



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 juin 2020

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. VITRAKVI — Audition — Inscription

(Les représentants de Bayer rejoignent la visioconférence.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- La Commission siège sans lien.

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour je suis Christian Thuillez, président de la Commission de la Transparence. Merci de nous avoir rejoints. Nous allons parler de Vitrakvi. Je vais vous demander de vous présenter et je céderai la parole à la chef de projet.

M^{me} DESTRE (Bayer Healthcare).- Je suis Laurence Destré. Je suis accompagnée du docteur Daniel Orbach, qui est oncologue pédiatre, et du professeur Italiano, oncologue médical, et pour Bayer, M. Colin, M^{me} Nicolas, et du docteur Marc Fellous.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Je cède la parole au chef de projet. Vous aurez ensuite un quart d'heure pour vous exprimer avant que l'on discute avec vous.

[REDACTED], pour la HAS.- Bonjour. Vous voyez le laboratoire Bayer pour la demande d'inscription Sécurité sociale et collectivités pour la spécialité Vitrakvi, le larotrectinib. C'est un médicament qui a obtenu une AMM conditionnelle dans le traitement des patients adultes et pédiatriques avec une tumeur solide présentant une fusion du gène NTRK chez les patients qui ont une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou alors lorsque la résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante.

Dans son projet, la Commission a noté un SMR insuffisant dans la globalité de l'indication AMM en se fondant sur les principales sources de données disponibles, à savoir en trois études non comparatives, une étude de phase I chez l'adulte, une étude de phase I-II ou SCOUT, en pédiatrie, non comparative, toujours en cours de recrutement. Et la troisième étude a été réalisée uniquement avec des tumeurs présentant la fusion du gène NTRK, NAVIGATE, de phase II, toujours non comparative, de type basket avec neuf cohortes. Elle est en cours de recrutement.

Le laboratoire dans son dossier avait fourni en complément de ces trois études non comparatives des analyses groupées des trois études, sur lesquelles l'AMM a fondé son analyse. Des données intra-individuelles et des données de l'ATU de cohorte.

Le laboratoire sollicitait le remboursement de Vitrakvi dans l'ensemble de l'indication AMM, en considérant que les tumeurs avec fusion du gène NTRK pouvaient être définies comme un seul et même groupe d'intérêt thérapeutique, et avec comme dénominateur commun l'anomalie génétique.

Sur la base soumise, la Commission n'a pas validé que larotrectinib en ciblant les fusions NTRK est efficace indépendamment du site tumoral et avait rendu dans son projet d'avis un SMR insuffisant, considérant que le niveau de preuves des données était faible, fondé sur des études non comparatives, qui ne permettent pas de déterminer l'intérêt clinique, compte tenu des incertitudes liées notamment à l'absence d'homogénéité du bénéfice, quelle que soit la tumeur solide, aux données préliminaires à l'appui d'une indication hétérogène, en termes de localisation tumorale, du pronostic propre à chaque tumeur et de ligne de traitement, dans le contexte où la valeur pronostic du NTRK n'est pas documentée.

La Commission avait également souligné une recommandation et précisé qu'elle considère que le développement clinique de Vitrakvi doit se poursuivre, notamment au travers des études SCOUT et NAVIGATE qui sont en cours d'inclusion, et elle a rappelé l'importance de disposer de données méthodologiques satisfaisantes, avec la démonstration d'un effet thérapeutique dans une indication dite agnostique, fondée sur une altération moléculaire dont l'incidence est faible dans une étude adaptée, randomisée, comparative, avec la survie globale comme critère de survie principal, une puissance suffisante dans chacune des cohortes pour s'assurer de l'homogénéité du bénéfice clinique.

Désormais, dans le cadre de la phase contradictoire, le laboratoire limite sa demande de remboursement à certains sous-groupes, pour lesquels les effectifs des patients inclus sont les plus élevés. Dans ces sous-groupes, il revendique un SMR modéré et une ASMR V dans une population restreinte par rapport à l'AMM.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci. Nous vous cédon la parole.

M^{me} DESTRE (Bayer Healthcare). - Je fais une correction sur le niveau d'ASMR revendiqué.

Nous avons entendu les incertitudes de la Commission de la Transparence sur la complexité des localisations. Nous allons essayer d'apporter des réponses et réduire ces incertitudes.

Slide 2, nous avons identifié les critères que vous voyez ici. C'est basé sur cela que nous allons évidemment limiter notre demande, tout d'abord sur des localisations pour lesquelles nous avons le plus de données et qui sont extrêmement rares, un besoin médical non couvert.

Pour tous ces patients, des tests en routine sont faits pour la fusion NTRK. Puis, ce sont tous des patients pris en charge dans des réseaux labélisés.

Basé sur ces cinq critères, aujourd'hui, nous sollicitons un SMR modéré et une ASMR IV.

Chez l'enfant, dans les indications fibrosarcome infantile et sarcome des parties molles, localement avancés ou métastatiques, réfractaires ou en rechute. Pour les localisations adultes, sarcome des tissus mous, cancer des glandes salivaires et cancer de la thyroïde réfractaire à l'I131 ou cancers anaplasiques localement avancés ou métastatiques et réfractaires ou en rechute.

Le docteur Daniel Orbach va détailler les tumeurs infantiles. Le professeur Italiano se concentrera sur les tumeurs adultes et Marc Fellous présentera l'engagement de Bayer dans le programme de développement pour recueillir les données additionnelles sur le produit, dont l'évaluateur a parlé avant.

M. le D^r ORBACH, pour Bayer.- Je suis pédiatre, et je suis oncologue à l'Institut Curie. En tant que membre du groupe européen des sarcomes des parties molles des enfants et du groupe français traitant ces maladies, je voudrais discuter avec vous des indications pour lesquelles cela reste aujourd'hui un apport important en pédiatrie.

Il y a deux indications pour lesquelles dans les sarcomes des parties molles, ce médicament est un apport majeur. Le premier, c'est les fibrosarcomes infantiles. Dans cette tumeur, nous sommes dans des maladies très rares, le transcrite NTRK est prescrit dans 100 % des cas quasiment. Dans certains sarcomes pour lesquels la fusion est plus rare 5 à 10 % des cas, cela apporte un apport majeur en termes de traitement de deuxième ligne.

Il faut bien avoir en tête que ces fibrosarcomes touchent des enfants très jeunes, nous sommes dans des maladies à un âge médian de deux mois, des enfants parfois néonataux, dans les premières semaines de vie, pour lesquels le traitement locorégional est toujours très compliqué. Le traitement de première ligne est de la chimiothérapie avec des efficacités plus ou moins importantes.

Ce qui est majeur dans l'apport, c'est l'importance de la réponse tumorale. Nous sommes habitués, dans les thérapeutiques ciblées même en pédiatrie, à avoir 5, 10 ou 20 % de réponses. Là, la molécule donne 80 à 90 % de réponses tumorales, avec des médianes de survie qui ne sont pas atteintes dans la grande majorité des cas.

Ce médicament guérit les patients dans les maladies réfractaires ou en rechute et permet des traitements locaux-régionaux qui sont conservateurs sans recours aux chirurgies mutilantes.

