmi les 120 patients prévus à inclure. L'âge médian était de 3,5 ans. Les tumeurs les plus fréquentes étaient les fibrosarcomes infantiles, des sarcomes des tissus mous, des tumeurs du système nerveux central. Les patients étaient dans 44 % des cas au stade localement avancé ou dans 30 % au stade métastatique. Ils avaient reçu en médiane une ligne de traitement systémique antérieur. 13 patients n'avaient reçu aucune thérapie antérieure, ni chirurgie, ni radiothérapie, ni traitement systémique.

En termes d'efficacité, dans le sous-groupe avec une tumeur sans fusion du gène NTRK, il y avait neuf patients inclus et aucun n'a répondu au traitement : une maladie stable, sept progressions et un patient non évaluable.

Dans le sous-groupe avec tumeurs présentant une fusion du gène NTRK, sur 79 patients, avec évaluation par investigateur et durée médiane de suivi de plus 10 mois, environ 27 % (21 patients) ont présenté une réponse complète confirmée, 42 %, une réponse partielle confirmée et une médiane de réponse non atteinte. Avec un suivi médian d'un an, les médianes de survie sans progression ou de survie globale ne sont pas atteintes.

Pour la troisième et dernière étude, c'est une étude de phase II, type basket, NAVIGATE en cours de recrutement. En juillet 2019, 116 patients étaient inclus. 110 sont actuellement évaluables. C'est une étude dans laquelle les adolescents et les adultes pouvaient être inclus s'ils avaient une tumeur solide avec fusion d'un gène NTRK 1, 2 ou 3, ils étaient au stade localement avancé ou métastatique et s'ils avaient reçu des traitements standards appropriés à l'histologie ou à la localisation tumorale et au stade de la maladie, ou s'ils étaient dans l'incapacité de tolérer les traitements ou dans l'incapacité d'en tirer un bénéfice clinique selon l'investigateur.

Comparés aux autres études présentées, les critères d'inclusion ne prévoyaient pas obligatoirement qu'il y ait une progression avec un traitement antérieur. Cela explique l'hétérogénéité des patients en termes de ligne de traitement, puisque certains patients pouvaient être inclus dès la première ligne.

Dans l'étude basket, il y a eu neuf cohortes avec des effectifs variables selon la localisation tumorale et autour de 20 patients pour le sarcome et pour la cohorte 8 regroupant différentes tumeurs.

En termes de résultat sur la réponse objective confirmée, avec une évaluation disponible actuellement par l'investigateur, sur les 116 patients inclus, toutes cohortes confondues, 110 sont évaluables. On a un taux de réponse de 66,4 %. En termes de survie sans progression, vous avez le détail cohorte par cohorte. Au total, avec un suivi médian de près de 14 mois, la médiane de survie sans progression est de l'ordre de 23 mois, mais nous voyons en regardant le détail par cohorte que ce sont les cohortes sur la thyroïde et les glandes salivaires qui ont des médianes de survie sans progression les plus longues : plus de 20 mois. Dans les autres localisations, c'est à moins de cinq mois environ en médiane.

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

Pour la survie globale, les résultats ne sont disponibles que pour la thyroïde, le cancer colorectal et le cancer biliaire. Au total, la médiane de survie globale n'est pas estimable à la dernière analyse.

En complément de ces trois études non comparatives, des analyses groupées ont été réalisées pour ne retenir que les patients ayant une tumeur solide localement avancé ou métastatique avec fusion du gène NTRK et en échec aux traitements antérieurs ou sans alternative curative disponible. Pour ces patients, la posologie pouvait être variable et n'était pas forcément celle validée au final par l'AMM.

Pour les analyses groupées à l'exclusion des tumeurs du système nerveux central, on a environ deux tiers d'adultes et un tiers d'enfant. Les effectifs sont limités par tumeur. Pour cinq tumeurs parmi les 18 représentées, il y a plus de 20 patients inclus. Les plus fréquentes sont les sarcomes des tissus mous (36 patients), le fibrosarcome infantile (32) et la thyroïde (27), puis les tumeurs primitives (24) et les glandes salivaires (21 patients).

La fréquence de fusion des gènes peut être variable en fonction du gène. Le gène NTRK 1 correspondait à 41 % ; NTRK 2, plus rare, à 2 % ; et NTRK 3, 51 %. Pour le stade de la maladie, c'était environ 26 % de stade localement avancé et le reste au stade métastatique avec une médiane d'une ligne de traitement systémique antérieur. 23 % des patients n'avaient pas reçu de traitement systémique antérieur.

Sur ces analyses groupées, prises en compte pour l'AMM, il y a différentes dates d'analyse. Ce sont des analyses post-hoc. Quand les protocoles de chacune des trois études non comparatives ont été rédigés, il n'était pas prévu de faire ces analyses groupées. À la dernière date d'analyse disponible, au 15 juillet 2019, nous avons 164 patients inclus dans ces analyses avec une durée médiane de traitement d'environ 11 mois. Pour le pourcentage de réponses objectives, selon un comité indépendant, on a 73 % de répondeurs, dont 19 % avec une réponse complète, avec une médiane de suivi de 15,7 mois.

Sur la médiane de survie sans progression, elle est de 33,4 mois. La médiane de survie globale n'est pas atteinte.

Sur cette slide sont présentés les résultats en fonction des différentes histologies de l'analyse. C'est très variable, forcément, en fonction de l'histologie. Nous avons des taux de réponse qui varient, des durées médianes de réponse atteintes principalement pour le sarcome des tissus mous, la thyroïde, GIST et l'ostéosarcome. Pour les médianes de survie sans progression, au global, c'est 33 mois en médiane et c'est tiré par le sarcome des tissus mous avec 29 mois de médiane, et la thyroïde (34 mois). Vous avez le détail par types histologiques.

Pour la médiane de survie globale, elle n'est atteinte que dans différentes localisations : thyroïde, GIST, cholangiocarcinome et pancréas (avec seulement deux patients inclus).

Une autre analyse groupée a concerné les tumeurs du système nerveux central. Pour cette analyse en juillet 2019, 24 patients ont été pris en compte pour cette analyse groupée, 20 enfants et quatre adultes ayant des tumeurs de pronostic assez variable, principalement glioblastome, gliome et astrocytome. La fusion du gène NTRK concernait le gène NTRK-1

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

pour cinq patients, NTRK-2 pour 16 patients et NTRK-3 pour trois. Là, nous avions plus de gènes NTRK-2 concernés pour ces tumeurs du système nerveux central. Aucun patient n'avait de maladie systématique, et en médiane, les patients étaient traités par une ligne de traitement systémique antérieur.

En termes de réponse, selon l'investigateur, on avait une réponse objective pour cinq patients, dont deux réponses complètes confirmées avec un suivi médian de 10 mois, une survie sans progression médiane de 11 mois et une médiane de survie globale non atteinte.

En termes de tolérance, sur les résultats groupés, il y a un profil assez satisfaisant, avec très peu d'arrêts de traitement pour événement indésirable, des événements indésirables de grade III-IV, dans 45 % des cas, des événements indésirables graves dans un tiers des cas. La nature des événements indésirables entre la population pédiatrique ou adulte était à peu près similaire.

Au niveau du plan de gestion des risques, aucun risque important identifié n'est mentionné dans le PGR. Les risques importants potentiels concernent la toxicité neurologique sévère, la toxicité hépatique et les infections sévères secondaires à une neutropénie et, pour la population pédiatrique, un risque sur le trouble du développement neurologique. Il n'y a pas de données de tolérance connues à long terme.

L'AMM conditionnelle a été octroyée par l'EMA. Le laboratoire s'est engagé à des données complémentaires sur trois aspects. Le premier est la confirmation de l'efficacité de ce médicament indépendamment de l'histologie et étudier les mécanismes de résistance au travers de la soumission d'une analyse poolée pour inclure un nombre plus élevé de patients et de fournir l'analyse finale de l'étude basket de phase II, NAVIGATE.

Le laboratoire s'est engagé à étudier la toxicité à long terme et les effets sur le développement neurologique chez l'enfant au travers de l'étude SCOUT, en cours d'inclusion avec soumission du rapport final demandée.

Enfin, la troisième condition est de confirmer la dose appropriée chez les patients pédiatriques avec une mise à jour du modèle pharmacocinétique.

Il y a des données de pharmacovigilance demandées. Il y a une étude de sécurité post-autorisation demandée pour décrire, en conditions réelles d'utilisation, la tolérance et l'efficacité chez l'adulte et l'enfant, avec des données qui sont attendues en 2025 pour l'adulte, 2028 pour la pédiatrie. Pour la pharmacovigilance, l'EMA demande la mise en place d'un registre de patients chez l'adulte. Ce rejet sera fait dans le cadre du registre européen de référence dédié aux cancers rares de l'adulte, EURACAN. Cela vise à collecter des données génomiques, cliniques et de tolérance. Il vise inclure au moins 75 % des patients traités dans le réseau EURACAN. Des rapports annuels seront fournis.

Le laboratoire a prévu deux études observationnelles une chez l'adulte et une chez l'enfant (qui s'intègre dans le projet SACHA), dans l'objectif de documenter l'efficacité et la tolérance de larotrectinib chez les patients traités dans le cadre de l'ATU et sur la période post-ATU.

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

Pour ce dossier, nous avons sollicité des experts et également un rapport de l'INCa. Il vous a été transmis. Pour synthétiser, l'INCa nous a donné son point de vue en faisant une synthèse des recommandations de bonnes pratiques chez l'adulte, en s'appuyant principalement sur les recommandations NCCN. Elle a sollicité 10 parties prenantes, deux sociétés savantes de cancérologie chez l'adulte et l'enfant, le réseau OMEDIT et sept réseaux de cancer.

L'INCa endosse les recommandations NCCN lorsqu'il y a un consensus avec les parties prenantes consultées et définit la place que pourrait avoir le larotrectinib dans la stratégie thérapeutique et le positionne comme une position de première ligne dans certains cancers (par exemple, le cancer bronchique non à petites cellules, certains cancers de la thyroïde, le sarcome des tissus mous sans histologie spécifique) ou alors en deuxième ligne dans d'autres localisations.

L'INCa positionne également ce produit chez l'enfant, en particulier dans les fibrosarcomes infantiles et les gliomes de haut grade.

Dans les autres situations, là où il n'y a pas de recommandation NCCN ou dans les situations sans consensus entre toutes les parties interrogées, l'INCa ne se positionne pas.

Pour la population cible, l'INCa n'a pas fourni de données. Dans la cohorte cancer, il n'y a pas de données sur les tests diagnostiques. Sur la recherche de la fusion NTRK, elle nous informe qu'il y a une dizaine de plateformes génétiques moléculaires qui recherchent cette fusion, mais actuellement, c'est pour la recherche de cette fusion dans le cadre d'essai clinique, notamment de l'entrectinib, un deuxième inhibiteur de NTRK. Cela ne serait pas fait en routine.

Pour information, d'autres agences se sont déjà prononcées avec deux avis défavorables définitifs au Canada et au Québec et deux avis défavorables pour l'instant mais provisoires en Allemagne et au Royaume-Uni.

Je passe la parole aux experts.

M^me^ le D^r^ MINARD.- En pédiatrie, il y a quatre situations différentes. La première situation est ce que l'on appelle les fibrosarcomes infantiles. Dans les études de phase II, ça représentait près de 40 % des patients. C'est une tumeur de malignité intermédiaire touchant, pour 90 % des cas, les enfants de moins d'un an. On a une problématique du tout petit et parfois du nouveau-né avec principalement des tumeurs au niveau des membres. C'est une tumeur de malignité intermédiaire, selon une classification de l'OMS, avec un pronostic avec les traitements standards qui est excellent. La plus grande cohorte publiée sur environ 50 patients en Europe sur 10 ans (donc des tumeurs rares) montrait pour ces enfants une survie de 94 % avec trois enfants décédés, un de la maladie et un de toxicité.

Le premier point est que c'est une tumeur rare. Dans 90-95 % des cas, il y a la fusion NTRK (donc elle est très présente), mais ces enfants, au prix d'une chirurgie, parfois seule, non mutilante, conservatrice ou d'un traitement peu intense, guérissent la très grande majorité des cas.

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

Concernant les traitements, le standard, c'est chirurgie quand l'enfant est opérable sans mutilation ou une chimiothérapie par vincristine et actinomycine qui est une chimiothérapie très ancienne (plus de 40 ans) dont au connaît très bien la toxicité immédiate limitée et la toxicité à long terme, puisqu'on sait qu'il n'y a pas d'altération de la croissance, du développement et de la fertilité.

Notre position en Europe, dans les fibrosarcomes infantiles, c'est une stratégie conservatrice qui marche très bien et de privilégier une approche chirurgicale ou chimiothérapie peu intense, avant intervention. Les formes métastatiques sont exceptionnelles (moins de 2 % des cas).

