



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mardi 22 juillet 2020

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. ALUNBRIG – Extension d’indication (Examen)

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Il n’y a pas de déport pour ce dossier.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous voyons une extension d’indication pour ALUNBRIG, le brigatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase ayant une nouvelle indication dans le cancer bronchique avec le réarrangement ALK.

Ce produit est déjà connu par la Commission qui l’avait évalué il y a moins d’un an, en octobre 2019.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Il y a bien un déport pour Monsieur Daubert qui ne peut assister ni aux débats ni aux votes.

M. le P^r DAUBERT.- Je m’absente.

Monsieur Daubert se déporte de la visioconférence.

[REDACTED], pour la HAS.- Le brigatinib a été évalué il y a moins d’un an par la Commission, lors de la première inscription dans le cancer bronchique ALK+, dans le même contexte, mais pas le même niveau de ligne de traitement ; il était en 2^{ème} ligne après échec du crizotinib. Vous lui avez accordé un SMR faible et une absence d’ASMR.

Aujourd’hui, nous le voyons dans une nouvelle indication, en 1^{ère} ligne, avec une comparaison avec le crizotinib en 1^{ère} ligne. L’étude ALA 1L - 1L signifiant probablement « 1^{ère} Ligne » – comparant le brigatinib *versus* crizotinib, est randomisée, en ouvert. Elle a inclus 275 patients :

- 137 dans le groupe brigatinib ;
- 136 dans le groupe crizotinib

Le critère principal était la survie sans progression, associant la détection d’une progression tumorale ou le décès.

Ils ont effectué une première analyse intermédiaire au bout de 50 % d’événements, que ce soit la progression ou les décès. À cette date, la médiane de survie sans progression était de 9,8 mois dans le groupe crizotinib et elle n’était pas atteinte dans le groupe brigatinib. Il y avait une démonstration avec un hazard ratio favorable pour le produit. Il y avait une démonstration déjà de supériorité en termes de survie sans progression.

Ils ont effectué une 2^{ème} analyse, 16 mois après, avec un nombre d’événements autour de 70 %. À cette date, la médiane de survie sans progression est de 24 mois dans le groupe brigatinib *versus* 11 mois dans le groupe comparateur, soit un gain absolu de 13 mois en faveur d’ALUNBRIG.

Il y avait un certain nombre de critères secondaires hiérarchisés, notamment :

- La survie globale ;
- Le taux de réponse global ;
- La progression intracrânienne.

Lorsqu'ils ont fait l'analyse du premier critère secondaire hiérarchisé – le taux de réponse global –, ils n'ont pas noté pas de différences statistiques entre les deux groupes. De ce fait, la séquence hiérarchique qui suit a été arrêtée et finalement, nous nous retrouvons avec un seul résultat sur le critère principal, la survie sans progression, et nous n'aurons pas de réponses sur les autres critères, notamment sur la survie globale.

L'arrêt de traitement pour événements indésirables a concerné 12,5 % des patients dans le groupe brigatinib *versus* 8,1 % dans le groupe comparateur.

Les événements indésirables de grade ≥ 3 ont été notés chez 66,2 % dans le groupe brigatinib *versus* 53,3 % dans le groupe comparateur dont les principaux étaient :

- Une augmentation des CP K : 24,3 % *versus* 1,5 % ;
- Une augmentation des lipases : 14 % *versus* 6,6 % ;
- Une augmentation de l'hypertension artérielle : 11,8 % dans le groupe brigatinib *versus* 2,9 %.

Les événements indésirables graves étaient moins nombreux dans le groupe brigatinib : 33,1 % *versus* 37,2 %. Il s'agissait de la synthèse rapide des résultats de l'étude pivot fournie.

Pour les comparateurs évalués par la Commission avant 2015-2016, le traitement de référence en 1^{ère} ligne était la chimiothérapie. Elle a été détrônée en 2017 avec une AMM pour XALKORI, un autre inhibiteur de tyrosine kinase, le crizotinib, ayant démontré sa supériorité sur la chimiothérapie à base de cisplatine. La Commission avait évalué ce produit en 2017 et lui avait attribué un SMR important et une ASMR IV *versus* chimiothérapie.