Je vous ai mis deux exemples de ce dont on parle. Ce sont des enfants avec des tumeurs très volumineuses pour lesquelles le traitement de première ligne est souvent un échec. Nous nous posons la question lorsque la maladie échappe d'une chirurgie mutilante, une embolisation, une chimiothérapie de deuxième ligne, chez les tout petits enfants avec gonadotoxicité ou cardiotoxicité. Voici deux exemples parmi les patients de Curie. Ils sont quasiment tous comme cela, et c'est pourquoi il est assez simple de défendre la molécule. Une grande majorité des tumeurs fondent sous le traitement. Elles répondent au traitement très vite.

Le premier exemple, c'est un enfant pour qui dès J2-J3, le saignement est tari. On ne le voit pas dans les chimiothérapies classiques.

Autre chose, qui est, pour nous, pédiatres, un apport majeur, ce sont les gélules que l'on peut utiliser chez l'adulte ou le grand enfant ou l'adolescent, mais il y a une solution buvable en sirop, inodore, incolore, qui permet d'être prise sans problème, matin et soir, avec des effets secondaires relativement modérés. Les effets secondaires principalement repérés dans l'étude

SCOUT prospective phase I-II, c'est un peu d'hépto-toxicité, la neutropénie, ce qui fait que peu d'enfants arrêtent le traitement.

En tant qu'oncopédiatre, le seul point à réfléchir, c'est le très long terme. On a traité depuis quelques années ces enfants pour lesquels la maladie répondrait bien, nous avons pu faire des traitements conservateurs, mais nous n'avons pas de notion de ce qui va se passer dans 20 ou 30 ans. C'est le seul point à surveiller sur ces cohortes. En oncologie pédiatrique, nous suivons les patients au long terme, mais pour le reste, c'est une molécule d'apport majeur dans ces tumeurs localement avancées, métastatiques ou en rechute. Je vous remercie.

M. LE PRÉSIDENT.- Qui prend la parole ?

M^{me} DESTRE (Bayer Healthcare).- Le professeur Antoine Italiano.

M. le P^r ITALIANO, pour Bayer.- Vous m'entendez ? Je suis professeur de médecine à l'université de Bordeaux et oncologue médical. Je dirige en particulier l'unité d'essais cliniques de phase précoce à l'institut Bergonié, l'institut Bergonié étant le centre de référence national pour la prise en charge de ces pathologies.

Je voulais échanger avec vous l'apport du larotrectinib dans trois indications importantes que sont les sarcomes des tissus mous, les carcinomes des glandes salivaires et les carcinomes thyroïdiens.

Sur les sarcomes, pour donner un panorama, c'est le cancer rare le plus fréquent. Il représente environ 1 % des cancers de l'adulte. Malheureusement, pour cette pathologie, très difficile à soigner, le standard thérapeutique de première ligne ne s'est pas modifié depuis les années 70. C'est une chimiothérapie à base de doxorubicine qui est associée à des taux de réponse inférieurs à 10 % et une survie sans progression de six mois.

En cas d'échappement, la pharmacopée à notre disposition est limitée avec trois médicaments enregistrés dans cette indication qui ont des taux de réponse entre 5 et 10 % et des survies sans progression limitées.

Les sarcomes représentent un réel besoin médical. C'est illustré notamment par le fait que cela a été l'indication phare sélectionnée par le gouvernement par et l'Inserm, dans le cadre du plan France médecine génomique, ayant pour but de démontrer l'intérêt du séquençage pour améliorer la prise en charge des patients et d'identifier les fusions NTRK.

Pour l'activité du larotrectinib dans les fusions, l'efficacité clinique observée est inégalée par rapport à ce que nous avons pu investiguer au cours de ces 20 dernières années, avec des taux de réponse de 75 %, une survie sans progression médiane non atteinte. C'est vraiment incomparable par rapport aux autres médicaments évalués dans cette indication d'échappement après une première ligne de chimiothérapie à base d'anthracycline.

La deuxième indication pour laquelle le larotrectinib représenterait une avancée majeure pour les patients concerne les carcinomes des glandes salivaires, qui sont des pathologies rares, à tel point qu'il n'y a pas de standard thérapeutique validé dans le cadre d'essais cliniques prospectifs et randomisés.

Pour ces patients atteints de maladie avancée, on utilise des chimiothérapies à base de sels de platine et de taxol, sur la base de données de séries rétrospectives. Là encore, le larotrectinib pour ces tumeurs associées à des fusions NTRK a montré des taux de réponse que l'on n'a jamais observés auparavant, vous le voyez sur la diapositive, taux de réponse objectifs de 84 % et une survie sans progression médiane qui dépasse les deux ans.

Diapositive suivante, troisième indication pour laquelle je suis convaincu, en tant que médecin pour avoir soigné des patients avec le larotrectinib, que le médicament représente une avancée majeure, c'est celle des cancers thyroïdiens réfractaires. Cela représente une niche de patients. La majorité des cancers thyroïdiens sont guéris grâce à l'iode radioactif. Une minorité présente une évolution défavorable, malgré le traitement à base d'iode radioactif. Il y a des patients avec AMM, le sorafénib, avec bénéfice majeur. Néanmoins, l'immense majorité des patients traités avec ces médicaments vont développer une résistance secondaire. Dans ce cadre, il n'y a pas de traitement à proposer aux malades.

Là encore, le larotrectinib, dans cette indication spécifique pour des tumeurs associées à des fusions NTRK, a permis d'observer un taux de réponse objectif jamais observé quel que soit le médicament dans cette indication. Vous voyez un taux de réponse de 74 % et pour les carcinomes des glandes salivaires, une survie sans progression médiane qui atteint les deux ans.

L'efficacité est indéniable. Le profil de tolérance est également, à mon sens, sur un plan clinique, excellent. Je dirais que le seul point pour lequel il faut rester vigilant pour les patients traités par le larotrectinib, c'est le bilan hépatique. Il faut le surveiller régulièrement à l'aide de bilans biologiques réguliers. Dans mon expérience, pour une minorité de patients, nous sommes amenés à effectuer des adaptations posologiques devant des cytolyses hépatiques. Mais c'est un événement indésirable gérable. Le profil de tolérance n'a rien à voir avec les traitements classiques dont nous disposons pour les trois indications que je viens de présenter.

Cela me fait dire que le larotrectinib, pour les trois tumeurs très rares, représente un réel bénéfice pour les malades.

M. le Dr FELLOUS (Bayer Healthcare).- Bonjour à tous. Slide 12, au-delà des données analysées et présentées à ce jour, Bayer s'est engagé à générer des données complémentaires dans le cadre de l'AMM à travers les essais cliniques toujours en cours, NAVIGATE et SCOUT, au travers d'une étude non interventionnelle internationale NTRK, et au travers d'un soutien d'un registre indépendant européen, EURACAN, mis en place au travers l'Europe et qui doit débuter en France.

En plus, nous allons fournir des données en vie réelle chez les patients traités par traitements locaux-régionaux dans le cadre de l'ATU et de la post-ATU. Nous nous engageons à collaborer

avec les académiques, comme actuellement, pour générer des données sur l'histoire naturelle des patients traités par le larotrectinib et évaluer le pronostic de la fusion NTRK chez les patients d'une façon générale et d'une façon tumeur spécifique, quand ce sera possible.