Quand nous parlons de larotrectinib et de NTRK inhibiteur, c'est dans cette maladie en premier qu'on doit se poser la question. Nous venons de soumettre un papier international cette semaine pour ou contre la place des NTRK inhibiteurs dans cette maladie. Notre position française, la mienne et en Europe, est de le recommander en rechute en cas d'échec de la chimiothérapie standard par vincristine et actinomycine et en cas de chirurgie conservatrice non mutilante non possible.

Une deuxième situation qui, pour nous, est une très bonne indication, c'est dans les formes métastatiques exceptionnelles, moins de 2 % des cas. Nous avons à peu près cinq fibrosarcomes infantiles par an en France. Si on prend 2 %, en 20 ans, j'en ai vu un. Ce sont vraiment des situations tout à fait exceptionnelles. En situation de maladie métastatique, nous avons besoin de chimiothérapie beaucoup plus intense avec des alkylants, des anthracyclines. Il y a vraiment une indication à discuter d'un NTRK inhibiteur.

Enfin, nous avons vu un enfant récemment avec un fibrosarcome infantile du cou, avec une compression, une détresse respiratoire, pour lequel nous avons besoin d'une efficacité très rapide du médicament. Nous savons que vincristine/actinomycine met des semaines voire des mois avant d'engendrer une régression. Là, nous pouvons vraiment en discuter.

Nous avons discuté du NTRK inhibiteur en général et du larotrectinib en particulier, car nous avons des taux de réponse (et c'est une révolution exceptionnelle) que vous avez vus de 31 sur 32. Les cohortes ne sont pas très importantes. Mais ce sont des tumeurs rares. On a 97 % de réponse, et la réponse est en quelques heures.

Je donne un exemple d'un enfant à qui on a donné du larotrectinib le jeudi, et le vendredi, nous avons cliniquement une régression. Donc, je donnerais un avis très favorable à ce médicament, dans des situations vraiment exceptionnelles : on évalue à un, deux, voire trois, enfants par an en France, des tout petits mais en situation de rechute, ou en situation métastatique d'emblée ou en détresse vitale immédiate nécessitant un traitement très rapidement actif. Nous gardons ces indications pour nous comme experts dans les sarcomes des tout petits, puisque nous n'avons aucune donnée à long terme sur la tolérance de ce médicament. Comme vous le savez, le larotrectinib est un inhibiteur de NTRK impliqué dans la régulation NTRK-1/2/3 de différentes fonctions physiologiques, notamment dans le développement neurologique, la mémoire, la thermorégulation. Bloquer ce récepteur pendant un traitement prolongé est un enjeu en termes de toxicité à long terme. Je voyais ce qui a été demandé par l'agence européenne sur la sécurité de ce médicament et le suivi des enfants : cinq ans, certainement, mais je recommanderais de poursuivre ce suivi jusqu'à

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

l'âge adulte. Ce sont des enfants de moins d'un an pour plus de 90 % des cas. Si on doit les surveiller, c'est au-delà de cinq ans.

Je vous donne notre avis d'experts et mon avis en particulier, mais c'est vraiment celui de la communauté française et européenne qui s'occupe des sarcomes pédiatriques. Nos collègues nord-américains ont une attitude tout à fait différente qui est de recommander le larotrectinib ou un NTRK inhibiteur en première ligne dans une situation de « bridging », c'est-à-dire que nous donnons, pour un temps le plus limité possible, pour aller vers la chirurgie plutôt que de donner vincristine et actinomycine. Ce sont deux stratégies différentes, mais celle d'Europe est, de façon consensuelle, de privilégier ce médicament en situation de rechute ou de détresse ou métastatique.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M^me^ le D^r^ MINARD.- Puisque c'est un médicament qui va bloquer NTRK, je parlais de la première indication qui était le fibrosarcome infantile. Mais si on doit développer en pédiatrie, la deuxième indication est le sarcome des tissus mous. Nous sommes dans une autre problématique. Le plus souvent, c'est indifférencié. C'est une tumeur indifférenciée sarcomateuse. Là, le traitement standard, que ce soient des formes localisées ou métastatiques, c'est de privilégier une approche de chimiothérapie. Nous savons que dans un certain nombre de cas, la maladie est réfractaire. Quand il y a fusion de NTRK, nous recommandons la discussion d'un médicament NTRK inhibiteur quand cette fusion est identifiée en situation de rechute ou réfractaire. Les données sont très limitées. Il y a une vingtaine de cas pédiatriques ayant un sarcome des tissus mous et ayant pu recevoir du larotrectinib. Mais les taux de réponse sont tout à fait intéressants, à plus de 80 %. Nous ne sommes pas à 97 % comme dans les fibrosarcomes infantiles, mais on est à 80 % de réponse en situation de rechute. Pour nous, c'est remarquable.

Je prends l'exemple d'une enfant que je suis qui avait un sarcome réfractaire métastatique et qui a reçu du larotrectinib et qui était mise en rémission complète pour plus de 18 mois par ce médicament. Elle a développé une résistance et a eu une deuxième ligne de NTRK inhibiteur. Elle est à trois ans du diagnostic du sarcome métastatique réfractaire avec une qualité de vie parfaite. La discussion sur ces sarcomes tumeurs malignes agressives avec un vrai risque métastatique, c'est de proposer le larotrectinib en situation de rechute ou réfractaire.

Quand nous discutons, nous ne sommes pas dans la même problématique que les fibrosarcomes infantiles. Ce sont des enfants ou des adolescents. Il faut bien sûr faire attention à la toxicité, mais la toxicité immédiate est très limitée. La tolérance est vraiment très bonne. La toxicité à moyen terme commence à être connue. La toxicité à long terme n'est pas connue, mais dans la balance bénéfice/risque pour ces enfants ayant un sarcome réfractaire à la chimiothérapie, que l'on ne peut pas guérir, ce médicament doit être discuté, je donnerai un avis favorable.

La troisième tumeur, qui est rare mais qui est une vraie indication, c'est ce qu'on appelle les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires. Ce sont des tumeurs rares que l'on diagnostique de mieux en mieux, qui sont de malignité intermédiaire, donc rarement de forme métastatique. Elles sont souvent associées à une fusion de ALK, mais nous identifions

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

quelques cas avec fusion de NTRK. Si le patient n'est pas opérable, nous recommandons un traitement en cas d'échec des anti-inflammatoires par NTRK inhibiteur. Cela représente un à deux patients par an. C'est une tumeur que nous diagnostiquons de mieux en mieux. En situation de chirurgie non possible ou d'échec des anti-inflammatoires corticoïdes, le NTRK inhibiteur (larotrectinib) peut être indiqué. Nous avons maintenant l'expérience de deux ou trois enfants. J'en connais un. Nous avons fait juste deux mois de traitement. Il a eu une excellente réponse, une chirurgie. Cela fait deux ans. On a arrêté le médicament et il est toujours rémission. Traitement le plus court possible pour permettre la chirurgie de formes localisées.

Je finis par les tumeurs cérébrales. Il y a deux situations très différentes. Il y a d'abord celle des gliomes bénins, en particulier des astrocytomes. Je suis beaucoup moins dans mon domaine d'expertise, car je m'occupe plutôt des sarcomes des tout petits, mais je connais ce type de maladie. Pour ces astrocytomes, le pronostic et les chances de guérison sont élevés au prix d'une chirurgie et d'une chimiothérapie limitée. Mais en situation de rechute ou réfractaire, doit être discuté un NTRK inhibiteur et le larotrectinib en particulier.

Les deuxièmes tumeurs sont les tumeurs gliales malignes. Ce sont des situations très agressives plus souvent, mais moins agressives chez le tout petit, et c'est là où l'on trouve les fusions NTRK. Quand je liste les tumeurs pédiatriques, la majorité des fusions NTRK sont dans les tumeurs des tout petits. Il y a vraiment une question de sécurité à long terme pour les enfants.

Pour les tumeurs gliales malignes, le pronostic est meilleur que chez les plus grands au prix de chimiothérapie, d'une chirurgie et parfois d'une irradiation. En cas d'échec, nous devons discuter de ce médicament. Donner un avis d'expert sur l'indication du larotrectinib est difficile. Vous avez vu les données, le nombre d'enfants traités avec une tumeur cérébrale est très limité. L'efficacité n'est pas la même (sur moins de 20 enfants) avec des taux de réponse inférieurs à ceux rapportés dans les sarcomes. Je ne peux pas me prononcer sur l'intérêt du médicament. La cohorte est encore de trop petite taille.

Pour résumer notre position et ma position d'expert, c'est un médicament qui est pour nous une révolution dans certaines tumeurs très rares mais où il y a eu des réponses exceptionnelles et des taux de réponse de plus de 80 % avec une question sur la sécurité à long terme, puisque les données ne sont pas connues chez l'enfant (ni l'adulte). Cela doit être réservé pour le fibrosarcome infantile en situation de rechute, réfractaire, de maladie métastatique ou de menace vitale avec un avis très favorable. Situation exceptionnelle, mais un vrai bénéfice pour l'enfant pour les sarcomes des tissus mous réfractaires ou en rechute, pour cette tumeur myofibroblastique inflammatoire rare mais qui existe. Il est difficile de donner un avis définitif pour les tumeurs cérébrales où les données sont encore très insuffisantes.

Je finis par une question très complexe pour nous et sur laquelle nous n'avons pas de position : la durée du traitement. Dans la phase II, SCOUT, il est recommandé un an de traitement pour les patients qui sont en réponse complète et qui n'ont pas eu de chirurgie avec une maladie localisée et deux ans ou plus pour les maladies métastatiques. Dans l'AMM, je crois que la durée du traitement n'est pas précisée. Dans la phase II, nous avons ce qui est recommandé. Nous ne savons pas la durée du traitement. Si nous soutenons le

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

médicament, il faudra tout faire pour que le traitement soit sur la durée la plus courte possible, pour aller vers une intervention, en particulier dans les formes localisées de fibrosarcome infantile.

Si nous réfléchissons à la durée de traitement, si nous tendons à la faire la plus courte possible pour éviter la toxicité à long terme, nous commençons à avoir des données qui confirment que quand nous arrêtons ce médicament, nous pouvons avoir un suivi sans ce médicament ni récidive. Si la maladie récidive, nous pouvons retraiter avec efficacité, qui permettra d'exposer le moins possible ces enfants à une durée prolongée de traitement.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour votre rapport complet et précis.

Nous cédons la parole à notre deuxième expert.

M. Le P^r^ MERCIER.- Au point où nous en sommes, s'il existe une ATU, ceci permettrait d'utiliser ce médicament et nous avons entendu tous les arguments. Vous avez été une avocate merveilleuse pour les tumeurs pédiatriques, mais il faut peut-être attendre la fin de 2024, pour avoir un jugement avec recul. Que pensez-vous de cette position d'attente ?

M^me^ le D^r^ MINARD.- Je prends une position d'expert. Nos données, même si les cohortes sont limitées en taille, sont extraordinaires en termes de taux de réponse. Nous avons 32 enfants avec un fibrosarcome infantile et 31 ont eu des réponses parfois des réponses complètes. C'est exceptionnel. Attendre davantage, c'est à vous de vous positionner, mais je ne suis pas sûre d'avoir des résultats différents en 2024. Nous sommes très confiants quand nous voyons cette maladie qui est un modèle drivé par NTRK avec une inhibition très puissante et très peu de résistances rapportées. Je ne sais pas si les résultats vont changer.

Dans les sarcomes des tissus mous, je pense que l'on a des résultats qui sont… Beaucoup de travail à faire sur les résistances, je n'en ai pas parlé. Pour les tumeurs gliales, de bas ou haut grade, je pense que les données sont encore insuffisantes en termes de diffusion du médicament, de résistance des maladies, d'efficacité pour nous prononcer aujourd'hui, même si ça peut tout à fait intéressant dans le cadre d'une ATU.

M^me^ le D^r^ DEGOS.- Tous les enfants sont dans l'étude SCOUT. Elle se poursuit. Elle n'est pas terminée.

M^me^ le D^r^ MINARD.- Non.

M^me^ le D^r^ DEGOS.- Il n'y a pas de limite de nombre de patients à inclure dans l'étude.

M^me^ le D^r^ MINARD.- Je crois que si. Je n'ai pas vérifié.

M^me^ le D^r^ DEGOS.- Est-ce qu'en 2022, vous risquez d'avoir une étude fermée et l'impossibilité de traiter ?

M^me^ le D^r^ MINARD.- Il nous faut le médicament dans toutes les situations que j'ai résumées aujourd'hui. Les études ferment 2022. Je ne connais pas les phases II. Ils ont augmenté les recrutements, mais à mon avis, il y aura un chiffre fini d'inclusion en étude de phase II. Je suis certaine de cela. En plus, nos collègues nord-américains ouvrent une autre étude en

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

première ligne avec le larotrectinib. Je suis certaine que rapidement, nous serons en limite d'inclusion. Vous pouvez le confirmer ?