Dans la même année 2017, la Commission a également évalué ZYKADIA, un autre inhibiteur de tyrosine kinase, cétirinib, avec une comparaison *versus* chimiothérapie. Celle-ci démontrait un gain en survie sans progression, sans gain en survie globale. La Commission lui a également attribué une ASMR IV.

Le dernier traitement évalué en 1^{ère} ligne du cancer bronchique ALK+ est ALECENSA, alectinib, un troisième inhibiteur de tyrosine kinase, a démontré un gain par rapport au crizotinib, *versus* un autre inhibiteur de tyrosine kinase, contrairement aux deux autres que je viens de citer, qui ont une comparaison *versus* chimiothérapie qui est une référence. L'alectinib a démontré un gain en survie sans progression d'environ 15 mois en absolu *versus* le crizotinib. Vous lui aviez attribué une ASMR IV en 2018.

Celui-ci se situe un peu dans la même lignée puisqu'il a une démonstration en survie sans progression et d'après les résultats de la deuxième analyse, le gain était d'environ 13 mois.

Pour ce dossier, j'ai sollicité nos 3 experts internes, le Professeur Patrick Dufour, le Docteur Serge Kouzan et le Docteur Julien Péron, qui ont fourni les trois rapports que vous avez reçus par mail.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous allons commencer par Patrick Dufour.

M. le P^r DUFOUR.- J'ai revu ce dossier et je ne vais pas reprendre ce que vient de dire [REDACTED] qui est rentré dans les détails, mais je vais vous donner quelques précisions.

Le produit est un inhibiteur de tyrosine kinase anti-ALK qui fonctionne sur plusieurs types de mutation. Il a une activité notable sur les métastases cérébrales, comme l'alectinib d'ailleurs, compte tenu d'un passage cérébral qui n'est pas pertinent avec le crizotinib. Il a bien été expliqué que la comparaison se fait avec le crizotinib parce que lors de la construction de l'essai, celui-ci n'avait pas l'autorisation dans cette indication qu'il a eue par la suite.

Nous avons déjà eu le dossier en octobre 2019, en 2^{ème} ligne après échec. Aujourd'hui, le laboratoire revient avec une extension sur une phase 3, mais je n'ai pas bien compris pourquoi ils ne l'avaient pas présenté avant, dans la mesure où la publication de cette phase 3 est survenue en 2018 donc ils avaient déjà les résultats. Je n'ai pas trop d'explications.

Il s'agit d'une étude classique, une phase 3, de supériorité, contrôlée, randomisée, mais en ouvert, alors qu'on aurait pu le faire en double aveugle. Elle a été publiée dans le New England en 2018. Le nombre de patients est tout à fait important, 275 patients ; cette mutation n'est pas très fréquente soit 3,5 % des cancers bronchiques non à petites cellules. Elle a été stratifiée selon la présence ou l'absence de métastases cérébrales et si les patients avaient eu chimiothérapie antérieure ou pas.

Nous allons être amenés à discuter du fait que les données de survie globale ne sont pas matures, mais cela va se révéler assez compliqué puisque le cross-over a été permis dans cette étude-là. Les patients sous crizotinib pouvaient recevoir le produit expérimental et les patients sous brigatinib pouvaient avoir d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase commercialisés. Le critère de jugement est assez classique dans ce type d'étude – la PFS –, mais celui-ci a été évalué par un Comité de revue indépendant, sur le plan global, mais également sur le plan cérébral. Ensuite, il y a les critères de jugement secondaires, très bien décrits par [REDACTED].

Le critère de jugement principal a eu une première analyse après 50 % des événements. Il y a un Bénéfice avec un hazard ratio à 0,492, significatif, par conséquent la supériorité était démontrée. Cette analyse intermédiaire a été considérée comme étant l'analyse finale. Toujours est-il qu'une deuxième analyse intermédiaire était prévue au protocole après 75 % des événements, et nous retrouvons un hazard ratio tout à fait similaire à 0,489. Avec toutes les réserves sur les sous-groupes, il apparaît que le bénéfice est plus important chez les patients ayant des métastases cérébrales.

Le premier critère de jugement secondaire n'ayant pas significatif, les autres ne peuvent pas être étudiés - même si nous les regardons tout de même. Les données de qualité de vie sont exploratoires, puisque c'est également en ouvert, donc nous ne pouvons pas en dire grand-chose.