Je passe la parole à ma collègue.

M^{me} DESTRE (Bayer Healthcare).- Les critères que vous voyez listés ici nous ont semblé les plus pertinents pour justifier d'une demande de prise en charge pour ces malades. Nous limitons notre demande aux situations qui vous ont été décrites et pour cela, sollicitons un SMR modéré et une ASMR IV.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Nous avons bien compris que vous diminuez le nombre d'indications dans lesquelles vous préconisez Vitrakvi. Nous voyons des études différentes en pédiatrie et chez l'adulte avec des données plus classiques dans le domaine de la pédiatrie pour retrouver une efficacité. Chez l'adulte, c'est typiquement l'étude basket avec, comme item général, la fusion du génome NTRK.

J'avais une question d'ordre technique simple. Maîtrisez-vous la qualité du test pour décider ou non de la fusion du gène NTRK ?

M. le P^r ITALIANO, pour Bayer.- Oui, il y a maintenant des panels standardisés de séquençage. Pour donner un ordre d'idée, dans mon hôpital, à l'institut Bergonié, nous screenons environ 1 000 patients par an. La technologie est tout à fait fiable. Elle est implémentée dans les laboratoires d'un impact de routine.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a une question de fond sur l'ensemble des essais, quelle que soit la méthodologie. Vous vous basez sur des patients avec fusion du gène NTRK, mais il n'y a pas de contrôle. Il serait intéressant pour une tumeur donnée d'examiner les effets en cas de fusion NTRK et sans fusion NTRK. Cela renforcerait l'intérêt des résultats présentés. Pourquoi ne pas le faire ?

M. le D^r ORBACH, pour Bayer.- Dans le dossier que vous avez reçu, la première étude a été faite quel que soit le statut. Toutes les tumeurs qui n'avaient pas NTRK n'ont pas répondu. Seules les tumeurs porteuses du transcrit de fusion avec NTRK avaient une réponse tumorale. Cela montre la grande spécificité de larotrectinib, puisqu'il y avait noir-blanc. Sans être porteur du transcrit, il n'y a pas de réponse. Avec le transcrit, c'étaient ces tumeurs-là qui répondaient.

M. LE PRÉSIDENT.- Le test initial sur lequel vous vous êtes basé.

M. le D^r KOUZAN.- J'avais en commentaire pour l'industriel, en disant que le concept de basket trial l'a plutôt desservi et noyé les réponses intéressantes, sans parler de la précocité du dossier.

Je voudrais poser une question aux deux praticiens qui ont présenté des données sur les cancers, pour l'efficacité à long terme, y a-t-il des phénomènes de mutation du NTRK qui rendent le traitement inefficace au long cours ?

M. le P^r ITALIANO, pour Bayer.- Pour répondre à cette excellente question, il y a des mutations de résistance secondaire décrites, qui peuvent arriver plusieurs mois ou plusieurs années après le début du traitement et pour lesquelles des molécules sont en cours de développement et d'essais cliniques actuellement.

M. le D^r KOUZAN.- Pour ces bébés qui ont ce cancer, au bout de quelques années, le clone persiste-t-il et doit-il être maintenu, contenu par un médicament, ou y a-t-il à un moment un concept que le clone est éliminé ?

M. le D^r ORBACH, pour Bayer.- L'idée est de donner le traitement, mais pas au long cours, si possible. Aujourd'hui, la durée est la suivante. Les enfants reçoivent le larotrectinib pendant environ six mois jusqu'à réduction maximale tumorale et puis chirurgie conservatrice. Si on a la chirurgie complète, le traitement est arrêté. Ensuite, on considère que c'est une rémission. Il n'y a plus besoin de traitement.

Pour les maladies métastatiques, on ne connaît pas la durée du traitement. Aujourd'hui, l'objectif est de donner le traitement pendant un an après la régression maximale. Les enfants le reçoivent un an ou un an et demi au maximum, en espérant qu'après l'arrêt du traitement, il n'y ait pas un clone cellulaire qui réapparaisse. Pour l'instant, c'est très rare. Dans la majorité des cas, quand le traitement s'arrête, dans les formes localisées, localement invasives, il y a très peu de rechutes. Dans les formes métastatiques, il y en a quelques-unes, mais cela reste très rare.

M^{me} le D^r DEGOS.- D'un point de vue technologique, est-ce de l'immunohistochimie dans les laboratoires, ou la technique de séquençage utilisée pour sélectionner les patients ?

Par ailleurs, nous prenons des tumeurs fréquentes dans les tumeurs rares. Avez-vous de façon randomisée regardé ce qui se passe chez les patients avec sarcome avec et sans mutation ? La comparaison historique est intéressante, mais ne suffit pas.

Dans le cancer de la thyroïde, estimé plus fréquent, vous dites vous-même qu'il y a un traitement de référence, sorafénib, etc., pourquoi ne pas tester le traitement contre ce traitement de référence pour démontrer une vraie supériorité du traitement ?

M. le P^r ITALIANO, pour Bayer.- Pour la première question, ce que nous faisons dans notre hôpital comme dans d'autres institutions, nous avons une approche première de pré-screening par immunohistochimie, une technique simple, sensible et spécifique. Pour ces cas, nous confirmons systématiquement par une technique de séquençage.

M^{me} le D^r DEGOS.- Est-ce disponible dans tous les centres ?

M. le P^r ITALIANO, pour Bayer.- Oui, il y a un effort de formation des anapath à la lecture de l'immunohistochimie qui se généralise dans la plupart des cabinets d'anapath en France. Cela se formalise. C'est facilement implémentable en routine.

M^{me} le D^r DEGOS.- Sur la conduite des essais, nous sortons du basket. Nous allons prendre les sarcomes. Quel est le pourcentage des sarcomes avec et sans fusion du gène NTRK ? Avez-vous regardé le pourcentage de réponses dans chacune des deux situations ?

M. le P^r ITALIANO, pour Bayer.- Sur le fait qu'il n'y ait pas d'essai randomisé dans les sarcomes, pour donner un ordre d'idée, à l'institut Bergonié, nous avons analysé plus de 800 sarcomes séquencés à la recherche d'une fusion NTRK. Nous en avons trois. Cela donne une idée d'essai randomisé. Les sarcomes, c'est 1 % des cancers de l'adulte. L'incidence réelle, diffusion NTRK, c'est probablement autour de 1 %. Nous sommes à 1 % de 1 %.

Un essai randomisé, pourtant je fais beaucoup de recherche clinique, me paraît complètement irréaliste. Je partage le fait qu'une étude randomisée est le gold standard en termes de validation méthodologique, mais en l'occurrence, la faisabilité me paraît compromise. Par ailleurs, j'ai traité depuis maintenant 10 ans des patients avec sarcome. Je n'ai jamais vu de médicament qui marche quasiment dans cette indication neuf fois sur dix. Les malades traités avec les traitements à disposition ont une évolution défavorable en trois mois après début du traitement. Les réponses sont extrêmement rares.

