



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercrèdi 9 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. VITRAKVI (larotrectinib [sulfate de]) (CT-18180)

██████████, pour la HAS.- Nous voyons l'adoption de l'avis VITRAKVI que vous avez entendu récemment en audition.

Suite à cette audition, vous avez octroyé un SMR modéré en pédiatrie, mais « *uniquement dans le fibrosarcome et dans les autres sarcomes pédiatriques des tissus mous avec fusion du gène NTRK aux stades localement avancés ou métastatiques, réfractaires ou en rechute* ».

Un SMR modéré a été octroyé pour le fibrosarcome et les autres sarcomes des tissus mous en pédiatrie, et insuffisant dans tout le reste de l'indication AMM.

La Commission a conditionné le maintien du SMR modéré à la réévaluation de VITRAKVI sur la base des données de comparaison de VITRAKVI à la prise en charge usuelle de ces patients. Nous proposons que ces données soient soumises dans un délai maximum de 12 mois et la mise en place d'un registre exhaustif recensant tous les enfants traités par VITRAKVI en France.

Chez l'adulte, Le SMR reste insuffisant pour les raisons décrites avant l'audition.

Pour la pédiatrie, dans l'indication restreinte définie par la Commission, l'ASMR est de niveau V compte tenu des données de l'étude SCOUT de phase I/II, non comparative, portant principalement sur 3 types de tumeurs, dont le fibrosarcome infantile et d'autres sarcomes des tissus mous, avec les effectifs qui sont rapportés.

Dans ces sous-groupes, un faible nombre de patients a obtenu des réponses objectives sous traitement, mais avec un court recul et avec des incertitudes. Ces dernières sont notamment liées à l'absence de données comparatives *versus* la prise en charge habituelle et à l'absence de données sur les critères autres que le pourcentage de réponses, notamment la survie globale et la qualité de vie, tout cela malgré un besoin médical important pour ces cancers rares.

Vous avez délimité sa place dans la stratégie thérapeutique pour les fibrosarcomes infantiles pour les stades localement avancés ou métastatiques, réfractaires ou en rechute, et pour les autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, toujours avec la fusion NTRK, à savoir :

- Des fibrosarcomes infantiles avec fusion NTRK en cas d'échec de la chimiothérapie par vincristine-actinomycine, traitement de référence depuis plusieurs décennies et d'impossibilité de chirurgie non mutilante, pour éviter l'exposition à une chimiothérapie intense, et pour les exceptionnelles formes métastatiques réfractaires ou en rechute ;
- Des autres sarcomes pédiatriques des tissus mous avec fusion NTRK en cas d'échec des traitements standards, pour les tumeurs réfractaires ou en rechute.

Nous avons précisé que dans ce contexte, l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagne d'une prise de risque plus importante que pour les médicaments dont l'efficacité est fondée sur une comparaison réalisée avec un contrôle du risque de conclure à tort à l'efficacité du traitement.

La Commission préconise que le choix de traitement se fasse dans le cadre d'une proposition d'une RCP afin d'encadrer la place restreinte de VITRAKVI dans la stratégie thérapeutique. Dans les autres situations incluses dans l'AMM, la Commission considère que VITRAKVI n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique, malgré le besoin médical pouvant être non couvert, notamment en situation de recours.

Selon les avis d'experts, nous avons estimé la population cible au maximum à 10 enfants par an.

En conclusion, la Commission a donné un avis favorable dans les indications pédiatriques que je vous ai citées. Cependant, le maintien de cet avis favorable est conditionné à :

- La soumission de données de comparaison de VITRAKVI par rapport à la prise en charge usuelle de ces patients dans un délai maximum de 12 mois ;
- La mise en place d'un registre exhaustif ;

Dans les autres situations, l'avis est défavorable.

En complément, nous détaillons la demande de données supplémentaires issues :

- De la comparaison de VITRAKVI à la prise en charge usuelle de ces patients, a minima *versus* un contrôle externe, en particulier dans le fibrosarcome infantile, dans la mesure où les fusions NTRK sont retrouvées très, très fréquemment dans cette pathologie. Nous avons détaillé ce qui était attendu pour le rapport sur cette comparaison indirecte, notamment les arguments justifiant le recours à une méthode utilisant le contrôle externe ;
- De la mise en place d'un registre exhaustif permettant de décrire notamment :
 - Les caractéristiques et les antécédents de traitement des patients ;
 - Leur évolution clinique,
 - Le profil de tolérance avec un suivi prolongé,
 - L'apparition éventuelle de résistances.

Nous proposons que dans un premier temps, la Commission procède à la réévaluation de VITRAKVI sur la base des résultats de comparaison à la prise en charge usuelle, qui doivent être fournis dans un délai maximal de 1 an. À cette occasion, La Commission s'assurera de la bonne mise en place du registre exhaustif.