Reste le problème de la toxicité. Celle-ci est significative par rapport au crizotinib. Nous avons plus d'événements indésirables de grade ≥ 3 : 66 % *versus* 53,3 %, notamment ceux liés au traitement. Cela a entraîné des arrêts de traitement un peu plus importants dans le brigatinib : 12,5 % *versus* 8,8 %. Le type des effets secondaires a été décrit par [REDACTED].

Nous l'avons vu avec les autres inhibiteurs de tyrosine kinase, il y a des problématiques liées à des pneumopathies interstitielles. 3 cas ont été rapportés sur l'ensemble de l'étude, c'est-à-dire moins que lorsque nous avons étudié la phase 2 en octobre 2019. L'interprétation des auteurs sur cet élément est qu'ils ont changé le schéma posologique en commençant à une dose faible et en augmentant progressivement. Dans l'étude de phase 2 que nous avons vue, on était d'emblée sur des doses de 100 mg par jour. Est-ce que cela vient de là ? C'est l'explication qu'ils me donnent.

En conclusion, pour moi, c'est une étude correcte. Le comparateur, nous pouvions espérer que ce soit un autre, mais à l'époque il n'y avait pas de choix, et je crois qu'à l'époque où l'étude a été montée, il était tout à fait pertinent.

Le gain de PFS est significatif : le hazard ratio est à 0,492. Par contre, le gain n'est pas significatif sur le taux de réponse. L'action sur les métastases cérébrales est tout de même assez importante puisque le taux de réponse est de 67 % *versus* 17 % et un hazard ratio à 13 sur le taux de réponse avec une durée de réponse et une diminution significative du risque de progression intracrânienne, mais celui-ci faisait partie des critères secondaires qui sont tombés puisque le premier critère hiérarchisé n'avait pas de significativité statistique. Le profil permettait de le privilégier, comme nous en avons un peu discuté pour l'alectinib, aux patients ayant des métastases cérébrales.

Les données de survie globale ne sont pas matures, et je pense que nous aurons beaucoup de mal à en avoir compte tenu du cross over et du fait que de plus en plus d'inhibiteurs de tyrosine kinase sont disponibles en 2^{ème} ligne. Nous n'avons pas de données de qualité de vie exploitables compte tenu du caractère ouvert et exploratoire de l'étude.

La tolérance du brigatinib est à l'évidence moins bonne que celle du crizotinib avec plus d'événements indésirables ≥ 3 et d'arrêts de traitement. Je pense qu'une attention particulière doit être portée dans les études en vie réelle ou observationnelles qui vont venir sur l'incidence de cette pneumopathie interstitielle. Les résultats de la PSF et sur le plan cérébral sont voisins de ceux que nous avons vus avec l'alectinib, mais ce dossier compare au crizotinib. Personnellement, dans la valorisation, je me suis positionné par rapport au crizotinib et pas par rapport à l'alectinib puisqu'il n'existe aucune étude comparative, face à face, de ces deux produits.

Par rapport au crizotinib – j'insiste là-dessus –, c'est un SMR important et une ASMR IV par rapport au crizotinib.

M^{me} DEGOS, Présidente. – Merci. Serge Kouzan, tu reprends les éléments que n'a pas dits Patrick.

M. le D^r KOUZAN.- Oui, bien sûr.

Je voudrais souligner un certain nombre de caractéristiques qui me poussent à mettre un SMR modéré et pas important.

Premièrement, le dossier est extrêmement médiocre sur le plan de la qualité du dossier. Il y a de nombreuses erreurs ; cela a été relevé dans l'EPAR. Il y a même eu des analyses de sensibilité pour savoir si les erreurs n'impactaient pas sur le N-point principal. Les chiffres cités dans la fiche d'information thérapeutique ne concordent pas. Il y a une charabia statistique dans un chapitre appelé « risque compétitif » dans lequel quand on fait la somme des chiffres, on ne retrouve pas les chiffres qui apparaissent dans d'autres chapitres. Il y a des erreurs d'imputation d'événements cliniques. 21 scanners cérébraux n'ont pas été évalués par le Comité indépendant. Sans faire un listing complet – c'est ce que j'ai mis dans le rapport –, la qualité de ce dossier est extrêmement médiocre.