Les taux de réponse objectifs, c'est entre 5 et 10 % des malades. Avec les larotrectinib, dans cette niche particulière, c'est 90 %.

Ces deux éléments, l'incidence qui compromet la faisabilité et le niveau très élevé d'efficacité dans cette sous-population me font dire que nous n'avons pas besoin d'un essai randomisé pour confirmer l'utilité de ce médicament pour ces patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela se discute.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est un concept nouveau !

M. le P^r GUILLOT.- J'ai un commentaire général et deux questions différentes. Sur un essai basket comme cela, il serait intéressant d'avoir une bonne démonstration que le stockage du driver génétique ait un rôle équivalent dans les tumeurs exposées au traitement. Nous ne l'avons pas.

Sur le B-RAN, sur un essai basket en mélangeant des mélanomes et des tumeurs digestives, selon la proportion de patients dans l'une ou l'autre des tumeurs, nous aurions des résultats négatifs alors que c'est très fortement positif.

Il y a manque d'explication, de causalité du driver, du fait de son blocage qui amène des réponses homogènes dans l'ensemble. C'est pour le commentaire.

Pour la question au laboratoire, qu'attendez-vous de la poursuite de l'étude SCOUT ? J'ai cru comprendre que c'était la tolérance. Cette notion nous importe, mais ne complète pas notre soif d'informations sur l'efficacité du traitement dans cette tumeur.

Deuxièmement, et je m'adresse à M. Italiano, sur les cancers de la thyroïde, c'est un groupe très hétérogène de tumeur. Nous ne voyons pas très clair, dans le dossier que j'ai sous les yeux, sur les cibles de tumeur de la thyroïde dans l'étude. Par ailleurs, j'ai cru voir que les fréquences de mutations de NTRK étaient faibles dans la thyroïde. Cela me paraît un groupe hétérogène. J'aimerais vos propos là-dessus.

M. le D^r ORBACH, pour Bayer.- Je réponds à la première question. L'étude SCOUT, prospective d'évaluation de l'efficacité, de l'intérêt et de la tolérance du traitement en pédiatrie, va permettre d'avoir un peu plus de patients. Comme vous l'avez compris, nous sommes dans des indications exceptionnelles. Il est vrai que même si nous nous sommes concentrés sur les populations de patients avec le maximum d'expérience, et nous pouvons être certains que cela marche bien dans les fibrosarcomes infantiles, le sarcome de l'enfant, l'étude SCOUT permettra d'avoir plus de patients et une expérience plus importante.

Elle va fermer prochainement. Nous sommes à la fin du recrutement. Nous allons suivre les patients en cours de traitement. Nous vérifierons qu'à très long terme, nous n'avons pas de choses particulières. C'est d'avoir plus d'expérience dans ces populations du fait de la rareté, pour comme vous être certains que cela marche aussi bien dans toutes les indications avec seulement, comme indication, comme efficacité principale, les patients dont la maladie est porteuse d'un transcrit NTRK.

M. le P^r ITALIANO, pour Bayer.- Je vais apporter des éléments de réponse sur la thyroïde. Pour ce qui concerne votre commentaire, qui est très bien pour ce qui concerne B-RAF, je voulais apporter une nuance. Pour NTRK, l'altération génétique est une fusion oncogénique. C'est un échange de matériel entre deux chromosomes. C'est une anomalie singulière en oncologie. Quel que soit le type d'altération ciblable, que l'on peut considérer, quand cette altération est concernée par une fusion, c'est plus impactant dans la tumorigénèse qu'une simple mutation, qu'une amplification du gène. Pour B-RAF, ce sont des mutations qui sont concernées.

Pour un gène particulier, et c'est une fusion oncogénique, le rôle est majeur.

Votre remarque sur la thyroïde est juste. L'essentiel du groupe de patients concernés est atteint de cancer thyroïdien papillaire ou folliculaire et auto-réfractaire. Comme je l'ai dit, ils ont en première ligne des médicaments avec AMM, sorafénib, lenvatinib. Le larotrectinib apporterait un bénéfice pour les patients qui échappent au lenvatinib et sorafénib. Pour l'instant, nous n'avons rien à proposer dans ces situations.

Le deuxième sous-type de cancer thyroïdien important, c'est le cancer thyroïdien anaplasique. Il avait six patients concernés dans les résultats de l'essai. Actuellement, il n'y a aucun standard thérapeutique. C'est un des cancers chez l'adulte le plus agressif avec celui du pancréas, qui a un pronostic effroyable. La survie globale est entre six et 12 mois. Nous avons vu des réponses majeures avec le larotrectinib pour les patients avec fusion NTRK.

M. le P^r GUEYFFIER.- Je voulais juste indiquer que le dossier était extrêmement intéressant, surtout la façon dont vous l'avez présenté aujourd'hui. Et nous sommes très déçus de n'avoir

pas de données comparatives. Vous avez votre expérience. Vous voyez des patients qui répondent de façon extraordinaire.

Il est vrai que le dossier, tel qu'il est, ne peut que nous rendre extrêmement déçus et nous faire demander que vous ayez au moins une attitude d'essai comparatif randomisé, aussi difficile que cela puisse être, mais dans des maladies très rares, on arrive à faire des essais randomisés. Ce n'est pas un argument définitif. Quand bien même on fait un essai monobras comparatif, il faut au moins avoir l'intelligence d'apporter des données comparatives historiques et bien construites. Ce n'est pas comme un essai randomisé, mais c'est plus convaincant.

Dans un essai basket, sans cet effort, il n'est pas possible de juger de façon sérieuse un résultat aussi miraculeux semble-t-il être. Nous ne pouvons pas prendre de décision face à des résultats aussi séduisants, parce que le dossier ne le permet pas.

M. le D^r FELLOUS (Bayer Healthcare). - Sur la comparaison avec des données historiques ou la randomisation, comme pour toute molécule, un développement avec des essais randomisés comparatifs est meilleur. C'est le gold standard et nous voudrions voir de la survie comme critère principal.

Nous avons essayé de regarder non pas dans une étude randomisée basket, puisque cela rendrait le design complexe, mais même dans des tumeurs spécifiques, nous avons regardé si nous pouvions faire une étude en première ligne, deuxième ligne, avec critère principal de PFS ou d'OS dans différentes tumeurs, le cancer du poumon, colorectal ou même de la thyroïde avec iode radioactif. Je suis d'accord, tout essai randomisé est possible et se pose la question du ton et de la faisabilité.

Nous avons regardé les publications avec les essais randomisés, les patients screenés. Avec un critère principal de PFS ou d'OS, cela mettrait une dizaine d'années pour les tumeurs où la fréquence du gène NTRK est assez élevée. Pour le poumon, dans les plus récentes données, c'est environ 0,3 %. Pour le cancer colorectal, c'est environ 0,2 %. Dans la thyroïde, c'est entre 2 et 6 %, mais c'est une population rare, des patients réfractaires à l'iode radioactif.

Nous avons une molécule dans cette indication, Nexavar. Nous avons fait une étude de phase III dans cette indication. Nous avons 300 patients au bout de deux ans. Nous avons regardé dans cette population combien il y avait de patients avec une fusion du gène NTRK. Nous en avons trouvé cinq. Cela peut donner une idée de la complexité ou de la longueur d'une telle étude. Il y a le recrutement, puis il faut évaluer le critère principal. Il faut du temps.