[redacted]**, pour la HAS**.- Il y a des effectifs prévus à inclure. D'après nos informations, pour la partie de la phase II de l'étude SCOUT, il était prévu d'inclure jusqu'à 120 patients. Nous étions à 50 ou 70 sur les 120.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous passons au deuxième expert et nous reviendrons à la discussion générale tout à l'heure.

M. le Pr GROUSSIN.- Je suis endocrinologue. Je m'occupe de cancer de la thyroïde. Contrairement à ma collègue pédiatre, nous n'avons pas en adulte l'expérience du médicament, mais je vais essayer de vous expliquer qu'elle pourrait être son positionnement.

Il faut avoir en tête que la plupart des cancers de la thyroïde ont un très très bon pronostic. Nous pouvons les guérir assez facilement par la chirurgie, plus ou moins l'iode radioactive quand c'est indiqué. Malgré tout, il y a une proportion, autour de 10 à 5 %, des cancers de la thyroïde, qui auront une évolution métastatique, agressive et réfractaire. Pourquoi utiliser ce terme de réfractaire ? Parce qu'ils ne vont plus être sensibles à l'iode radioactif. Cela va être une arme thérapeutique en moins pour ces patients.

Dans ces formes agressives, il y a différents sous-types histologiques, plus ou moins agressifs. Parmi les sous-types agressifs, un est un vrai problème clinique, rare : le cancer anaplasique qui est considéré comme une des tumeurs les plus agressives. Pour ce type de cancer, actuellement, nous n'avons aucun médicament qui a l'AMM. Il n'y a pas de solution thérapeutique réellement efficace.

Globalement, pour les formes agressives, deux médicaments ont l'AMM, mais c'est essentiellement deux médicaments antiangiogéniques pour lesquels on observe des réponses partielles ou des stabilisations mais exceptionnellement des réponses complètes, contrairement à ce que vous avez entendu pour certains des quelques patients traités pour les cancers de la thyroïde où la plupart ont eu des réponses partielles et 8 % des réponses complètes. On ne l'observait pas jusqu'à présent dans les formes agressives de cancer de la thyroïde.

Il y a une grande question posée. C'est de savoir la fréquence de ces anomalies chromosomiques dans les cancers thyroïdiens de la thyroïde. Il est montré que la littérature met une fourchette entre 5 et 25 %. L'exercice fait par le laboratoire met une fréquence dans les cancers de la thyroïde à 1,3 %. En fait, le chiffre est probablement très difficile à donner, parce que du fait des différents sous-types histologiques, les études sont toutes un peu biaisées.

Il y a deux études importantes de génomique intégrée qui ont eu lieu relativement récemment. La première en 2014, un travail américain de TCGA, a montré à partir de 400 cancers de la thyroïde que la fréquence estimée est de 2,3 %. Pour les formes histologiques plus agressives, les cancers peu différenciés de la thyroïde et les cancers anaplasiques, il y a

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

eu un second papier de génomique intégrée qui n'a retrouvé aucun réarrangement de NTRK dans ces formes graves.

C'est à mettre en perspective avec un travail du MD Anderson, qui correspond à la dernière publication du *Lancet endocrinology* de février. C'était un travail présenté en septembre à Budapest. J'ai pu y assister. Ils présentaient 26 patients avec cancer de la thyroïde traités par le médicament. Un message très intéressant pour nous était de dire que dans cette série, il y avait quatre patients avec un cancer anaplasique pour lesquels avaient été retrouvés ce type de réarrangement, y compris deux patients avec cancer vésiculaire, soit deux types histologiques pas forcément suspectés d'avoir ce type de réarrangement chromosomique. Il y a une grosse interrogation sur la fréquence, donc le nombre de patients éventuels qui pourraient bénéficier du traitement. Le laboratoire estime à cinq par an le nombre de patients qui pourraient être traités dans l'indication cancer de la thyroïde en France, chaque année.

L'autre question qui va se poser dans les cancers de la thyroïde en écho avec la problématique pédiatrique, c'est : si nous observons des réponses complètes, qu'allons-nous faire pour ces patients ? Pourrons-nous arrêter le traitement ? On ne le fait pas actuellement pour les cancers de la thyroïde. Tous les patients gardent le traitement au long cours.

Une autre question va se discuter qui est, dans les problématiques de cancer de la thyroïde, de plus en plus d'actualité avec les quelques armes thérapeutiques dont on dispose : c'est la problématique de pouvoir, sous ces thérapies ciblées, discuter pour un patient qui était devenu un cancer réfractaire de lui donner à nouveau de l'iode radioactive dans l'hypothèse où le médicament pourrait entraîner un phénomène de redifférenciation.

C'est discuté avec d'autres médicaments utilisés sur la base de RCP hors AMM, notamment les inhibiteurs de BRAF. C'est un nouveau champ d'investigation pour les cancers thyroïdiens réfractaires. Le présentateur du MD Anderson avait posé la question : est-ce que ces médicaments pourraient aussi discuter ce type de stratégie ?

Je suis prêt à discuter sur des points plus spécifiques.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

Il y a l'avis du Docteur Rodrigues qui n'a pas pu venir.

[redacted]**, pour la HAS**.- J'ai un rapport écrit du Docteur Rodrigues de l'institut Curie qui n'a pas pu venir. Il est oncologue médical. Nous lui avons posé des questions précises.

Nous l'avons interrogé sur les données cliniques, sur la possibilité de réalisation d'une étude comparative et sur la place de VITRAKVI dans la stratégie thérapeutique.

Sur les données cliniques et le profil des patients inclus dans les études, on demandait s'il était d'accord pour penser que les critères d'inclusion de l'étude de phase II basket, NAVIGATE, ne sont pas très restrictifs. Dans les critères d'inclusion, la progression sous traitement antérieur n'était pas requise contrairement aux deux autres études et les antécédents de traitement requis au protocole ne garantissent pas que tous les patients ont épuisé l'arsenal thérapeutique.

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

Sur l'extrapolation des données cliniques à tout patient ayant une tumeur ayant une fusion du gène NTRK-1, 2 ou 3, il considère que c'est un problème récurrent de l'oncologie contemporaine. Les essais et demandes d'AMM tissu-agnostiques vont augmenter progressivement et le problème sera le même. Le larotrectinib est le premier, la décision de la commission ouvrira la voie (ou non) aux autres traitements avec une indication tissu-agnostique.

Il précise qu'on ne peut pas être sûr que l'efficacité soit la même dans toutes les histologies. Il cite des exemples comme avec les mutations BRAF dans le cancer colorectal ou avec des tumeurs hypermutées avec instabilité microsatellitaire.

Sur les données de tolérance, il considère que c'est assez satisfaisant avec des taux d'arrêt de traitement faibles, même par rapport aux thérapies ciblées les plus connues. C'est comparable aux thérapies les mieux tolérées.

Au total, il considère que l'intérêt clinique est établi, que l'efficacité est importante avec une bonne tolérance, que l'apport difficile à évaluer sans avoir cohorte plus importante qui pourrait peut-être se constituer en phase IV.

Sur la réalisation possible ou pas d'une étude comparative, il nous indique que certaines tumeurs pourraient théoriquement être évaluées en comparatif mais que ce serait compliqué pour des altérations si rares. L'enjeu actuel en développement est la résistance à ce médicament avec des essais comportant des inhibiteurs de NTRK de seconde génération.

Sur le principe, une fois que l'AMM est donnée, ce qui est le cas avec l'AMM conditionnelle, maintenant que les taux de réponse importants sont connus, il serait personnellement étonné, voire choqué, d'avoir une étude comparative avec comme bras contrôle les soins de support. Cela peut se faire, mais avec une AMM disponible, cela complique les choses.

Sur le choix du traitement de référence, vu le faible nombre de cas, un essai avec un traitement de référence nécessiterait que le patient soit son propre témoin avec un design en cross-over pour le VITRAKVI en cas de progression. Le traitement de référence serait difficile à définir, vu que c'est une indication pan-cancer.

Sur la discussion sur la place dans la stratégie thérapeutique, il pense qu'il faut mettre à disposition les inhibiteurs de TRK pour les cliniciens notant qu'un deuxième arrive, l'entrectinib. Il faut préciser la place dans la stratégie. Il considère qu'il y aurait une place en néoadjuvant dans des cas localement avancés pour tenter une chirurgie curative. En phase métastatique, ce serait plus discutable en cas de résistance aux traitements conventionnels, car on a un bénéfice en taux de réponse, mais on ne connaît pas sa traduction sur la PFS et surtout sur l'OS. Il n'y aurait pas de place en adjuvant sans masse mesurable.

En conclusion, il ajoute que la sensibilité tumorale à ce traitement est particulièrement élevée, possiblement supérieure à un comparateur (sur la base des données fournies avec la comparaison intra-patient sur la survie sans progression). Le biomarqueur est bon avec une absence d'efficacité dans les tumeurs sans altération NTRK, confirmant la préclinique. La tolérance est convenable, à l'heure actuelle. S'il était pris en charge, il faudrait s'interroger sur un processus de phase IV et/ou de limitations des autorisations de prescriptions afin de

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

pouvoir constituer une cohorte nationale pro ou ambispective et éventuellement pouvoir par la suite modifier le cadre de la prise en charge si l'on observe une absence de signal (d'efficacité) dans l'une ou l'autre des histologies.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

Je cède la parole à nos rapporteurs internes par ordre alphabétique.

M. le Dr BLONDON.- Je ne vais pas reprendre tout ce qui a été dit ni les points méthodologiques que posent les études basket. Ils seront discutés plus tard par François et Antoine. Je vous ai envoyé à tous hier une mise au point du *Journal of Clinical Oncology* sur toutes ces nouvelles études et méthodologies statistiques pour les études, qui nous aidera.

Concernant le larotrectinib, ses indications sont soit dans des tumeurs rares avec une prévalence des fusions NTRK très importante soit dans des tumeurs fréquentes où le taux de ces fusions est extrêmement faible, inférieur à 1 % dans les cancers bronchiques et digestifs qui me concernent.

Sur le plan des résultats, nous sommes absolument frappés, en regardant le waterfall, par les taux de réponse globaux. Même si nous pouvons toujours nous interroger sur la pertinence clinique d'un taux de réponse dans des études de phase II ou de phase I-II, un point est extrêmement important, c'est qu'il y a 26 % de réponses, dans des analyses poolées, complètes. Sur le plan oncologique, cela a une pertinence clinique d'avoir des réponses complètes. Qui plus est, ce sont des réponses complètes prolongées. Il semble que la durée médiane de survie sans progression est de 33 mois de toutes les indications poolées. Cela montre que ce n'est pas un effet cosmétique.

Manifestement, ce médicament a un intérêt potentiel extrêmement important. Pour ma part, je pense qu'il faut supporter les demandes du laboratoire, même s'il n'y a pas d'étude comparative, ce qui peut se comprendre du fait de la rareté de chaque indication individuelle. Il y aurait certainement une perte de chance pour les patients de ne pas l'avoir dans l'arsenal.

C'est mon opinion.

M. le Pr DUFOUR.- Pareil, je ne vais pas reprendre ce qui a été dit.

Ma problématique au départ : l'AMM délivrée est toutes tumeurs confondues, sous réserve d'expression de NTRK. Après il y a des groupes, mais ce n'est pas le principe de l'étude. Soit on raisonne de façon globale, soit on raisonne par rapport à des cohortes. Ce n'est pas du tout le même type de raisonnement.

Là, on raisonne pathologie par pathologie, donc de cohorte. Nous sommes sur un ensemble de phases II. Ce n'est pas le principe et le concept de l'étude. C'est une imitation pour De temps en temps, on raisonne soit en global soit en cohorte selon ce qui arrange. On fait l'un ou l'autre mais pas les deux. Il y a des groupes où il y a vraiment très très peu de patients. Je parle chez l'adulte et non pas chez l'enfant. Quand on parle de cancer du pancréas ou du poumon, on a un ou deux patients et pour lesquels, on n'a pas de taux de réponse, on n'a rien.

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

Il est difficile, comme cela, de donner un avis global pour l'ensemble. Nous pourrions raisonner pathologie par pathologie. Le taux de réponse est impressionnant, en particulier en pédiatrie. Je suis sur des patients en échec thérapeutique, on a un taux de réponse de 80 % et même plus chez l'enfant, puisqu'on dépasse les 90 % dans ce que vous avez dit, avec un taux de réponse complète important.