Cela survient sur une 2^{ème} analyse intermédiaire de données que nous avons vues. Nous avons vu les premières analyses intermédiaires il y a quelques mois. Effectivement, il s'agissait juste de données de support à l'époque, mais le nombre de patients est le même. La seule différence vient d'une durée du suivi un peu plus longue. Cela entraîne une différence dans les courbes de Kaplan-Meier, avec des chiffres beaucoup plus faibles. Personnellement, je trouve cela intéressant, surtout à une époque où l'on nous fournit parfois une courbe sans comparateur pour des maladies cancéreuses de fréquence rare.

Je me suis amusé à remettre à l'échelle les courbes de suivi à 19 mois et à 35 mois, il y a moins de censure et l'allure des courbes est beaucoup moins miraculeuse. C'est intéressant à garder à l'esprit quand on nous donne des dossiers dans lesquels n'est fournie qu'une étude ouverte avec une analyse non comparative.

Il est vrai que ce médicament marche mieux que le crizotinib. Ce n'est pas compliqué : il pénètre dans la barrière hémato-encéphalique ; le PFS est divisé par moitié par les événements cérébraux. Il y a beaucoup moins d'activité dans les événements non cérébraux.

Nous n'aurons jamais de données sur la survie parce que les trois quarts des patients, lors de la progression, passent du crizotinib au brigatinib.

La qualité de vie est en ouvert. Il semble qu'il y ait une petite amélioration par rapport au crizotinib.

Concernant la tolérance, il est vrai que le médicament est moins bien toléré, pas seulement sur les événements indésirables légers, mais les événements indésirables sévères.

En gros, par rapport au crizotinib, qui était le standard à l'époque, c'est une ASMR IV, mais ce niveau IV n'a plus lieu d'être puisque le standard, de fait, est l'alectinib qui, lui, a démontré une amélioration de survie.

Le brigatinib, personnellement, en tant que pneumologue, je ne vois pas comment le positionner. Il est d'abord moins bien toléré que le crizotinib alors que l'alectinib est mieux toléré que le crizotinib. Certes, il agit mieux sur les métastases cérébrales, mais l'alectinib fait mieux également, et nous n'aurons jamais de bénéfice de survie.

Par rapport au crizotinib, c'est une ASMR IV ; par rapport à l'alectinib, c'est une ASMR de niveau V, inférieur, si je peux dire.

Par ailleurs, je serais partisan de mettre un SMR modéré dans la mesure où il faut tout de même, à un certain moment, indiquer que les médiocrités de ce dossier doivent être signalées. C'est pour cette raison que je plaide pour un SMR modéré.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Très bien. Merci. Julien Péron ?

M. le D^r PÉRON.- Beaucoup de choses ont déjà été dites ; je ne vais pas en ajouter énormément, rassurez-vous, je ferai juste un petit commentaire.

On s'intéresse autant aux métastases cérébrales parce que dans les cancers broncho-pulmonaires, le fait d'avoir un réarrangement de ALK associé à un mauvais pronostic et surtout à une incidence nettement augmentée des métastases cérébrales. Cela constitue un élément majeur de la prise en charge d'une détérioration de la qualité de vie de ces patients.

Comme cela a été dit, ce médicament n'a pas démontré, et ne pourra pas démontrer d'intérêt en termes de survie globale. Par contre, le bénéfice est majeur en termes de survie sans progression par rapport à l'ancien standard, le crizotinib.

Pour essayer de le positionner, nous sommes obligés de regarder, même si c'est exploratoire, les critères non hiérarchisés. Nous avons vu que le taux de réponse n'était pas augmenté, ce n'est pas forcément étonnant dans la mesure où le principe de ce traitement est de couvrir des mutations de résistance, souvent secondaires, du traitement par crizotinib. Cela améliore la survie sans progression sans réellement améliorer le taux de réponse.

Quand nous regardons la qualité de vie, il faut le faire avec des pincettes puisque c'est exploratoire et que c'est une étude en ouvert. Nous pouvons tout de même noter que le taux de remplissage des questionnaires de qualité de vie était bon. Il est intéressant de noter que cela semble retarder de façon assez nette l'aggravation du score de qualité de vie, témoin d'une amélioration de la survie sans progression. En revanche, cela n'améliore pas le pourcentage de patients ayant une amélioration du score de qualité de vie, et cette fois-ci, c'est moins de l'absence d'amélioration du temps de réponse.