Sur les comparaisons historiques, nous avons essayé de le faire, nous avons vu qu'il fallait générer des données. Nous avons cherché des bases de données, mais elles n'existent pas ou sont très très rares pour le gène de la fusion NTRK. Nos études étaient basket, c'était toute tumeur. Nous ne pouvions pas matcher. Nous n'avons pas réussi. Nous avons essayé.

Nous avons présenté un poster à l'AACR sur 29 patients, dans une base de données qui regroupe plusieurs dizaines de milliers de patients. Nous ne pouvions pas les matcher avec nos

études, parce qu'il n'y avait pas le stade de la maladie qui était recueilli dans cette base de données. Nous essayons encore et toujours. Nous avons en cours une étude rétrospective avec une autre base de données anglaise, Genomics England, mais nous avons peu de patients. Je doute de la comparaison historique. Malgré tout, nous essayons de générer des données. C'est pourquoi nous soutenons les académiques, car c'est là où il y a des Biobanks. Nous pouvons essayer de trouver ces patients et faire une méta-analyse sur les données patients.

Cela prend du temps, mais dès que Bayer s'est impliqué dans cette molécule, nous nous sommes directement engagés à générer des données.

M. le P^r DUFOUR.- Il est difficile d'évaluer un produit sur des effectifs faibles. Même en restreignant votre demande, nous sommes autour de 20 patients sauf dans le fibrosarcome infantile, où il y en a un peu plus de 30. C'est difficile pour nous.

Dans l'étude globale, il y avait des patients en première ligne thérapeutique. Dans ce que vous avez présenté de façon restreinte, y avait-il des patients de première ligne ?

M. le D^r ORBACH, pour Bayer.- Sur la pédiatrie, j'ai les chiffres exacts. Plus de deux tiers des patients inclus dans les études internationales étaient en deuxième ligne. Pour les fibrosarcomes infantiles, l'étude SCOUT est un traitement de deuxième ligne dans lequel on utilise le larotrectinib après rechute ou efficacité des traitements initialement connus. Pour la majorité des patients, ils avaient déjà reçu une première ligne et en cas d'échec, le médicament pouvait être proposé.

M. le P^r DUFOUR.- Pour les sarcomes des tissus mous, dans un cas de figure comme dans l'autre, c'est un groupe très hétérogène au plan anatomopathologique avec des pronostics différents. C'est difficile de se faire une idée à partir d'une étude qui va comporter une vingtaine de patients. Il y a des traitements qui se développent parallèlement.

Vous avez dit qu'il y avait des données actuellement, des études en cours sur la valeur pronostic et la fréquence. La valeur pronostic est-elle la même selon le type de tumeur ? Variable ? Ou n'avez-vous pas de données robustes dans ce domaine ?

M. le D^r FELLOUS (Bayer Healthcare).- Pour le moment, nous n'avons pas de données. C'est pourquoi nous faisons ces études et nous soutenons les études académiques. C'est savoir la valeur pronostic de la fusion NTRK par type tumoral. On soutient des études. Il y en a où il y a plusieurs tumeurs où l'on recherche la fusion du gène NTRK. Nous regardons la survie chez ces patients avec ou sans fusion, par type tumoral.

Avoir un mixte de tumeurs ou groupes de tumeur et regarder le pronostic, ce n'est pas ce qui est recherché par nous, par les académiques et par vous. Nous allons essayer de faire cela par type tumoral.

Dans toutes ces Biobanks, il y aura probablement peu de patients avec la fusion NTRK. Il sera peut-être difficile d'évaluer la valeur pronostic en se tenant à une seule étude. Il faudra faire des méta-analyses sur données patients. Pour le moment, nous n'avons pas la valeur pronostic.

M. le D^r ORBACH, pour Bayer.- Dans les fibrosarcomes infantiles du nourrisson, la fusion NTRK fait partie du diagnostic. Plus de 80 % aujourd'hui, en France, nous attendons la fusion NTRK pour poser le diagnostic de fibrosarcome infantile. Nous ne pouvons pas prouver la valeur pronostic de la fusion, puisque c'est 100 % des enfants porteurs de fibrosarcome ou quasiment qui ont cette anomalie en termes de diagnostic.

M. le P^r ITALIANO, pour Bayer.- Sur l'hétérogénéité des sarcomes, c'est vrai. La plupart des médicaments, pour ne pas dire la quasi-totalité enregistrés dans le sarcome, le sont pour tous les types histologiques. Pour les sarcomes avec fusion NTRK, c'est un groupe assez homogène. La morphologie est singulière, indifférenciée. D'ailleurs, certains anaplasas pourraient suspecter la fusion sur l'aspect morphologique. Cela correspond à une entité particulière de sarcomes agressifs.

M. LE PRÉSIDENT.- Pourquoi ne pas faire un essai sur le sarcome NTRK et pas NTRK ?

M. le P^r ITALIANO, pour Bayer.- Pour la raison que j'ai citée. Sur 600 malades que nous avons screenés, trois patients, c'est moins de 1 % de 1 % des cancers. En termes de faisabilité, c'est un essai qui prendrait des années.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons abordé plusieurs points. Plusieurs personnes ont demandé la parole. Je demande de poser des questions brèves et de répondre brièvement.

M. Le P^r MERCIER.- *(Inaudible)*

M. LE PRÉSIDENT.- Nous ne t'entendons pas. Pouvez-vous couper vos micros ?

M. Le P^r MERCIER.- Je ne sais pas si le fibrosarcome... *(Inaudible)*

M. LE PRÉSIDENT.- C'est inaudible.

M. Le P^r MERCIER.- Je suis désolé. *(Inaudible)*

M. LE PRÉSIDENT.- Jean-Christophe, écris ta question sur le tchat. Je passe à la suivante.

M. le D^r BLONDON.- Par rapport à votre demande initiale, vous avez restreint la population pour la demande de remboursement au sous-groupe que nous avons vu d'une population essentiellement pédiatrique, avec un taux de fusion NTRK important et avec des résultats en termes de réponses complètes et de réponses objectives qui sont majeurs, comme l'ont présenté les experts, mais bien sûr sans données comparatives.

Je note que vous avez restreint la demande de SMR d'important à modéré. Pouvez-vous en expliquer la raison ? Est-ce l'absence de comparaison ou une autre raison ?

M^{me} NICOLAS (Bayer Healthcare).- Nous avons entendu les remarques faites et notamment sur la qualité de la démonstration. Pour aller dans votre sens, nous les avons prises en compte en demandant ce niveau de SMR et d'ASMR.

M. LE PRÉSIDENT.- Jean-Christophe ?

M. Le P^r MERCIER.- Je vais l'écrire sur le tchat.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, nous allons clore la discussion vite. Mathilde a eu sa réponse sur les cohortes. Jean-Christophe demande si les fibrosarcomes infantiles ne constituent pas une population homogène pour faire un essai randomisé. Nous tournons toujours autour du même problème.