Mais dans les autres pathologies, ne pas avoir de bras comparateur n'est pas rédhibitoire. Cela a été fait dans d'autres études sur des principes assez voisins, par exemple l'étude SHIVA, avec un bras comparateur. Puisque ce sont des patients en échec thérapeutique pour lesquels il n'y a aucun traitement, on a fait un bras comparateur qui était les soins de support. Il n'y a aucune différence de survie entre les deux bras, bien que nous parlions sur une thérapie ciblée exprimée fortement.

Le concept de l'étude est intéressant, mais nous avons une limitation dans l'interprétation. Comment raisonner : par cohorte et par pathologie ou globalement ? Le résultat de l'évaluation n'est pas la même dans les deux cas de figure.

J'ai tempéré dans mon rapport, puisque j'étais plus sur un résultat insuffisant. Mais vu les résultats importants, il faut tempérer et accepter le produit, le mettre à disposition dans des cohortes dans lesquelles nous avons un nombre suffisant de patients. J'ai mis un chiffre supérieur à 20. Le reste, cela devient compliqué. Valoriser le produit dans le cancer du pancréas, je veux bien. Franchement, nous ne pouvons pas faire comme cela. Je suis très partagé sur l'évaluation.

M. le P[r] GUEYFFIER.- Nous avons travaillé à l'issue de la présentation de Michel Cucherat sur la problématique méthodologique des essais basket avec Antoine. Nous proposons un positionnement par rapport à ces essais basket. Je ne reviens pas sur la problématique du diagnostic moléculaire et de la thérapie ciblée, mais j'insiste sur les hypothèses sous-jacentes. Dans le contexte d'un essai basket, la démonstration de l'existence d'une balance bénéfice/risque favorable et dans l'estimation de cette balance bénéfice/risque, deux hypothèses sont nécessaires : premièrement que le bénéfice soit observé en relation avec un mécanisme commun entre tous les cancers, quel que soit l'organe à partir duquel le cancer se développe et que l'intensité du bénéfice soit identique quel que soit l'organe d'origine. Il y a une conséquence à partir de ces deux hypothèses : que la majorité de la variabilité du pronostic soit liée, complètement expliquée par la mutation responsable qui est à la base du mécanisme de cancérogenèse, ceci quelle que soit la localisation.

Globalement, les messages clés à dégager par rapport à la problématique de démonstration d'effet thérapeutique multi-organes à partir d'une même mutation, c'est que nous ne voyons pas de raison pour avoir une méthodologie dégradée, notamment non comparative. À chaque fois que l'on donne (ou donnerait) une validation d'une demande d'indication et un accès à la solidarité nationale sur des résultats de phase II, nous prenons un risque d'erreur, de faux positifs, et de donner accès à des médicaments qui, ultérieurement, pourraient se révéler non confirmés dans les hypothèses de bénéfice thérapeutique.

Évidemment, il y a des situations un peu particulières. Nous avons évoqué ici le caractère un peu spectaculaire selon les pathologies avec des taux de réponse importants et des taux de

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

réponse complète non négligeables. Évidemment, ce cadre méthodologique est à décliner en fonction des cas particuliers. Ici, c'est un cadre un peu général.

L'appréciation du niveau de preuve résultant d'une étude pivot doit se plier au même cadre méthodologique que n'importe quel autre type d'étude. Il y a la notion de prédiagnostic et de réponse. Est-ce que le test diagnostique pour identifier la mutation est un élément parfaitement fiable d'un côté ? Est-ce que la fiabilité est de 100 % ? Plus la fiabilité sera discutable, plus nous pourrons mettre soit des patients dans une mauvaise catégorie, positive ou négative, du côté diagnostic avec une thérapeutique qui ne sera pas la bonbonne et du côté non diagnostique avec une perte de chance. Donc précision de la capacité du test à ranger les patients porteurs de la mutation ou pas, puis une fois la mutation faite, précision sur la prédiction du bénéfice. La problématique de prédiction du bénéfice rejoint la problématique des tests compagnons. Pour dire qu'un test compagnon est utile, il faut démontrer que le traitement est efficace chez les porteurs de la mutation qui sont positifs au test, mais il faut aussi démontrer que le traitement est inutile chez les patients en miroirs qui ne sont pas positifs au test.

Il y a la notion de contre-exemple que des thérapies ciblées ne portent pas l'efficacité attendue sur le plan théorique par ce concept sous-jacent de la médecine personnalisée. Nous avons cité l'exemple de la mutation BRAF, marqueur de réponse aux inhibiteurs du BRAF dans le cancer du poumon mais pas dans le cancer du côlon. L'idée que la mutation identifie des répondeurs, quel que soit l'organe, est à prendre avec des précautions, comme l'a souligné Patrick. Enfin, la preuve de concept, par rapport à ces concepts multi-organes et mono-cancer définis par cette mutation, serait un essai clinique ou un ensemble d'essais cliniques amenant à une démonstration de fort niveau de preuve de l'intérêt thérapeutique organe par organe et de l'absence d'hétérogénéité entre organes, ce qui pose un certain nombre de problèmes.

M. le Dr VANIER.- J'ajoute quelques compléments et mon opinion méthodologique sur le dossier. Je ne vais pas reprendre tout ce que François vient de dire d'après le document qu'il a rédigé et sur lequel nous avons travaillé ensemble. En tout cas, je suis d'avis que par rapport au fait que les hypothèses sous-jacentes à ce type de mécanisme entraînent comme conséquence que l'on suppose que la majorité de la gravité du pronostic est expliquée par la mutation responsable du mécanisme, indépendamment de la localisation. Je pense qu'ici, dans le périmètre large de l'AMM telle qu'il a été défini, l'hypothèse n'est pas respectée. Cela me paraîtrait complètement délirant de supposer que ces huit cohortes sont huit cohortes d'une même population et non pas différentes. Ce sont huit différentes. Cela me semble conceptuellement contre-intuitif de vouloir croire à cette hypothèse sous-jacente d'explication du pronostic. Si cette mutation était capable de driver la physiopathologie et le pronostic, nous n'aurions pas une telle hétérogénéité de localisations et de pronostics et nous aurions des cancers beaucoup plus homogènes.

Par contre, je veux bien être d'accord avec le fait qu'il y a deux types de cohortes extrêmement différentes : des cancers extrêmement rares qui sont très majoritairement drivés par cette mutation, et ce n'est pas le même problème que les cancers fréquents où la mutation est particulièrement rare.

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

Je veux bien comprendre que, du coup, en termes de niveau de preuve, quand on est sur des tumeurs avec à peine quelques personnes par atteinte, nous n'aurons jamais le même niveau de preuve que dans des situations fréquentes. Ce sera impossible d'avoir suffisamment de cas pour faire des statistiques correctes. Je veux bien croire que le standard méthodologique pour ces cas extrêmement rares ne soit pas le même que pour les autres.

Pour les autres situations, il y a des choses qui m'ont un peu étonné, quand j'ai lu les rapports des uns et des autres. Je veux bien comprendre que nous n'en soyons pas au stade de « pas de preuve du tout ». La phase I et la phase II sont une partie du développement de la molécule et donnent des pistes. Les réponses observées chez les patients à qui on a donné cela donnent un message que ça semble prometteur, qu'il semble se passer quelque chose, particulièrement dans les situations rares, mais je suis un peu épaté par le fait que la conclusion soit que l'efficacité est démontrée et que l'on affirme déjà que les taux de réponse sont de tant de pour cent. Quand on a un pourcentage sur trois sujets, on ne sait pas la valeur dans la population. Par principe, on n'aurait pas dû calculer ce pourcentage. On ne fait pas des statistiques sur trois sujets. Quand il n'y a pas d'information, on ne la résume pas.

Ensuite, je suis étonné. Parfois, nous allons mettre un SMR insuffisant et refuser des dossiers parce que la p value sera de 0,052, alors que c'est seulement un risque de 0,2 % de plus de prendre lait mauvaise décision. Et là, quand on enlève les standards méthodologiques les plus forts, qui sont la comparaison directe et le fait d'avoir une quantité suffisante d'information pour faire des statistiques, cela ne semble parfois pas gêner et on arrive à dire que nous sommes dans une situation où on a bien démontré l'efficacité et on sait que le taux de réponse est de 30 %. Je ne suis pas d'accord. L'efficacité n'est pas bien démontrée. Nous ne connaissons pas les valeurs populationnelles des taux de réponse quand il n'y a personne.

Pour reprendre certains exemples, l'étude NAVIGATE, je trouve cela un peu fou. Ils mettent quand même des intervalles de confiance sur des cohortes avec trois ou quatre sujets. Je voudrais savoir avec quelle potion magique ils calculent, mais c'est impossible. Par contre à l'inverse, ils ne savent pas le faire avec 28 sujets alors que j'ai pu le faire sur mon ordinateur. Sur l'accord de 28 sujets, d'efficacité est entre 55 et 85 %. C'est calculable avec la bonne technique quand on sait faire des statistiques.

Je voudrais le rappeler. Il n'y a pas la précision suffisante pour connaître les vrais taux de réponse que l'on observerait dans les populations concernées et il y a beaucoup de biais méthodologiques sur les situations où c'est fréquent. Nous ne savons pas quelle est la causalité. On n'a pas de comparaison. On ne peut pas faire de différentiel d'évaluation. Du coup, je veux bien que dans certaines situations extrêmement restreintes, nous puissions discuter d'une indication du médicament, mais il serait important de prendre ses responsabilités et de dire qu'on le fait en prenant un risque beaucoup plus important que d'habitude et non pas en affirmant que c'est bien démontré. Je pense que ce n'est pas le cas.

En disant : oui nous acceptons de prendre un risque plus fort que d'habitude. Ce serait honnête. C'est mon sentiment sur le sujet.

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

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pourrons en discuter de façon plus large. Nous nous avons eu les notes des cliniciens et les remarques des méthodologistes.

M. Le Pr GUILLOT.- J'ai dit ce matin que j'avais une pensée hétérogène aujourd'hui. Je vais en faire une démonstration.

C'est un dossier pour lequel on a manqué d'anticipation, il y a deux ou trois ans en amont.

M. LE PRÉSIDENT.- Le laboratoire ?

M. Le Pr GUILLOT.- Nous, collectivement dans le cadre de l'évaluation. Nous avons discuté de ce dossier depuis un moment. Cela fait trois ou quatre ans en tant qu'évaluateurs, nous aurions dû nous alerter sur l'idée que les essais basket allaient venir et que la réflexion qu'il faudra porter à l'Europe sur les prérequis indispensables pour qu'un essai basket soit acceptable soit déjà sur la table. Là, nous allons en voir arriver un paquet qui évidemment ne pourra pas répondre aux règles que nous voudrions imposer. C'est une remarque générale.

On ne fait pas un essai basket pour le plaisir ou pour faire quelque chose de nouveau, mais parce que nous avons en cancérologie des situations fréquentes pour lesquelles nous continuons à avoir des essais traditionnels plus ou moins bons et beaucoup de situations rares, soit par l'épidémiologie de la tumeur, y compris histologiquement définie, soit rare parce que le driver oncogénique est rare.

C'est étonnant, même si ce que je dis est faux, mais nous avons presque une situation inverse entre la fréquence du cancer épidémiologique et la fréquence génétique de la mutation. Dans le cancer du poumon très fréquent, la mutation est très rare. Dans le fibrosarcome infantile, rare, la mutation est très fréquente. L'essai basket est bien pour répondre au fait que, comme le disent certains, la cancérologie est une succession de tumeurs rares. Il faut essayer d'y répondre.

Pour essayer d'y répondre, nous nous retrouvons avec ce document. Si on reste dans les clous de nos règles, et je souscris à ce qu'ont dit François et Antoine, ce dossier n'est pas recevable, en tant que tel. Il est bien présenté en tant que tel. Très clairement, nous n'avons pas les niveaux d'exigence que sont les nôtres et qui sont connus et l'industriel ne les a pas respectés.

Mais en même temps, nous ne pouvons pas faire l'impasse sur quelques résultats spectaculaires dans des situations exceptionnelles. Je remercie Madame d'avoir attiré l'attention sur la situation de l'oncologie pédiatrique (certaines tumeurs en oncologie pédiatrique) où nous sommes dans certains cas en impasse thérapeutique et il est difficile de dire maintenant que nous avons ces chiffres : « Il n'y a rien du tout. Circulez, il n'y a rien à voir. »

Bien que la logique eût voulu que l'on prît l'essai dans son ensemble comme le discutait Patrick, là on refuse tout. C'est logique et cohérent. Sinon avec la note que tu proposais, Antoine, de dire on prend un risque supplémentaire, on définit collectivement un certain nombre de situations dans laquelle la tumeur est rare mais la mutation est fréquente et, sur

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

les taux de réponse observés dans le document ou dans ce que disent les experts qui traitent ces patients, nous avons des réponses extrêmement fortes dans les limites de ce qu'est un taux de réponse.

Voilà ma position.