Concernant la toxicité – nous ne pouvons comparer qu'au crizotinib –, il y a plus d'événements indésirables de grade ≥ 3 , mais ce sont avant tout des événements indésirables biologiques : augmentation des CPK sans catastrophe au niveau musculaire, sans augmentation de l'incidence des douleurs musculosquelettiques de grade ≥ 3 , et une augmentation des lipases, des enzymes

hépatiques, mais sans cas décrits de pancréatite clinique. Il n'empêche que cela demande une surveillance évidemment spécialisée de ces éléments.

Il y a cette problématique des pneumopathies, notamment des pneumopathies inflammatoires précoces, connues du brigatinib, néanmoins son incidence est relativement modérée par rapport à ce que nous aurions pu craindre. Elles sont probablement liées à l'introduction à dose progressive du traitement, ce qui était prévu dans le schéma de cette étude. Il y a des événements indésirables potentiellement graves à surveiller de près.

Néanmoins, en comparaison au crizotinib, c'est nettement mieux pour les effets indésirables cliniques – mauvaise tolérance digestive, mauvaise tolérance ophtalmologique – c'était aussi le cas avec alectinib, mais le schéma de comparaison est avec le crizotinib.

L'ampleur d'effets sur la PFS se situe vraiment dans le même ordre de grandeur que l'alectinib. J'ai un peu les mêmes remarques sur le fait que nous aurions aimé une comparaison entre les deux, cependant, je ne vois pas de raison de privilégier l'un par rapport à l'autre dans l'évaluation. J'aurais envie de proposer de mettre la même évaluation que celle de l'alectinib, c'est-à-dire un SMR important et une ASMR IV.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Merci.

M. le P^r GUILLOT.- C'est une étude en ouvert ; nous sommes un peu surpris. Y a-t-il une raison technique ? Ce sont deux formes orales ; il y a une montée de dose de crizotinib pour l'un, et pas pour l'autre, et nous sommes un peu déçus que ce soit en ouvert, sauf s'il y a une raison objective qui m'a échappée.

En même temps, comment faire le choix entre ces différents médicaments ? Le crizotinib, très clairement, c'est la 1^{ère} génération donc elle est maintenant *has been* et c'est très bien. Mais comment faire le choix entre les médicaments de 2^{ème} génération ?

M. le D^r KOUZAN.- Je peux répondre en tant que pneumologue.

Pour répondre à la première question, je dirais que c'est un médicament développé par une petite boîte et ils ont voulu aller au plus vite ; c'est pour cette raison qu'ils l'ont fait en ouvert. Effectivement, on aurait très bien pu le faire en double aveugle.

À la deuxième question, le choix pour moi sera relativement clair dans la mesure où dans le ALK qui touche un nombre assez faible de patients, nous arrivons à un paradigme où on a beaucoup plus de molécules disponibles que de patients – un exagérant un peu. L'alectinib fait aussi bien que le brigatinib sur les métastases cérébrales, mais par contre, a moins d'effets secondaires que le crizotinib donc il est bien mieux toléré. D'autre part, il a démontré une amélioration de survie dans deux études. Pour moi, il n'y a pas photo, l'alectinib est la 1^{ère} ligne et le brigatinib ne remet pas ceci en cause.

Ensuite, lorsqu'il y a des résistances, on rentre dans une problématique un peu d'antibiotiques. Maintenant, on teste la sensibilité au médicament, soit sur les cellules tumorales circulantes, soit sur les prélèvements in situ.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Sarah dit que l'étude de l'alectinib était aussi en ouvert.

M. le D^r PÉRON.- Il y avait énormément de cross-overs également dans l'étude en ouvert de l'alectinib, ce qui grevait l'évaluation de la survie globale.

M. le P^r DUFOUR.- Sur la tolérance – cela a été noté dans le rapport de Julien –, il est indiqué que la durée d'exposition au traitement n'est pas la même. Elle est de 4 mois pour le brigatinib et de 8 mois pour le crizotinib. Dans l'étude de l'alectinib, la durée d'exposition au traitement était de 18 mois, soit 6 mois de différence. Cela peut expliquer quelques petites différences. Ensuite, les événements secondaires sont surtout biologiques donc cela n'a pas la même gravité que sur des incidences cliniques.