M. le D^r ORBACH, pour Bayer.- C'est une population homogène. C'est une maladie rare. Nous parlons de traitement de seconde ou troisième ligne. Nous sommes dans une situation encore plus rare. Il est vrai que dès que nous avons utilisé le médicament en phase I-phase II, nous avons eu une tellement bonne réponse que cela reste un problème difficile à se poser.

La rareté de la maladie, la grande efficacité de ce traitement de deuxième ligne, le risque, et vous avez vu dans le premier exemple que je vous ai montré, un fibrosarcome qui ne répond pas, c'est un fibrosarcome qui grossit avec risque hémorragique de compression vasculaire. Avec un traitement aussi efficace, il reste compliqué d'avoir une étude randomisée en deuxième ou troisième ligne.

Si nous voulons la comparaison, elle ne peut être qu'historique, dans la littérature, il y a des décès de fibrosarcome et pas dans l'étude de la cohorte SCOUT du fait de la grande efficacité. Nous avons atteint 20 % dans mon expérience de chirurgie mutilante dans les fibrosarcomes infantiles en deuxième ou troisième ligne, parce que les traitements de chimiothérapie alkylants, etc., ne fonctionnent pas très bien néanmoins. Nous avons zéro, comme vu sur la diapositive dans la cohorte de patients sous larotrectinib.

La grande efficacité, le caractère exceptionnel des indications, nous parlons de cinq ou dix enfants maximum par an qui peuvent bénéficier de la molécule, rendent le médicament majeur et les comparaisons autres qu'historiques compliquées.

M. le P^r NIAUDET.- Dans la mesure où ce traitement semble très efficace, en particulier chez des patients qui sont en seconde ligne de traitement, pourquoi ne pas faire une comparaison en première ligne de traitement ? Si dans le groupe contrôle, il y a un échec, les faire bénéficier après du traitement ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Bien sûr !

M. le P^r NIAUDET.- Daniel Orbach l'a dit, c'est très efficace chez les patients en échec de traitement. Il y a un comparateur.

M^{me} le D^r DEGOS.- Surtout que l'échec est constaté vite. Il est facile de randomiser.

M. le D^r FELLOUS (Bayer Healthcare).- Je peux ajouter un point.

M. le P^r NIAUDET.- C'est une question à Daniel Orbach.

M. le D^r ORBACH, pour Bayer.- Il y a une étude en cours en Amérique en première ligne de traitement dans les fibrosarcomes avec le larotrectinib. Elle n'est pas comparative, elle est d'efficacité en première ligne pour les sarcomes avec transcrit NTRK qui ont besoin d'un traitement.

La seule question qui se pose à nous, c'est le long terme. C'est une nouvelle molécule. Nous avons un traitement efficace dont nous savons qu'il n'y a pas d'effet secondaire à très long terme. C'est pourquoi, comme nous donnons un traitement chez les tout-petits, nous en avons beaucoup discuté dans les groupes européens internationaux, en nous demandant si nous pouvions accepter une thérapeutique connue sans effet secondaire à long terme ou une nouvelle molécule en première ligne en randomisation. Nous avons encore beaucoup de questions.

M. le P^r NIAUDET.- Actuellement, l'utilisez-vous en première intention ?

M. le D^r ORBACH, pour Bayer.- Non, pas en Europe, juste dans l'indication demandée, phase réfractaire ou métastatique, rechute, etc.

M. le P^r NIAUDET.- Alors il y a bien possibilité d'un essai contrôlé en première intention *versus* le traitement standard.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce sera fait aux États-Unis.

M. le D^r ORBACH, pour Bayer.- Elle n'est pas contrôlée.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup pour tous ces renseignements. C'est un concept passionnant, mais vous avez vu que nous avons des réticences sur l'interprétation des résultats. Vous vous êtes expliqués. C'était le but de l'entrevue. Merci beaucoup. Nous allons discuter entre nous.

(Les représentants de Bayer quittent la visioconférence.)

M. LE PRÉSIDENT.- Beaucoup de questions ont été posées. On part de l'essai basket pour des résultats discutés organe par organe. Cela change le concept des résultats. Le fait que ce ne soit pas contrôlé, c'est vraiment incroyable. Je ne comprends pas. Même si c'est une maladie rare, je ne comprends pas. On en voit beaucoup avec un bras contrôle.

Entre l'adulte et l'enfant, il y a un gap important avec des résultats spectaculaires chez l'enfant dans le sarcome. Il faut en discuter. Je vous cède la parole.

M. le P^r NIAUDET.- La réponse qui m'a été faite sur l'impossibilité de faire un essai contrôlé chez l'enfant ne me paraît pas valable. Ils les traitent en deuxième intention. Je ne vois pas pourquoi ne pas faire un essai en première intention *versus* traitement standard. En plus, ils continuent un grand essai aux États-Unis.

M. LE PRÉSIDENT.- Il est incroyable qu'ils n'aient toujours pas de bras contrôle aux États-Unis.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je ne comprends pas pourquoi ils sortent du principe de basket. L'important, c'est de chercher une somme de tumeurs rares. S'ils étaient restés sur le concept de fusion du NTRK, en additionnant des petits nombres, nous avons un nombre plus important que nous pouvons randomiser. Il y a une erreur de conception. Il faut les inciter à continuer leurs recherches en concevant les choses correctement.

M. LE PRÉSIDENT.- Il n'est pas certain qu'ils doivent les continuer avec le concept d'étude basket compte tenu des résultats montrés. C'est leur crainte.

M^{me} le D^r DEGOS.- Alors, je ne vois pas pourquoi parler de NTRK si ça ne tourne pas rond.

M. le D^r KOUZAN.- Sur le concept basket, c'est un distracteur. Nous ne sommes pas dans une molécule. Ce n'est pas du prêt-à-porter.

Dans les trois tumeurs rares dont ils ont remonté les résultats, je suis partagé entre l'effet hyper spectaculaire dans les sarcomes infantiles qui surviennent à deux mois où il n'y a pas peut-être besoin de comparaisons autres qu'historiques, et le fait que ce sont des dossiers de qualité médiocre. Mais je suis partagé, ne serait-ce que pour les sarcomes infantiles. Faut-il jeter le bébé avec l'eau du bain ?

M. Le P^r MERCIER.- C'est le cas de le dire.

M. LE PRÉSIDENT.- Le résultat avec le fibrosarcome chez l'enfant est spectaculaire. Nous pouvons regretter qu'il n'y ait pas d'essai, mais il y a plus de 90 % de succès.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce n'est pas randomisé.

M. le D^r PÉRON.- En regrettant, comme vous l'avez tous dit, l'absence de comparaison, sur les cohortes présentées, qui sont des cohortes de maladies qui, même si elles sont rares, sont bien connues. Chez l'enfant comme chez l'adulte, les résultats en termes de réponse à court terme, objective, semblent spectaculaires. Il manque les données à long terme et une cohorte historique. Ils disent travailler dessus, mais c'est notre rôle de veiller à ce que les patients y aient accès.

M. LE PRÉSIDENT.- Il n'y a pas de résultat spectaculaire dans tous les cancers d'organes présentés. C'est très variable comme résultats, non ?