Je tordrai le cou à notre doctrine classique d'évaluation d'un dossier de médicament pour essayer de faire émerger des situations de vide thérapeutique dans lesquelles ce produit peut apporter quelques réponses.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a l'avis de Michel Rosenheim.

M. le Dr KOUZAN.- Et de Serge Kouzan.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a un rapport de Michel. Tu as écrit un rapport. Honneur aux présents.

M. le Dr KOUZAN.- J'ai fait un long rapport et j'ai beaucoup travaillé dessus. C'est un dossier difficile et c'est difficile d'y retrouver ces petits, quand on apprend qu'il y a trois analyses et des patients qui se perdent entre les trois. Les taux de réponse sont parfois variables, surtout lorsqu'il y a un patient par pathologie.

Avant de dire ce que je pense du dossier, je voudrais dire ce que je pense de la biologie. La biologie NTRK est dans son enfance. Il y a des mutations. On ne sait pas quel rôle elles jouent. Il y a des fusions. Le rôle du gène partenaire avec lequel il y a fusion, on ne le connaît pas. Il y a trois protéines NTRK. Dans le système nerveux central, c'est surtout le NTRK-2 (en tout cas, dans les chiffres de la cohorte donnée). La molécule en question marche moins bien sur le NTRK-2. Dans le dossier, je n'ai pas retrouvé de données sur la démonstration cérébrale de cette molécule. Et nous ne savons pas, sur une pathologie donnée, si la présence de cette fusion est un facteur de meilleur ou de plus grave pronostic. Il y a des situations comme le néphrome, où cela améliore le pronostic. Dans d'autres cas, par exemple, le rein, cela peut l'aggraver.

Pour appuyer sur l'hétérogénéité, dans la comparaison intra-patient, qui n'a aucune validité scientifique, nous voyons les extrêmes de survie sans progression de la ligne thérapeutique précédente. Cela va de 0,26 mois (donc trois fois rien) à 151 mois. Il y a, dans ce dossier, des patients qui pendant 151 mois (si nous divisons par 12, ça fait plus de 10 ans) ne progressaient pas.

Nous sommes devant une biologie qui a une influence peu connue sur le pronostic. Une fois que nous avons dit cela, sur le dossier, tout le monde a compris qu'il n'est ni fait ni à faire. Il est très difficile de retrouver les nombres. Par exemple, il y a 20 patients non évaluables. Avec un dossier de 60 patients, c'est énorme. Nous ne savons pas pourquoi ils ne sont pas évaluables. Est-ce qu'ils n'étaient pas dans les critères RESIST ? Nous n'en savons rien. C'est très difficile d'évaluer ce dossier de manière objective.

L'essai basket était basé sur le présupposé que, quelle que soit la pathologie, la molécule a le même effet thérapeutique. Nous voyons aux résultats des courses que ce n'est pas du tout le cas. La résultante en taux de réponse (sans parler de survie, etc.) varie de 0 à 100 %.

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

Une fois dit cela, j'individualise trois grands groupes de réponses. Dans un, la réponse est très élevée. Cela reprend les tumeurs rares : sarcome tissu mou, tumeur des glandes salivaires (vous n'en avez pas parlé, je ne sais pas si c'est une maladie pédiatrique ou adulte), fibrosarcome infantile. C'est le groupe le plus représenté quantitativement dans le dossier. On a un groupe où le taux de réponse est plus faible entre 30 et 77 % avec la thyroïde, le mélanome, le poumon, le cancer colorectal. Le nombre de patients est entre 8 et 27. La thyroïde est la mieux représentée. Enfin, il y a un troisième groupe où le nombre de patients varie entre 1 et 5 avec des taux de réponse de 0 à 100 %, ce qui est normal puisqu'il ne faut que deux patients pour passer de 0 à 100 %.

En termes de durée de réponse, il semble que quand on a une réponse, la durée est importante. J'ai joint le dernier tableau, fourni il y a 15 jours. Pour d'autres pathologies, comme la thyroïde, je ne peux pas dire si la durée de la réponse est liée à l'indolence intrinsèque de la pathologie ou à l'effet du médicament.

Pour les patients avec tumeur primitive du système nerveux central, la majorité a un gène NTRK-2 intéressé par la réponse. Très clairement, ce médicament marche moins bien quand il y a une fusion NTRK-2. Le taux de réponse rapporté est de 36 %. La durée médiane de traitement est de 3,6 mois. Je pense que dans ce groupe, il y a une réponse médiocre, sans aucun recul. Je ne porterais pas de conclusion sur ce groupe.

En fait, la tolérance est correcte. C'est un TKI relativement bien toléré. Quand vous n'avez que 100 patients dans un collectif, vous ne pouvez pas exclure un effet grave mais plus rare. S'il y a une aplasie tous les 1000 patients, il faut 3000 patients pour avoir la première aplasie. On peut dire que globalement, comme c'est un TKI, il est bien toléré, mais il est vrai que se pose, notamment en pédiatrie, la problématique de l'influence de l'inhibition du NTRK sur une protéine ayant un rôle qui semble majeur sur la physiologie à la fois développementale et du système nerveux.

Ma position rejoint la tienne et celle de Patrick. Je pense que soit nous refusons tout et on dit « c'est nul sur le plan méthodologique, revenez dans trois ou quatre ans », soit nous acceptons tout en disant qu'ils ont prouvé la problématique du basket. Je pense que cet essai prouve que nous ne pouvons pas considérer ces pathologies simplement par la vision NTRK. Cela rejoint ce qu'on retrouve dans le BRAF.

Il y a une petite strate de tumeurs très rares, où on considérait déjà avant le NTRK comme pathognomonique, où il y a un taux de réponse très élevé. La durée de réponse semble correcte. Je ne connaissais pas l'agressivité intrinsèque, mais elle semble variable. Ma proposition serait d'accorder une valorisation de faible niveau, puisque c'est un dossier de très médiocre qualité, à ces trois tumeurs où il y a un taux de réponse très élevé. Pour le reste, il faut que l'industriel produise les données de qualité.

M. LE PRÉSIDENT.- Michel Rosenheim a envoyé un rapport.

[redacted]**, pour la HAS**.- Il dit que ces études panier reposent sur un concept innovant. Afin de valider ce concept, il est nécessaire d'en prouver la réalité : en présentant une étude de phase III versus comparateur, éventuellement soins de support s'il s'agit de patients en impasse thérapeutique ; en réalisant une stratification par organe, avec des effectifs

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

suffisants par strate afin de pouvoir faire une analyse d'efficacité ; et en montrant que l'efficacité est la même, quel que soit l'organe ou le type histologique, puisque tel est le postulat sur lequel reposent ces études panier.

Un comparateur est indispensable puisque ni le pronostic ni la sensibilité au traitement standard des tumeurs porteuses de l'anomalie, par rapport aux tumeurs n'ayant pas cette anomalie, n'est connu.

Nous avons également une contribution d'association de patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Les associations de patients.

M. Le Pr THIERRY.- C'est une association appelée CORASSO qui offre surtout un support aux patients ayant un cancer rare de la tête et du cou. C'est aussi un réseau, même s'ils font de l'écoute téléphonique et présentielle. Ils sont en contact avec 200 patients et aidants.

Il y a deux éléments dans la présentation. Il y a un élément général. Nous ne savons pas de quelle tumeur nous parlons. Ils parlent d'errance diagnostique et de découverte à un stade avancé ; de stigmatisation ; également de la lourdeur des traitements notamment chirurgicaux. Les attentes en faveur d'une thérapie ciblée. Ils rappellent que ces tumeurs seraient diagnostiquées au stade 4 avec une survie très défavorable à cinq ans.

Puis, en fin de compte, ce qui est assez intéressant, il y a le rapport d'un cas qui a été dans l'ATU traité avec larotrectinib. C'est une jeune femme qui a eu sur trois mois une excellente réponse. Elle est passée de 30 à 50 kg, elle a acquitté le fauteuil roulant, etc. Le message, c'est que cela marche et on ne comprendrait pas que, pour des raisons de coût, le médicament ne soit plus disponible.

Il y a évidemment une grosse attente par rapport aux thérapies ciblées dans les tumeurs rares de la tête et du cou.

À propos d'un cas, à partir du moment où un médicament a une AMM et une ATU, c'est l'information qui circule chez les patients et les associations de patients à partir d'un cas miraculeux. Il est extrêmement compliqué dans ce cadre de tenir un discours méthodologiquement correct sur l'évaluation. Nous pouvons ne pas avoir d'autre solution que de se tourner vers des valorisations temporaires avec un suivi extrêmement strict en vie réelle, indication par indication.

M. LE PRÉSIDENT.- Michel Rosenheim avait envoyé un texte rappelant le contexte et donnant des éléments de discussion. Cela faisait partie de son rapport.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Oui, cela en faisait partie. [redacted] a rappelé les conclusions. Je peux rappeler le contexte. Vous avez reçu, mais il explique que le postulat sur lequel repose ce type d'étude est que le traitement doit cibler l'anomalie génétique, indépendamment de l'organe atteint et du type histologique.

Les données présentées sont celles d'un essai de phase I (8 patients), d'essai de phase I/II (portant sur 45 enfants), un essai de phase II (portant sur 47 patients dont 40

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

interprétables), et l'association de ces trois études. Ces essais sont tous sans comparateur, la firme insistant sur l'absence de comparateur et oubliant les soins de support.

Il discute plusieurs éléments. Il dit que ces études panier reposent sur un concept innovant. Afin de valider ce concept, il est nécessaire d'en prouver la réalité (et il met trois tirets) : en présentant une étude de phase III versus comparateur, éventuellement soins de support s'il s'agit de patients en impasse thérapeutique ; en réalisant une stratification par organe, avec des effectifs suffisants par strate afin de pouvoir faire une analyse d'efficacité ; et en montrant que l'efficacité est la même, quel que soit l'organe ou le type histologique, puisque tel est le postulat sur lequel repose ces études panier.

Tout cela a été dit.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Merci.

M. Le P^r^ MERCIER.- Je voulais juste reprendre ce que vous avez présenté. Au fond, ayant été il y a longtemps à l'IGR, nous étions extrêmement frappés par le fait que les tumeurs pédiatriques avaient une dynamique complètement différente des tumeurs adultes. Cela pourrait justifier le fait de dissocier du panier les tumeurs pédiatriques des autres.

Dans les tumeurs pédiatriques que vous avez citées, il y avait surtout des nouveau-nés. Le neuroblastome très particulier que l'on appelle le syndrome de Pepper, il y a une sensibilité extraordinaire à la chimiothérapie. Cette tumeur avec un énorme foie métastatique, en un ou deux coups de chimiothérapie, guérit complètement. Pouvez-vous aller plus loin dans la dynamique de ces tumeurs, dans ses particularités par rapport à l'oncologie adulte ?

M^me^ le D^r^ MINARD.- La qualité des discussions est vraiment remarquable. Sur le questionnement sur la fusion qui détermine la maladie, nous avons déjà passé cette étape depuis quelques années pour ceux qui connaissent bien l'oncologie. La question est celle de la cellule d'origine, de l'hôte et de la fusion de l'anomalie moléculaire. Ce sont les trois qui vont driver la réponse au traitement et le pronostic. C'est une très bonne question.

Pour faire écho à ce que vous soulevez, je dirais que malgré tout, il y a des tumeurs qui sont retrouvées chez le très jeune, le moyen et le plus grand avec la même translocation, la même cellule d'origine, pouvant avoir un pronostic similaire. Je peux un peu à côté l'hôte, mais ces trois paramètres sont importants. Sur le lymphome, on découvre des formes de lymphome pédiatrique chez l'adulte d'excellent pronostic. Nous avons avancé.

Le fibrosarcome congénital ou le fibrosarcome infantile, comme le neuroblastome métastatique du tout petit, sont des tumeurs qui peuvent régresser spontanément (de façon exceptionnelle pour le fibrosarcome mais authentiquement). Cela n'a rien à voir avec les sarcomes adultes. C'est une tumeur très particulière de très bon pronostic, mais qui quand même tue quelques enfants. Il y a un vrai besoin, exceptionnel mais authentique. C'était le premier commentaire.

Deuxième commentaire, pour les sarcomes des tissus mous, ceux qui sont touchés sont plutôt des grands enfants voire des adolescents avec fusion NTRK, je ne suis pas sûre qu'ils

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

soient très différents des adultes jeunes. L'hôte compte, mais aussi la cellule d'origine et la translocation.

Un de mes collègues a souligné le fait qu'on ne connaissait absolument pas la valeur pronostique des fusions NTRK dans ses histologiques identiques avec fusion ou non. C'est une vraie question. Vous l'avez très bien soulevée, en particulier sur la cellule d'origine, l'organe, la diffusion, la pharmacocinétique, et la pharmacodynamique, qui sont des paramètres que nous n'avons pas abordés aujourd'hui et qui sont très importants.