Le choix entre les deux : dans la mesure où il n'existe pas d'étude randomisant les deux produits donc, cela va être compliqué, au cas par cas, en fonction des profils. Je suis d'accord avec Serge, il semble que l'alectinib soit mieux toléré que le brigatinib, mais il faut être prudent en regardant une étude par rapport à l'autre. D'habitude, on ne le fait pas.

Personnellement, je me suis positionné sur un essai qui compare au crizotinib.

M. le D^r PÉRON.- Brièvement, je suis d'accord sur le fait que l'alectinib est mieux toléré.

M. le P^r CLANET.- Une simple curiosité de neurologue : comment peut-on expliquer l'effet de ces traitements sur les métastases cérébrales ? Est-ce un passage de la barrière hématoencéphalique, simplement, et est-ce démontré ?

M. le D^r KOUZAN.- Le crizotinib est rejeté par la P-GP – P-glycoprotéine – à l'extérieur du cerveau.

M^{me} SIMONIN.- Dans l'étude, il est noté qu'il y avait une action sur les métastases cérébrales. Même si cela n'a pas été objectivé, je pense que l'amélioration des personnes traitées, si les métastases cérébrales diminuent, cela améliore de fait leur qualité de vie. C'est une logique à prendre également en compte sur ce produit puisqu'apparemment, les autres ne passent pas vers les métastases cérébrales ; c'est très invalidant pour les personnes.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Avez-vous d'autres questions ou commentaires ?

M. le P^r DUFOUR.- Il y a une contribution des patients.

M. le P^r THIERRY.- C'est une contribution de patients en réseau, c'est-à-dire une association non agréée de 60 adhérents, mais elle touche 1 300 personnes concernées par le cancer du poumon.

Ils utilisent les réseaux sociaux et ont une application. Ils travaillent également avec la communauté oncologique, notamment académique.

Ils ont fait une étude en ligne en mai 2020, mais ils n'ont eu que 10 réponses exploitables. Ce sont en majorité des femmes ; il y avait 8 mutations ALK et 2 ROS1. Seulement la moitié des patients avait des métastases cérébrales. Ils ont tout de même exploité ce questionnaire qui montre que globalement le produit semble bien toléré et apprécié des patients.

C'était en majorité des 3^{ème} ou des 2^{ème} lignes. Le médicament était reçu depuis plus de 1 an et globalement, d'après ce qui est indiqué dans l'étude, ces patients n'avaient pas de comorbidités et ne recevaient pas d'autres médicaments. L'association reconnaît elle-même qu'ils ont été un peu déçus par le nombre de questionnaires exploitables et que ce n'est pas obligatoirement représentatif.

Ce qui est apprécié, c'est l'administration galénique, et l'accès en officine de ville apparaît comme simplifiant l'accès au traitement au quotidien. La plupart des patients le recevaient en ATU, mais il y avait également des prescriptions classiques et un patient était dans un protocole de recherche clinique. Globalement, l'état de santé et la qualité de vie se sont améliorés. 70 % des patients n'ont pas eu ou peu de douleurs. Le Sommeil n'était pas perturbé. 30 % des patients n'ont pas eu à limiter leurs activités quotidiennes et 60 % n'ont dû les limiter que partiellement. Par contre, la fatigue ressort principalement comme effet secondaire et effet indésirable au quotidien pour 40 % des patients.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Très bien. Merci Jean-Pierre.

Y a-t-il d'autres questions et commentaires ?

Aucune demande d'intervention

Si vous en êtes d'accord, nous allons passer au vote. Le laboratoire demande un SMR important et une ASMR IV *versus* crizotinib.

M. le P^r CLANET.- Faut-il également voter un ISP ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Ils ne le demandent pas.

Il est procédé au vote par appel nominal

SMR important : 13 voix

SMR modéré : 4 voix

ASMR IV : 11 voix

ASMR V : 6 voix

SMR important et ASMR de niveau IV.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Est-ce que nous pouvons l'adopter sur table ?