M. le D^r KOUZAN.- Dans les trois, c'était assez spectaculaire.

M. LE PRÉSIDENT.- Chez l'enfant.

M. le D^r KOUZAN.- Et l'adulte.

M. le P^r GUILLOT.- La difficulté, c'est que nous n'avons aucune règle sur l'essai basket. Cela se met en place, mais nous arrivons après la bataille pour les dossiers suivants. Nous ne pouvons pas dire qu'ils ont respecté ou pas les standards d'un essai basket. Ils ont fait des essais minimalistes, mais dans des situations particulières, la plupart du temps en dernière ligne de traitement, etc.

Sur la pédiatrie, l'avis de l'expert que nous avons sollicité la dernière fois est quasiment superposable à celui que nous avons entendu aujourd'hui. Je crois vraiment que de ne pas mettre à disposition des enfants, notamment ceux avec sarcome, fibrosarcome ou autre sarcome des tissus mous, ce type de médicament est illogique.

Ensuite, que le laboratoire fasse un essai en première ligne, cette fois parce que cela le mérite et qu'il soit fait correctement, bien entendu, mais nous ne jugeons pas aujourd'hui de la première ligne, mais plutôt du réfractaire et rechute, cela me paraît impossible, au vu des résultats, réponse, taux de réponse, y compris réponse complète chez les enfants, de ne pas prendre au moins pour la pédiatrie.

Pour les adultes, je suis réservé sur la thyroïde. M. Italiano ne m'a pas convaincu. Il y a une telle hétérogénéité que nous ne savons pas qui nous traitons. Sur les sarcomes des tissus mous, il y a une grosse hétérogénéité. Nous avons l'impression de taux de fréquence importants. La fréquence des mutations est très faible et constitue un petit nombre de malades. Ne pas accepter ce produit pour l'enfant paraît déraisonnable.

M^{me} le D^r DEGOS.- Les études sont en cours et les enfants y auront accès. Si nous ouvrons, il n'y aura plus de recherche.

M. le P^r GUILLOT.- Il n'y a pas d'étude en cours, sauf SCOUT, mais c'est sur la tolérance. J'ai dit dans le projet d'avis de ne rien attendre. Il n'y a aucune notion d'efficacité. Ce n'est pas l'objectif du travail. Cela ne va rien donner.

M. le D^r BLONDON.- Je vais dans le sens des trois précédents interlocuteurs et défendre le point de vue déjà défendu initialement. Indiscutablement, même si l'étude n'est pas comparative, chez l'enfant, les résultats qui ne sont pas de survie, mais de réponse et de réponse complète avec 25 % de réponse complète chez les enfants en Xe ligne atteints de maladie de pronostic très défavorable, avec des réponses qui, en médiane, sont durables, car la médiane de durée de réponse est de 33 mois, ces résultats sont tout à fait cliniquement pertinents et je ne comprends pas que les enfants ne puissent pas disposer de ce type de traitement.

M. le P^r DUFOUR.- Par rapport à la discussion précédente, il n'y a pas tellement d'éléments nouveaux. Nous sommes toujours sur la problématique de l'absence de comparateurs et de cohortes qui sont faibles. Je crois que la remarque que tu as faite au départ, c'est que la

présentation telle qu'ils la font, c'est de tomber le concept basket pour retourner sur les phases II. Par contre, je rejoins l'avis de Bernard, de Hugues et de Serge. Chez les enfants, les résultats sont très spectaculaires. Il paraît difficile d'écarter le produit dans cette indication très restreinte. Il n'y a pas beaucoup de patients, mais quand même, les résultats sont impressionnants. Il serait dommage que les enfants n'aient pas accès à ce type d'étude, dans la mesure où l'étude SCOUT s'arrête.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce n'est pas bien d'avoir glissé dans la conversation que l'étude se termine. C'est l'argument utilisé pour faire du compassionnel. Il faut vraiment garder le scientifique.

M. LE PRÉSIDENT.- Il nous arrive de faire du compassionnel.

M. le P^r NIAUDET.- Les résultats sont tellement spectaculaires que nous souhaiterions pouvoir l'utiliser d'emblée chez les enfants, quand nous voyons les dégâts que cela peut causer dès la naissance. Si cela marche, cela peut être un progrès considérable sur le plan esthétique, des indications chirurgicales, cela peut apporter un plus.

Je crois que ce serait impensable de ne pas pouvoir le proposer aux enfants, mais ce qui me paraît dommage aussi, c'est de ne pas pouvoir l'utiliser d'emblée.

M. LE PRÉSIDENT.- Je trouve aussi, mais il s'agirait de l'annoncer avec moult précautions que le compassionnel dans cette pathologie rare chez l'enfant peut s'envisager, à condition de l'encadrer de façon stricte, peut-être proposer du conditionnel. Nous pouvons leur demander des comparaisons historiques, nous pouvons assortir d'un certain nombre de demandes. Ne pas permettre aux enfants d'avoir ce recours en cas de fibrosarcome et de sarcome me gêne.

Nous allons voir si, par principe, puisque nous sommes loin de l'essai basket, vous refusez tout, ou si vous acceptez de déroger un peu à la règle et de donner du conditionnel dans certaines indications.

M^{me} le D^r DEGOS.- Malin de veut un point de doctrine sur le conditionnel.

M^{me} GRANDE, pour le HAS.- Oui, dans la doctrine, vous précisez un paragraphe, « l'appréciation du SMR ». « En cas d'incertitude encore importante et lorsque l'évaluation de certains médicaments repose sur l'analyse de données précoces est encore limitée, dans un contexte d'incertitude importante sur les faits réels du traitement, avec des profils de tolérance associés à de fortes incertitudes, vous considérez que dans l'attente de données nouvelles qui seront à définir un SMR temporaire pourrait être attribué dans des situations où l'absence de remboursement, au regard des données préliminaires, serait susceptible d'entraîner une perte de chances chez les patients, ce qui correspond à vos discussions chez l'enfant dans le fibrosarcome. » Les conditions sont : une maladie grave, un besoin médical non couvert, donc plutôt de la deuxième, puisqu'en première ligne, il y avait des alternatives et les études sont en cours, des données initiales présageant d'un intérêt clinique pour les patients, et vous avez manifesté le fait que vous trouvez les résultats intéressants, malgré leurs limites, et vous avez utilisé le terme « impressionnant », et un plan de développement qui permettrait de lever les

incertitudes à court terme, avec des études cliniques en cours ou des données en vie réelle permettant de lever les incertitudes.

Au plan clinique, la deuxième ligne est terminée. Ils ont annoncé une étude en cours en première ligne, non pas dans cette indication. Peut-être que pour obtenir des réponses à vos questions, cela passerait par un suivi exhaustif des patients traités, peu nombreux chez l'enfant. L'expert du laboratoire, mais également celui que vous avez auditionné, sans lien lors de l'examen, avaient mentionné cinq à 10 patients par an, à discuter, mais avec possibilité d'exhaustivité des données.

M. LE PRÉSIDENT.- Ils peuvent faire le contrôle historique. Dans les maladies rares, ils ont les données. Ils peuvent le faire.

Nous votons dans un premier vote maintien du SMRi pour tous ou pas.