M. Le Pr MERCIER.- Si je ne me trompe, vous avez dit que finalement, en pédiatrie, cela doit toujours être en deuxième ligne et que c'était rare et que par conséquent, nous ne pourrons pas faire vraiment d'essai.

Mme le Dr MINARD.- Mises à part les formes métastatiques et les formes avec menace vitale immédiate. On connaît maintenant avec les thérapies ciblées, on a une réponse en quelques heures.

Mme le Dr DEGOS.- Pour essayer de faire préciser la question de Jean-Christophe, l'industriel a complètement identifié la pédiatrie par rapport aux adultes puisque l'étude SCOUT ne comprend que des enfants.

Mme le Dr MINARD.- Puis il y a l'étude NAVIGATE.

Mme le Dr DEGOS.- Oui, mais cela va plus loin.

Mme le Dr MINARD.- De 1 mois à 21 ans.

M. le Pr NIAUDET.- Quand nous parlons de maladies génétiques, on fait des corrélations phénotype/génotype. Il y a trois gènes différents qui peuvent être mutés. A-t-on étudié les différentes mutations pour voir une corrélation entre le type d'organe atteint et la sévérité ou la réponse au traitement ?

Mme le Dr MINARD.- C'est une très bonne question. Comme vous l'avez dit, un de mes collègues a parlé de NTRK-2, dans les translocations (ce sont des fusions) dans les tumeurs du système nerveux central (plus de 80 %) alors que c'est exceptionnel dans les autres. On sait que NTRK-2 est a priori moins bien inhibé par le larotrectinib. Enfin, les fibrosarcomes infantiles sont quasi tout le temps NTRK-3 et de très bon pronostic. On n'en sait pas beaucoup plus.

M. le Pr NIAUDET.- Je parle de la mutation ponctuelle ou de l'anomalie génique de ces différents gènes. Y a-t-il des études de ce type ?

Mme le Dr MINARD.- Non. Dans aucun des cancers, à ma connaissance, le type de translocation n'a été montré comme valeur pronostique. Nous ne l'avons pas actualisé. Il y a ces données.

M. le Pr GROUSSIN.- Je ne pense pas qu'il y ait ces données. Sur le cancer de la thyroïde, c'est tellement rare et peu connu jusqu'à présent que je ne pense pas qu'il y ait pu avoir d'étude comparative.

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

M. le Pr NIAUDET.- Il y a pas mal de patients. A-t-on été plus loin dans les anomalies géniques dans ces mutations ? Beaucoup ont parlé de « la mutation ». Il y a probablement énormément de mutations différentes.

Mme le Dr MINARD.- C'est une bonne question, mais nous n'avons pas les données.

M. le Pr NIAUDET.- Je rejoins ce que disait Patrick sur le fait qu'il faut pathologie par pathologie et non pas donner un avis global. Chez l'enfant, c'est totalement différent que dans des cancers extrêmement fréquents où la mutation est très rare.

M. le Dr BLONDON.- Je voudrais répondre là-dessus et sur ce que disait Patrick Dufour. Nous sommes très conscients que nous sommes face à une étude qui a de grosses faiblesses méthodologiques, notamment liées au faible nombre de patients dans certains groupes, aux grosses hétérogénéités de réponse. Pour les cancers que je suis amené à traiter (digestifs), le taux de réponse est proche de 0 %.

Par ailleurs, nous avons des résultats absolument spectaculaires en oncologie que nous ne pouvons pas ignorer, notamment les taux de réponse complète, au prix d'effets secondaires minimes. C'est ce qui est donné.

Deux points de commentaire : l'AMM, si je ne me trompe pas, est conditionnelle à l'obtention de résultats ultérieurs. C'est un point important à prendre en compte. Nous comprenons la tentation que nous avons tous d'accepter la molécule dans certaines indications et dans d'autres de dire que l'on manque de datas. Est-ce que scinder des résultats déjà faibles méthodologiquement et sans méthodologie de notre part, au doigt mouillé, est acceptable ?

M. LE PRÉSIDENT.- Ce sont les bonnes questions. Nous pouvons insister sur le fait que l'AMM est conditionnelle. Nous aurons plusieurs attitudes possibles. Nous le verrons au terme de la discussion. Nous ne pouvons qu'être sensibles à certains effets majeurs relatés, en pédiatrie notamment. Les remarques de Patrick Dufour ont du sens. Au plan méthodologique, je ne pense pas qu'elles soient trop exigeantes, elles insistent sur les précautions à prendre quand on veut interpréter ce genre de résultat.

M. le Dr LENGLINE.- Est-ce que cet inhibiteur inhibait la forme sauvage ? C'est un peu en lien avec le reste de toxicité à long terme du récepteur de tyrosine kinase. Y a-t-il une activité inhibitrice sur la forme sauvage (la protéine qui n'est pas fusionnée) ?

Mme le Dr MINARD.- Je suis très gênée, car il y a sûrement des pharmaciens dans la salle. Oui, certainement. C'est tout l'enjeu. On inhibe NTRK non fusionné versus NTRK fusion avec un partenaire ou intrachromosomique, mais oui, bien sûr. Avec une tolérance immédiate assez remarquable.

Mme le Dr DEGOS.- Tout cela repose sur un test. Ce n'est pas le sujet. Avez-vous la notion que ce test va être mieux validé et homogénéisé pour qu'on puisse tous parler de la même chose ?

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

M^me^ le D^r^ MINARD.- C'est une très bonne question. Un des points soulevés par un des revieweurs était que ceux qui n'avaient pas de fusion NTRK n'avaient pas de réponse. Ils sont très peu dans la phase I. C'est rassurant sur la qualité du test.

Sur les cancers pédiatriques, vous connaissez certainement FMG 2025, la fondation de médecine génomique. C'est un séquençage moléculaire. La discussion est de retenir l'indication pédiatrique pour que tous les enfants au diagnostic puissent avoir accès à cette plateforme moléculaire. Cela a été retenu en janvier. Nous travaillons à cela pour le développer en 2020/2021. Tout le monde aura accès à la même qualité de séquençage, sachant que nous avons une bonne corrélation entre la fiche, l'immunohistochimie et le RNA-Seq, dans ce qui a été publié.

M^me^ le D^r^ DEGOS.- Dans l'étude SCOUT, pour le moment, il n'y a pas d'homogénéité des tests.

M^me^ le D^r^ MINARD.- Non.

M. le P^r^ DUFOUR.- Notre collègue a parlé de la tumeur de la thyroïde avec une gravité pour l'anaplastique. Là, il y a 27 cancers de la thyroïde. Nous savons quelle est l'histologie dans ces 27. Nous avons la même question pour les sarcomes des tissus mous qui sont extrêmement hétérogènes sur le plan histologique avec des pronostics complètement différents.

M. le P^r^ GROUSSIN.- Pour la thyroïde, c'est différents sous-types histologiques avec quelques anaplasiques, quelques cancers de type vésiculaire particulièrement papillaire. Le cancer anaplasique est une forme très agressive, parmi les cancers de la thyroïde. Le fait d'être porteur de ce type de gène de fusion, par rapport aux autres cancers (vésiculaire et papillaire), montre que ce n'est pas simplement la fusion dans un type histologique donné qui confère l'agressivité. C'est probablement l'accumulation d'autres événements moléculaires au sein d'un cancer qui va donner un caractère variable à l'agressivité de la fusion pour chaque type de patients.

Cela n'empêche pas, puisqu'il doit exister l'addiction oncogénique, que l'inhibiteur puisse, dans certaines situations, être très efficace. Pour les anaplasiques, il y a eu des réponses observées, ce qu'avec les thérapeutiques actuelles, nous voyons rarement. Le pronostic est effroyable pour l'anaplasique.

M. le P^r^ DUFOUR.- C'est la difficulté. Le taux de réponse pour les thyroïdes, c'est 56 % avec un écart type qui va de 35 à 75. Quelles sont celles qui répondent ?

M. le P^r^ GROUSSIN.- C'est ce qu'il faudrait bien analyser pour la discussion. Des anaplasiques ont répondu de façon certaine.

Pour rebondir sur ce qui avait été commenté, même dans les formes réfractaires de cancer de la thyroïde, en termes de comportement évolutif, il y a une très grande hétérogénéité. Les cancers de la thyroïde participent peut-être à cette variabilité des taux et durées de réponse.

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

M. le Dr KOUZAN.- Dans le dossier, en ce qui concerne la question de Patrick, l'efficacité semblait indépendante du gène associé dans la fusion, en tout cas, les trois plus fréquents. Par contre, il y a une différence de taux de réponse entre NTRK-1 et 3, entre 60 et 80 %, et le NTRK-2, apparemment prédominant dans les tumeurs primitives du système nerveux central, où le taux de réponse observé est de 33 %.

C'est une molécule comme n'importe quel médicament. Cela agit sur certains et pas d'autres. Sur certains sites, il va avoir une sanctuarisation avec une molécule qui n'arrive pas. Je suis incapable de dire après avoir lu le dossier quelle est la diffusion dans le système nerveux central de la molécule. Je ne suis pas partisan d'accorder quelque chose en ce qui concerne les tumeurs du système nerveux central.

Mme le Dr MINARD.- Il y a des données dans le dernier *Lancet Oncology* qui reprend toutes les études avec le larotrectinib. Ils parlent des métastases, des mélanomes, des poumons, du système nerveux central avec des résultats intéressants sur de toutes petites cohortes, mais pour les tumeurs primitives du système nerveux central, les données sont très limitées.

M. LE PRÉSIDENT.- Avez-vous d'autres questions ?

(Réponse négative)

Nous vous remercions beaucoup pour cette discussion très riche, sur ce problème intéressant et original.

(Les experts quittent la séance.)

Nous avions suffisamment d'experts. Je ne dis pas que nous y voyons plus clair. La décision n'est pas facile à prendre, mais nous avons un abord original avec ce concept de mutation qui va guider le traitement dans de nombreux cancers. Chaque expert a apporté sa pierre, je pense. Nous sommes séduits par les résultats en pédiatrie, c'est indubitable. Au plan méthodologique, nous avons vu que, malgré tout, cela pouvait être critiquable et c'est critiquable.

M. le Dr KOUZAN.- C'est un panier de crabes !

M. le Dr VANIER.- Sur l'ensemble des indications, ce n'est pas juste critiquable, c'est une méthodologie de la fin du XIXe siècle quand on injectait une molécule à cinq personnes, qu'on avait trois réponses et qu'on disait : « Cela a l'air de marcher ! »

M. LE PRÉSIDENT.- Je n'ai pas tout en tête, mais il y avait des pathologies avec 25 patients.

M. le Dr VANIER.- Les cancers pédiatriques, c'est différent.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est pourquoi je les sépare.

M. le Dr VANIER.- Pour le reste, je n'achète pas l'argument selon lequel une étude de forte puissance serait impossible à faire. Même si la mutation est présente chez 1 % des sujets pour lesquels il y a 1,5 million de cas par an comme le cancer du sein sur la planète, cela fait potentiellement plusieurs milliers de sujets potentiellement atteints. On peut en trouver

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

quelques centaines et les inclure dans un essai de phase III. Cela demanderait énormément de screening.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu parles du cancer du sein.

M. le Dr VANIER.- Il y a des localisations fréquentes. Si on fait le cumul…

M. LE PRÉSIDENT.- Les critiques méthodologiques ont été données. La critique majeure, c'est que l'AMM globale et nous devons raisonner pathologie par pathologie. C'est extrêmement gênant. C'est l'équivalent d'une étude post-hoc. Nous avons le résultat d'un essai et nous disons que cela va être intéressant dans telle pathologie ou chez les patients ayant des tumeurs qui ont telle ou telle prévalence. Nous ne le faisons pas habituellement. Jamais.

M. le Pr DAUBERT.- La base est atypique. Les éléments donnés sont très atypiques. Que l'on fasse une étude post-hoc à partir de données de base atypiques et inhabituelles, cela ne me choque pas trop ou nous jetons tout, tout de suite.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce que je dis correspond à la vérité. C'est atypique. Nous avons une AMM globale et nous raisonnons pathologie par pathologie. Je ne suis pas insensible à ce que tu dis.

M. le Pr DUFOUR.- Nous nous orientons vers une discussion pathologie par pathologie. Nous raisonnons sur des phases II. Nous allons raisonner sur une phase II de 30 patients et sur le taux de réponse. Nous ne l'avons jamais fait.