M. le D^r KOUZAN.- L'adopter sur table signifierait que la NIT resterait telle qu'elle est ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, cela signifie que nous ne repasserons pas ce dossier en septembre avec vos conclusions, tel que nous le faisons en cas classique d'adoption. Pour le revoir, il faudrait qu'il passe en phase contradictoire.

M. le D^r KOUZAN.- Personnellement, j'ai de grosses réserves sur la façon dont la NIT est rédigée avec les graphiques et différents biais statistiques.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Nous n'avons pas la main sur la Note d'Intérêt Thérapeutique ; c'est le dossier du laboratoire. C'est sa proposition d'interprétation des données, et votre avis qui l'analyse critique des données ; c'est là-dessus que nous avons la main.

Nous avons fourni un masque, un *template*, au laboratoire, mais au niveau de la rédaction, nous n'avons pas la main.

M. le D^r KOUZAN.- Quand les délégués reviennent remettre les trucs à la Commission de la Transparence, ils ne disent pas que c'est le laboratoire qui l'a rédigé.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Ils la remettent en même temps que les documents promotionnels.

M. le P^r DUFOUR.- Il faudrait préciser la nécessité d'un suivi concernant ces problèmes de pneumopathie un peu inquiétants. Il faudrait trouver une phrase pour avoir un retour sur ce critère. Je crois qu'il est dans le PGR.

M. le D^r KOUZAN. – Effectivement, il est dans le PGR, mais je l'ajouterais, notamment lors des switches crizotinib-brigatinib, puisqu'il s'agit d'une nouvelle cause identifiée de pneumopathie.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Pourrions-nous le faire relire à nos experts et l'adopter sur table sous condition d'une relecture ?

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

Je suis d'accord avec la remarque d'Étienne, mais je ne suis pas sûre d'avoir bien compris celle de Serge. En effet, nous n'avons pas la main sur la Note d'Intérêt Thérapeutique puisque le laboratoire y explique comment il voit son médicament. Le document qui fait foi est le document préparatoire qui va donner lieu à un projet d'avis et à un avis. C'est ce document-là qui est important, c'est celui qui sort tamponné « HAS ».

M. le D^r KOUZAN.- Le document tamponné « HAS » a les chapitres de description des essais cliniques, etc., de la NIT.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le *template* est identique avec le besoin, le comparateur, la description des données cliniques, mais il est rédigé par le Service et validé par vous. C'est celui-là qui est important. Si vous avez des remarques sur la NIT, nous ne pouvons rien y faire ; par contre, si vous avez des remarques sur le document préparatoire, nous pouvons les prendre en compte.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous sommes hors sujet.

M. le P^r CLANET.- Serge, si j'ai bien compris, ce qui est écrit dans le projet d'avis, ce sont les Services qui le rédigent ; c'est le Service qui rédige la présentation de l'essai thérapeutique, pas le laboratoire.

M. le D^r KOUZAN.- Je voudrais relire cette partie-là, en particulier avec la présentation des données. Le chapitre « risque exclusif », notamment, qui est du charabia.

M. le D^r PÉRON.- Le chapitre « risque compétitif » n'était pas dans l'avis.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous ne pouvons pas l'adopter sur table, il va falloir le faire circuler.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je suis un peu gênée de décaler l'adoption de 1,5 mois parce que nous parlons de la NIT. Parlez-vous du document du laboratoire ou du document préparatoire estampillé HAS ?

M. le D^r KOUZAN.- Je parle des documents ayant servi pour faire l'expertise.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Oui, mais c'est un document du laboratoire.

M. le P^r DUFOUR.- Il y a toujours une confusion. La NIT suit le même plan que les avis donc parfois, on pense que c'est l'avis. Cependant, je suis d'accord, ce qui est écrit dans l'avis n'est pas un copier-coller de la NIT ; c'est réécrit par les services.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Dans un cas, il y a logo de la HAS et pas sur les autres. Êtes-vous d'accord pour adopter le document avec le logo de la HAS ?

M. le D^r PÉRON.- Pour rassurer Serge, le chapitre « risque compétitif » n'est pas dans l'avis.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Y a-t-il des oppositions à l'adoption sur table ?

M. le D^r KOUZAN.- Je m'abstiens.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Donc, il est adopté .