M. le P^r GUEYFFIER.- Je me souviens que dans tous les équivalents de la HAS dans les autres pays, ils avaient la même position. Y a-t-il eu une évolution de cette position à l'international ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est un bon point. Il y a eu un refus total de prise en charge de ce médicament en termes d'évaluation de quatre agences.

[REDACTED], pour la HAS.- Lors de l'examen, il y avait deux avis définitifs défavorables au Québec et au Canada, un effet provisoire du MGE. Depuis, il est quasi finalisé. Ce serait une prise en charge dérogatoire via le fonds spécifique pour le cancer. En Allemagne, l'avis du GBA a été rendu, et ils considèrent qu'il n'y a pas d'apport thérapeutique supplémentaire.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Nous passons au vote. Dans un premier temps, c'est simple, maintien du projet d'avis tel qu'il est, SMRi pour tout, ou vous êtes pour essayer d'aménager quelque chose dans certaines indications spécifiques à préciser dans des conditions à préciser.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour le maintien : 2 voix

Contre le maintien : 18 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous êtes en défaveur d'un SMRi global.

M. LE PRÉSIDENT.- Les choses se compliquent. Compte tenu des conversations, des remarques des membres, je pense qu'il faudrait isoler l'enfant en disant que c'est du compassionnel, que c'est conditionnel, que nous demandons des données historiques, en vie réelle, avec moult conditions. Si vous êtes d'accord, je propose de voter pour cela.

M. le P^r NIAUDET.- Le SMR ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le laboratoire demande un SMR modéré.

M. le D^r BLONDON.- Et les tumeurs de l'adulte, pour lesquelles ils demandent le remboursement, notamment celles des glandes salivaires avec un taux de fusion NTRK très important et des résultats importants, voire spectaculaires par rapport à des comparaisons historiques ?

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut voir dans un deuxième temps. C'est un peu bizarre comme méthodologie. Nous extrayons des indications. Je préfère le voir dans un deuxième temps, puisque nous en avons peu parlé.

M. le P^r GUILLOT.- Christian, ne pouvons-nous pas voter sur la demande du laboratoire sur la pédiatrie dans la manière dont ils ont restreint et voir le problème de l'adulte ?

M. LE PRÉSIDENT.- C'est exactement ce que je propose.

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous pouvez reformuler pour l'enfant, Mathilde.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est une proposition. D'après vos discussions, si je comprends bien, vous orientez sur un SMR conditionnel au regard de la présomption d'efficacité avec des demandes de données en vie réelle, un suivi des patients, voire une comparaison à données historiques, notamment pour la valeur pronostic et corollaire, c'est que si le laboratoire ne tient pas les engagements, vous êtes obligés de procéder à une dégradation.

Les indications, c'est toute la difficulté du compassionnel, la demande, les discussions tournaient autour du fibrosarcome infantile, avec plus de 80 % de fusion NTRK, dans une situation assez limitée, en cas d'échec de la chimiothérapie ou en rechute ou si la chirurgie n'est pas possible dans les situations de détresse ou si les métastases sont présentes d'emblée, dans des situations non pas de première ligne.

Il y avait également les sarcomes, certains types de sarcomes de l'enfant, également dans les situations de rechute ou réfractaires.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est cela. Cela correspond à la demande du laboratoire et l'AMM. C'est assez précis. C'est limité, mais c'est exactement cela.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela ne correspond pas complètement à l'AMM. Elle est plus large.

M. LE PRÉSIDENT.- Quand nous nous intéressons à une indication, c'est dans ce cas. Si vous voulez bien, nous nous contentons de l'enfant. Nous votons.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il faut faire voter qui est pour le remboursement dans cette situation ou contre. Si vous êtes en majorité pour, nous pouvons aller sur un crantage du SMR et de l'ASMR.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Suffisant et insuffisant.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je préfère pour ou contre. Le suffisant et insuffisant est plus difficile à entendre. Êtes-vous pour ou contre ce remboursement ?

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour : 18 voix

Contre : 1 voix

Abstention : 1

Vous êtes pour le remboursement chez l'enfant en compassionnel.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous crantons le niveau de SMR. Le laboratoire demande modéré. Vous crantez.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour aller plus vite sur l'enfant, pourriez-vous cranter le SMR, puis l'ASMR et voter le SMR en miroir ? Chez l'enfant, c'est assez restreint, c'est dans les situations de rechute. Cela fait trois votes.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Nous crantons le SMR, nous votons pour l'ASMR et le miroir.

M. le D^r BLONDON.- Quelle est la demande de ASMR ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- IV.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : 3 voix

SMR modéré : 14 voix

SMR Faible : 3 voix

SMR modéré

SMR V : 11 voix

ASMR IV : 9 voix

ASMR V

SMR insuffisant en miroir : Unanimité, 20 voix

M. LE PRÉSIDENT.- Maintenant, il faut passer à l'adulte. Pour l'enfant, c'est réglé. Il faut faire la même chose. Hugues ou Serge posaient le problème des glandes salivaires. Il faut voter SMR insuffisant pour tous ou dire qu'il ne l'est pas pour tous. C'est ce qu'il y a de mieux de faire comme cela.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pouvez-vous répéter ?

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut dire pour ou contre le maintien du SMRi pour tous. Il faut dire pourquoi nous avons voté contre le maintien pour tous.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour le maintien : 14

Contre le maintien : 6

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est donc un SMR insuffisant pour l'adulte dans le périmètre du basket.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est réglé. En revanche, comme vu pour la rédaction chez l'enfant, il faut vraiment insister sur tous les points que nous avons vus, mais nous vous faisons confiance.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Néanmoins, je voudrais préciser deux points, la mise en place d'un suivi exhaustif des patients traités. Voulez-vous également une comparaison indirecte, *versus* comparaisons historiques chez ces patients ?

M. LE PRÉSIDENT.- François avait émis l'idée. Je trouve qu'elle est bonne. Je ne sais pas ce qu'en pense la Commission. Nous sommes dans les tumeurs rares. Les comparaisons historiques sont possibles.

M. le P^r GUYOTIER.- Un de leurs arguments, c'est qu'ils n'avaient pas la mutation dans les bases antérieures, mais elle est prédominante, fréquente, dans 80 % des cas.

M. LE PRÉSIDENT.- Ils ne pourront pas l'authentifier. Ce seront des faux historiques.

M. le D^r DEGOS.- C'est identifié. Pour l'immunohistochimiothérapie, on le fait sur des coupes qui sont gardées.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour le fibrosarcome, la détection de la fusion faisait partie du diagnostic. Ils connaissent le statut uniquement pour le fibrosarcome.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'après l'exposé, il n'y aura pas de problème pour une comparaison historique. Cela fait partie du diagnostic. La comparaison indirecte doit être faisable.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour le fibrosarcome. Pour le sarcome, ce n'est pas tout à fait la même situation.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous proposons de ne pas l'adopter aujourd'hui pour rédiger tout cela et valider le libellé, en partant du principe d'un suivi exhaustif des patients en vie réelle plus comparaison *versus* cohorte historique pour le fibrosarcome.

M. LE PRÉSIDENT.- Il est très tard. Nous pouvons déjeuner et passer Remsima à nos.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le laboratoire vous attend. Cela peut être rapide !