M. LE PRÉSIDENT.- Jamais.

C'est une critique majeure. Nous acceptons de passer outre ou non. Si on ne passe pas outre, il faut que ce soit « compte tenu de critères méthodologiques de base qui guident notre évaluation ». Il ne s'agit pas de dire qu'il n'y a pas de résultat positif. Nous serons prudents dans la façon de présenter les résultats. Mais nous pouvons estimer qu'il faut davantage de renseignements dans les différentes pathologies. Le problème est qu'à partir du moment où ils donnent les résultats, même si, initialement, ils auraient dû faire une étude versus comparateur, placebo, soins, ce sera extrêmement difficile. Nous avons des cohortes.

Mme le Pr DEGOS.- Nous sommes contraints à la vie réelle.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous sommes uniquement en vie réelle, en longitudinal pour évaluer les effets du traitement. C'est compliqué.

M. Le Pr GUILLOT.- Le fait de restreindre par rapport au libellé de l'AMM, ce ne serait pas la première fois. Nous avons eu des AMM larges où on a admis du remboursement une partie limitée. Nous sommes dans cette démarche.

De mon point de vue, il faut déterminer si on accepte le principe du saucissonnage ou pas.

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

J'accorde beaucoup d'importance à ce qu'a dit Antoine : si jamais il sortait un vote positif sur une partie de l'indication, nous exprimons bien que c'est une prise de risque plus importante qu'habituellement. Cela me paraît très important.

S'il se trouve que nous acceptons le saucissonnage, il serait intéressant de mettre dans l'avis que l'étude dans son ensemble ne passe pas la barre, mais que compte tenu de situations particulières, nous y accédons. C'est un message envoyé aux sponsors. Je ne sais pas si c'est possible réglementairement parlant.

M^me^ GRANDE, pour la HAS.- Si vous allez sur un message qui dit que le minimum minimorum pour passer la barre n'est pas atteint et vous la passez quand même, cela perd de son sens. Soit il y a une barre, elle est respectée et vous la prenez, soit ce n'est pas respecté et c'est au laboratoire de franchir. Donner des principes qui ne seraient potentiellement pas respectés et prendre quand même, le message est…

M. Le P^r^ GUILLOT.- Ce n'est pas cela. Si nous prenons les tumeurs pédiatriques, dire quelque part dans l'avis que l'ensemble du dossier tel que présenté aujourd'hui n'est pas recevable et que nous ne pouvons pas donner un SMR suffisant sur le dossier tel qu'il nous a obligés à saucissonner pour qu'il y ait la notion que nous avons tordu un peu le cou à nos habitudes.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela veut dire que nous acceptons le principe de scinder les résultats pour prendre une décision sur une partie des résultats.

M. Le P^r^ GUILLOT.- Si nous acceptons…

M. le P^r^ DUFOUR.- Ce n'est pas le premier dossier qui va arriver. Il y en a d'autres derrière. Ce que nous allons décider aujourd'hui va être en cascade derrière.

J'ai été sensible sur ce qu'a dit l'expert sur le plan infantile : quand on a 31 réponses sur 32, cela ne me laisse pas indifférent. Un moment, ils mouraient tous. Maintenant, ils survivent. C'est particulier. C'est retrouvé dans l'étude. L'écart type est restreint : de 84 à 100 %. Il se passe quelque chose. Nous ne pouvons pas faire comme s'il ne se passait rien. Nous pouvons l'exprimer.

M^me^ le D^r^ DEGOS.- Nous pouvons l'exprimer en disant qu'il faut continuer l'étude SCOUT et inclure plus de patients. Nous sommes condamnés à la vie réelle. Nous n'aurons jamais d'étude contrôlée versus placebo, en particulier chez les enfants. Ce n'est pas acceptable.

Si nous insistons sur la rigueur possible d'une étude de cohorte telle qu'engagée, en étant plus homogène sur les tests, nous y verrons plus clair.

M. le D^r^ BLONDON.- L'intitulé de l'AMM est-il bien réservé aux patients en impasse thérapeutique ou pas ?

M. LE PRÉSIDENT.- Oui.

M. le D^r^ BLONDON.- C'est un élément important.

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

[redacted], **pour la HAS**.- L'indication AMM est plus large, puisque les termes, c'est : lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante. Cela laisse entendre que quand un traitement a un faible intérêt ou un profil de toxicité peu favorable, on considère que ce n'est pas satisfaisant. Il peut y avoir des options thérapeutiques non utilisées.

M. le Dr BLONDON.- C'est un garde-fou important, notamment contre l'usage en première ligne.

[redacted], **pour la HAS**.- C'est moins restrictif que l'ATU.

Mme le Dr DEGOS.- Combien y a-t-il de malades dans l'ATU ?

[redacted], **pour la HAS**.- 15 traités dont trois enfants.

M. Le Dr BINARD.- Je ne crois pas que l'on torde nos principes en acceptant, dans des très populations particulières sur des pathologies rares, une valorisation. Nous l'avons fait dans d'autres pathologies pédiatriques et dans d'autres pathologies rares.

Sur le niveau de preuve, même si cela concerne très peu de patients, il n'est pas si ridicule. Michel Rosenheim aurait dit : avant tous mourraient et maintenant, certains ne meurent plus. Quand il y a des réponses exceptionnelles jamais observées dans une pathologie, le niveau de preuve n'est pas ridicule, même si c'est une phase II avec toutes les méthodologies.

Dans ces cas particuliers de tumeurs rares où il y a des réponses jamais observées, je ne pense pas faire une entorse à nos principes habituels.

M. le Dr VANIER.- Pour rejoindre ce que dit Aymeric, je suis d'accord. Nous nous faisons avoir par le vocabulaire panier quand on l'inclut comme un élément de la méthodologie. Ce n'en est pas un. Il faut retirer du type de l'étude « étude panier ». Ce n'est pas une spécificité méthodologique d'être une étude panier. Le caractère panier, c'est une hypothèse physiopathologique pour définir la population.

Du coup, on devrait plutôt dire que sur l'ensemble de l'AMM, cela ne tient pas la route parce que l'hypothèse ne tient pas la route. Par contre, il y a des situations où c'est simplement une molécule évaluée en phase II. Là, nous retombons dans le cadre de la doctrine où il n'y a pas de comparaison directe, mais vu le caractère extrêmement rare et exceptionnel de la pathologie et le caractère pathognomonique de la mutation, nous pouvons considérer que l'absence de comparaison est justifiée et valoriser quand même.

Je trouve qu'en détricotant ce truc panier, on évite de faire croire qu'on détricote une méthodologie spéciale alors que ce n'est pas le cas.

M. le Pr GUEYFFIER.- Il y a un point assez remarquable. Dans ce dossier, c'est une étude non comparative et on ne nous donne aucun élément de comparaison. Nous en avons eu par nos experts, notamment par l'expert pédiatre qui nous a assez convaincus. Mais cela ressemble plus à des analyses de cas qu'une démonstration indiscutable. Elle a souligné que, même si c'était exceptionnel, des tumeurs pouvaient être spontanément récessives. Globalement, le

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

pronostic du fibrosarcome de l'enfant était excellent. Il n'y a peut-être pas péril en la matière pour donner accès au remboursement.

Il faut d'abord exiger du laboratoire qu'il fasse un dossier correct. À ma connaissance, il en a les moyens. Je ne vois pas pourquoi il ne donne même pas des éléments de comparaison indirecte.

M^me^ le D^r^ DEGOS.- Elle a parlé des échecs. 2 % sont métastatique et cela marche chez eux.

M. le P^r^ GUEYFFIER.- C'est si nous focalisons sur ces tumeurs avec des critères d'accès au traitement extrêmement restreints.

M. le P^r^ CLANET.- Ce sont les recommandations qu'elle a proposées.

M. le P^r^ GUEYFFIER.- Ce n'est pas du tout dans l'AMM. Cela va faire quelques patients par an en France. Pourquoi pas ? Mais c'est une surinterprétation des données.

M. Le P^r^ THIERRY.- Une des raisons pour lesquelles nous n'avons pas de données comparatives, c'est parce qu'il y a eu peu d'études cliniques, notamment en pédiatrie, sur des maladies rares. En dehors de l'existence de données de très bonne qualité dans des registres, nous avons du mal à trouver les comparateurs, même quand tout sera en vie réelle en appariant. Cela va conditionner le recueil d'information en aval, même si nous optons pour un suivi en vie réelle, à défaut de l'obtention de méthodologie correcte au moment de l'évaluation par la CT.

M. Le P^r^ GUILLOT.- Il est vrai que le libellé de l'AMM, y compris dans le positionnement du produit, quelle que soit la pathologie, est extrêmement laxiste : une maladie au stade localement avancé ou métastatique ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, etc. Aujourd'hui en l'état actuel des connaissances (et l'oncopédiatre était d'accord), c'est de la dernière ligne. Il faut se positionner sur de la dernière ligne et non pas parce que nous pensons que ce sera plus morbide. Soit nous faisons cela soit nous ne faisons rien, parce que nous n'avons rien. Pour ma part, je le restreins comme cela.

La deuxième rubrique est : quand il n'y a aucune option thérapeutique satisfaisante. Dans une AMM, c'est la porte ouverte à tout. Vous aurez toujours l'argument pour dire que ce n'est pas satisfaisant de faire cela à votre patient pour faire le nouveau traitement. Ce n'est pas acceptable.

Si on retient quelque chose, il faut que ce soit en dernière ligne thérapeutique après épuisement de toutes les ressources conventionnelles de traitement des tumeurs retenues.

M. le D^r^ KOUZAN.- Je ne suis pas choqué de faire la stratification d'indications. L'essai montre que le simple fait d'avoir une fusion NTRK ne suffit pas pour avoir 100 % d'activité pendant très longtemps. Je ne pense pas que nous puissions coller à cette AMM laxiste. Le libellé du « pas satisfaisant » autorise n'importe quoi.

Agréger une logique de maladie orpheline pour les pathologies de la cancérologie pédiatrique avec des pathologies extrêmement fréquentes que nous découvrons juste parce

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

que le NTRK dans le cancer du poumon n'est pas fait de manière routinière, cela n'a pas de sens.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous voyons que progressivement, nous accepterions de scinder. On voit qu'entre le cancer des poumons et des cancers de l'adulte extrêmement rares avec des effectifs de patients ridicules, il y a des nuances importantes entre ces types de cancers et les cancers chez l'enfant. Quand nous voyons les résultats dans le fibrosarcome, dans les conditions dans lesquelles l'experte s'est exprimée, c'est-à-dire rechute, échec de chimiothérapie, état d'urgence, avec 31 réponses sur 32, cela paraît quand même délicat de dire : « Terminé ! » Là, vraiment, nous verrons comment nous construisons notre réponse, mais cela paraît délicat de ne pas accepter cela. Ensuite, qu'il faille des résultats complémentaires, que ce soit conditionnel, nous le verrons après, mais c'est délicat de l'écarter.

Je reste toujours chez l'enfant volontairement.

Sarcomes tissus mous indifférenciés : si rechute ou réfractaire, 80 % de réponse. C'est assez séduisant comme résultat. Moins...

M. Le Dr BINARD.- Ils n'étaient pas tous en rechute ou réfractaire dans l'étude.

M. LE PRÉSIDENT.- Il me semble que c'était rechute ou réfractaire.

M. Le Dr BINARD.- L'AMM a limité, mais je ne crois pas que les patients inclus étaient vraiment ceux-là. Il est logique de le réserver à cela dans la stratégie, mais...

Mme GRANDE, pour la HAS.- De façon générale, c'est le souci. Nous ne savons pas à quel stade ils étaient : en première, deuxième ou troisième ligne. Les critères d'inclusion n'étaient pas restreints aux situations d'échec.

M. Le Dr BINARD.- Nous ne pouvons pas projeter le taux de réponse. Mais on peut dire qu'il est logique de le donner dans ces populations.

M. LE PRÉSIDENT.- J'ai tort de dire : « rechute ou réfractaire avec 80 % de réponse ».

M. Le Dr BINARD.- Vous avez tort de dire « 80 % de réponse dans cette population ». Vous avez peut-être raison, mais nous n'en savons rien.

M. le Pr CLANET.- La question, c'est : si nous ouvrons sur les enfants, est-ce qu'automatiquement, cela va faire tomber la faisabilité de l'étude SCOUT ? Quels sont les critères d'inclusion de l'étude SCOUT ? L'étude doit aller jusqu'à 2024. Les inclusions ne sont pas terminées.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous sommes sur une autre possibilité. N'est-ce pas du conditionnel à donner ? S'ils sont bloqués par du conditionnel, ils continueront l'étude.

Mme le Dr DEGOS.- Il ne faudrait prendre que ceux qui ne peuvent pas être inclus dans l'étude SCOUT. Il faut mettre du conditionnel uniquement chez ceux qui ne peuvent pas être inclus dans l'étude SCOUT. C'est pourquoi il faut les critères d'inclusion.

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

[redacted], **pour la HAS**.- Les critères d'inclusion de la phase II de l'étude SCOUT : c'est du nouveau-né à 21 ans, avec une tumeur solide localement avancée ou métastatique ou une tumeur primitive du système nerveux central. La tumeur devait avoir récidivé ou progressé ou n'avoir pas répondu aux traitements disponibles et ne pas disposer de traitement standard ou de traitement curatif à action systémique. La tumeur devait présenter une fusion documentée d'un gène NTRK ou, dans le cas d'un fibrosarcome infantile, d'un néphrome mésoblastique congénital ou d'un cancer du sein sécrétoire, un réarrangement du gène ETV6 documenté par FISH ou RT-PCR ou une fusion d'un gène NTRK documentée par NGS.

Pour le fibrosarcome infantile chez le nouveau-né ou enfant âgé d'un jour ou plus, stade localement avancé ou métastatique qui nécessiterait, de l'avis de l'investigateur, une intervention chirurgicale mutilante ou l'amputation d'un membre pour obtenir une résection chirurgicale complète.

Ce sont les critères d'inclusion en phase II.

M^me^ le D^r^ DEGOS.- L'étude SCOUT suffit à répondre à notre question ?

M. LE PRÉSIDENT.- Elle est plus large, mais si nous donnons du conditionnel, c'est pour se donner les moyens d'avoir des résultats complémentaires à puiser dans l'étude SCOUT.

M^me^ GRANDE, pour la HAS.- La question, c'est celle de la concurrence que ferait l'accès au remboursement de ce médicament comparé à l'inclusion dans SCOUT. Comme SCOUT a des critères d'inclusion larges, nous pouvons cadrer, mais c'est compliqué.

M. le P^r^ NIAUDET.- Cela va avec les indications que le Docteur Minard donne dans sa conclusion. Ce sont à peu près les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut poursuivre l'étude SCOUT. Nous aurons les renseignements si nous donnons du conditionnel. Nous les aurons grâce à l'étude SCOUT qui est plus large.

M^me^ GRANDE, pour la HAS.- Non, ils n'iront pas dans SCOUT.

M. le P^r^ NIAUDET.- Les cancérologues pédiatres qui vont traiter ces enfants sont au courant de l'étude SCOUT et vont les inclure.

M. Le D^r^ MINARD.- Nous allons limiter le remboursement à exactement la même population. Quel est l'intérêt d'inclure dans l'étude sachant que le médicament est disponible dans le même champ d'indication ?

M. LE PRÉSIDENT.- Si nous donnons du conditionnel et exigeons des renseignements complémentaires dans l'indication extrêmement restrictive, c'est-à-dire rechute, etc.

M^me^ le D^r^ DEGOS.- Il est plus facile de traiter un malade en ouvert que de le mettre dans une étude. Les cliniciens vont prendre cette solution.

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

M. Le Dr BINARD.- Quel est l'intérêt de mettre du conditionnel et de l'admettre, si les patients que nous voulons traiter actuellement peuvent être traités dans le cadre de l'étude ? Qu'apportons-nous aux patients ?

Mme le Dr DEGOS.- Il faut encourager SCOUT !

M. Le Dr BINARD.- Oui, et revenir avec les résultats de SCOUT parce que la population où éventuellement il y aurait un intérêt est prise en charge par cette étude.

M. le Pr CLANET.- Est-ce que, pour SCOUT, c'est le laboratoire qui paye ou l'ATU ?

Mme le Dr DEGOS.- Ce n'est pas notre problème.

M. le Pr CLANET.- Si, parce que sinon, le médicament ne sera plus disponible.

Je pense que nous avons intérêt, à mon avis, à restreindre aux trois indications retenues, qui sont très claires dans le rapport. Puis, en particulier, nous n'avons pas intérêt à empêcher que l'étude continue pour les tumeurs cérébrales. Il y a un énorme sujet. Il n'est pas évident que ce soit efficace. Il n'est pas évident que ce médicament passe la barrière hématoencéphalique.

La seule chose sur laquelle nous sommes à peu près tous d'accord, d'après mon sentiment, ce sont les trois indications de la pédiatrie.

Bernard avait proposé une approche en fonction du nombre de patients dans la cohorte et de la prévalence de la positivité dans la cohorte. Je crois que c'est étendre de manière un peu excessive.

M. Le Pr GUILLOT.- C'était une approche que je proposais, mais que l'on peut remettre en cause. Il ne faut pas oublier les glandes salivaires. Ce ne sont pas des tumeurs tout-venant. Ce sont des tumeurs très particulières, histologiquement très rares, et avec des taux de drivers oncogénétiques importants et de réponse très importants.

Sur la thyroïde, nous avons beaucoup trop d'hétérogénéité des patients dans l'étude. On ne savait pas qui on traite. Un anaplasique et un papillaire, cela n'a rien à voir. Je parle sous le contrôle des vrais oncologues.

La question peut se poser sur le sarcome des tissus mous en dernier recours, enfant ou adulte ou adulte jeune. La difficulté est que les taux de réponse sont importants et inhabituels dans les traitements conventionnels médicamenteux des sarcomes tout-venant. Sur les sarcomes, quel que soit l'âge, si nous restreignons à la dernière ligne thérapeutique, une fois qu'on a épuisé la chirurgie, le traitement néoadjuvant, la chimiothérapie, etc., les thérapies ciblées qui existent, nous ne prenons pas énormément de risque.

Je prendrais les indications pédiatriques de Mme Minard, les tumeurs des glandes salivaires et les sarcomes tout-venant, quel que soit l'âge.

M. le Pr DUFOUR.- Les indications de pédiatrie, c'est quoi ? À part le fibrosarcome infantile, qu'y avait-il d'autre ?

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

M. le Pr CLANET.- Le fibrosarcome infantile, le sarcome malin des tissus mous et les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires.

M. le Pr DUFOUR.- Il n'y a aucune...

M. le Pr CLANET.- Non.

M. le Pr DUFOUR.- Ces tumeurs ne sont pas étudiées ?

M. LE PRÉSIDENT.- Non. Les deux qui sortent sont le fibrosarcome infantile et les sarcomes des tissus mous.

M. Le Pr THIERRY.- Il faut tenir compte des gens inclus dans l'ATU de cohorte, s'ils sont bons répondeurs. Si vous ne les incluez pas, il y aura un arrêt du jour au lendemain de la mise à disposition du médicament. Bien sûr que si ! Pas tout à fait. Cela peut être au niveau de la négociation, mais cela ne nous concerne pas.

Mme DESSAUCE, pour la CNAM.- Les études de phase II sont prises en charge par le laboratoire. À la rigueur, si nous donnons une niche, en ouvrant très peu la prise en charge, ils ont intérêt à continuer leur phase II pour les populations qui ne seraient pas déjà prises en charge. La phase II est prise en charge par le laboratoire.

Mme le Dr DEGOS.- Plus il y aura de malades dans l'étude SCOUT et plus nous aurons des renseignements fiables.

Mme DESSAUCE, pour la CNAM.- Tout à fait. Et plus nous prenons des niches, en restreignant par rapport à SCOUT, plus le laboratoire a intérêt à continuer l'étude SCOUT.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce que je disais, mais on me dit que cela peut bloquer SCOUT.

Mme le Dr DEGOS.- On ne bloque pas SCOUT.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est ce qu'on m'a dit, y compris toi !

M. le Pr NIAUDET.- C'est sûr qu'il y a un risque d'inclure moins de patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Pour moi, la seule solution qu'on puisse imaginer, c'est que ce soit extrêmement restrictif pour ces deux indications qui sortent du lot, fibrosarcome et sarcome des tissus mous. Que ce soit dans SCOUT ou pas, ce sont de telles niches, que SCOUT va continuer. Je peux me tromper, mais...

Mme GRANDE, pour la HAS.- Vous les cliniciens avez l'habitude d'inclure dans les essais cliniques, mais si vous pouvez prescrire le médicament pour que le patient soit traité et que l'autre alternative soit d'inclure le patient dans une étude de recherche clinique, je ne sais pas ce que vous allez choisir. Je pose la question.

M. Le Dr BINARD.- Étant donné que les populations d'intérêt dans lesquelles nous souhaitons mettre à disposition le médicament sont déjà prévues dans l'étude, il n'a pas d'intérêt à le rendre disponible hors de cette étude, en fait, à part risquer que l'étude ne

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

puisse plus se faire et que nous n'ayons jamais les résultats et que nous soyons en 2025 dans une situation où nous ne pourrons plus le retirer.

M^me^ GRANDE, pour la HAS.- Vous n'avez jamais vu d'étude en cours d'inclusion. C'est inédit. Vous devez vous prononcer sur le remboursement, donc sur le caractère prise en charge par la solidarité nationale, alors que l'étude est en cours d'inclusion. C'est le problème.

M. le P^r^ CLANET.- Une dernière question, est-ce que l'étude SCOUT telle qu'elle est va nous permettre de donner en 2022 plus d'informations qu'actuellement ?

M. le D^r^ VANIER.- A minima, des tailles supposées d'effet un peu plus fiables. Il y a la problématique qu'il y a tellement peu de sujets que nous raisonnons sur des intervalles de confiance larges. Cela permettra au moins de préciser les magnitudes d'effet réelles. C'est une information.

M. le D^r^ KOUZAN.- N'est-ce pas possible de remettre la fin de la discussion et le vote la semaine prochaine ?

M. LE PRÉSIDENT.- Je ne crois pas, je crois que nous sommes prêts. C'est comme à l'Europe, il faut continuer jusqu'au bout. Je pense que cela va.

M. le P^r^ DUFOUR.- Je comprends qu'il faut avoir l'étude SCOUT dans sa globalité, mais il y a peut-être des patients non éligibles à l'étude SCOUT pour je ne sais pas quelle raison. Il faut leur permettre d'accéder au médicament et dire que c'est élargi une fois l'étude SCOUT terminée.

M. Le P^r^ GUILLOT.- Il ne faut pas se faire trop d'illusion sur ce que nous allons tirer de l'étude SCOUT. Dans les attendus, c'est beaucoup sur la tolérance et en pédiatrie sur la dose optimale. Si nous suivons ce qu'a dit M^me^ Minard à l'IGR en oncopédiatrie, pour les indications évoquées aujourd'hui, c'est cinq patients par an. Même si on ampute cinq patients de SCOUT, cela ne changera pas l'étude.

M. LE PRÉSIDENT.- En insistant sur ce que nous avons dit, sur les résultats positifs, les limites méthodologiques, etc., cela vaudrait la peine. Je suis sensible au fait que cela risque de nuire à l'étude SCOUT même si nous restreignons les indications dans deux cas très particuliers assez séduisants. Je suis partisan de dire qu'aujourd'hui, même pour la pédiatrie, il s'agirait d'attendre pour avoir les résultats de l'étude SCOUT. Sinon, nous allons plomber l'étude.

M^me^ le D^r^ DEGOS.- Et les études ultérieures.

M. le P^r^ DAUBERT.- L'étude SCOUT est internationale. Elle n'est pas française.

M. LE PRÉSIDENT.- Et alors ?

M. le P^r^ DAUBERT.- Compte tenu des avis de la FDA, son homologue canadien, les autres agences européennes, l'industriel a intérêt à poursuivre dans les autres pays, pour obtenir des preuves qui sont insuffisantes actuellement.

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

Ce ne sont pas les quatre ou cinq patients français qui échapperaient à un recrutement dans SCOUT qui modifieront les résultats.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Cela me fait une bonne transition sur un benchmark sur ce qu'ont fait les homologues. Nous avons quatre avis : le Canada, le Québec, NICE et IQWIG.

M. Le Pr MERCIER.- Ils ont refusé. Il y a deux refus et deux en cours ou conditionnels.

M. Le Pr GUILLOT.- Ils ont pris globalement.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Oui, ils se sont prononcés dans l'ensemble. Il y a quatre avis défavorables, deux définitifs et deux provisoires. Quand je dis « provisoire », la procédure est en cours et ils communiquent avant que cela devienne définitif. C'est comme si nous mettions en ligne votre projet d'avis et non pas l'avis définitif.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous votons. Je crois qu'il faut en rester là et attendre les résultats complémentaires, mais vous votez comme vous voulez.

Nous avons eu un essai global, donc avis global. Nous verrons dans l'avis, si nous scindons ou non. Pour l'instant, je reste partisan de voter en global.

SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 2 voix

SMR insuffisant : 14 voix

Abstention : 1

Nous verrons l'adoption d'avis pour éventuellement modifier et scinder. Là, nous nous calons sur l'AMM.

Mme le Dr DEGOS.- Grâce au travail des méthodologistes, on a quand même défini des prérequis. Il faut les mettre dans l'avis.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Nous proposerons un libellé, notamment avec un prérequis sur les essais basket. Nous allons essayer pour le 18 mars. Ce sera peut-être pour le 1er avril, sans faire de poisson.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Je vous quitte.

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