À l'issue de cette 1^{ère} réévaluation, si celle-ci est concluante, la Commission précisera le calendrier des réévaluations ultérieures, notamment pour prendre en compte les résultats du registre qui aura été mis en place et qui arriveront après la disponibilité des comparaisons indirectes.

Enfin, nous avons rappelé la demande d'une RCP dans laquelle sera fait le choix de la prescription.

M^{me} le P^r DEGOS.- En creux, cela signifie bien que si tout cela n'est pas satisfait, il y aura une réévaluation négative ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, totalement ; c'est l'idée. C'est un SMR dont le maintien est conditionné. Si ce n'est pas satisfait, en effet, il faudra procéder à une dégradation. C'est le *deal*, c'est le pari qui est fait, oui.

M^{me} le P^r DEGOS.- C'est le pari qui est fait pour que tout le monde soit au courant.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, à la fois la Commission, le laboratoire, les patients ; tout le monde, oui.

M. le P^r GUILLOT.- Les Sociétés savantes doivent être au courant parce qu'elles ont leur mot à dire sur une comparaison éventuelle, etc. Les Sociétés savantes doivent savoir que c'est un SMR conditionnel que nous pourrions revoir à la baisse en fonction des résultats.

M^{me} le P^r DEGOS.- Les cancérologues se feront certainement un plaisir de prévenir tout le monde.

M. le P^r MERCIER.- Merci [REDACTED] d'avoir écrit cet avis, c'est vraiment remarquable. Par contre, page 1, vous marquez « *pas de progrès dans la prise en charge* » ce qui est un peu contradictoire avec « *avis favorable au remboursement uniquement dans...* ». Il y a des progrès...

M^{me} le P^r DEGOS.- Des progrès potentiels.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Cette rubrique correspond à la rubrique de l'ASMR. Cette première page correspond aux synthèses d'avis. L'ASMR a été votée avec un niveau V ce qui correspond à « pas de progrès ».

M. le P^r MERCIER.- Pour moi, c'était un peu contradictoire.

Par ailleurs, avez parlé « d'impossibilité d'une chirurgie... », je crois qu'il s'agit d'une chirurgie « mutilante » et pas « non mutilante » parce que cela n'interdit pas une chirurgie non mutilante. On nous avait montré des images impressionnantes de bras complètement déformés par des fibrosarcomes pour lesquels la seule solution était une chirurgie mutilante. Non ?

[REDACTED], **pour la HAS.**- La place de VITRAKVI serait après vincristine-actinomycine dans les cas où la chirurgie serait mutilante ; pour éviter cette situation, on préconise d'utiliser le VITRAKVI.

M. le P^r MERCIER.- Page 2, vous écrivez : « *Au regard du nombre de patients [...] VITRAKVI [...] : des fibrosarcomes infantiles avec fusion [...] et d'impossibilité de chirurgie non mutilante [...]* ». Ce serait plutôt « *impossibilité de chirurgie mutilante* ».

[REDACTED], **pour la HAS.**- Non, c'est pour éviter d'aller vers une chirurgie dont nous savons qu'elle serait forcément mutilante.

M^{me} le P^r DEGOS.- Ce sont deux négations.

M. le P^r MERCIER.- C'est comme cela que j'ai cru le comprendre.

M. le P^r DUFOUR.- Ce sont des points de détail sur la page 3 dans l'ASMR, dans le 2^{ème} paragraphe : « *compte tenu des données de l'étude SCOUT [...]* », il est indiqué « *[...] suggérant chez un faible nombre de patients des pourcentages de réponses objectives [...]* ». J'avais la notion que dans les fibrosarcomes, le taux de réponse était élevé chez la plupart des patients.

██████████, pour la HAS.- C'est peut-être une mauvaise formulation ; nous voulions dire que les données sont disponibles chez un faible nombre de patients, 34, mais chez ces 34 patients, les pourcentages de réponses objectives ont été élevés. Si cela ne semble pas clair, nous pouvons reformuler.

M. le P^r DUFOUR.- Au sein de ce type de tumeurs, le pourcentage de réponses objectives est élevé. Finalement, parmi les 50 patients, il n'y en a peut-être que 2 ou 3 qui répondent. 4 répondent. C'est un peu l'impression que cela donne.

D'autre part, page 5, sur les demandes de données de comparaison de VITRAKVI à la prise en charge usuelle, c'est par rapport à des séries historiques s'il y a 10 patients par an. On ne pourra pas faire grand-chose. Je suppose qu'ils sont tous pris en charge par des services spécialisés ; cela me surprendrait que certains soient pris en charge surtout dans la cancérologie pédiatrique qui est très structurée en France. Par conséquent, il faut s'attendre à une étude rétrospective.

██████████, pour la HAS.- C'est cela, mais avec le contrôle externe.

M. le P^r DUFOUR.- Par ailleurs : « *[...] poursuivre notamment au travers des études SCOUT [...]* », j'avais la notion, lors de la discussion, que l'étude était terminée

M^{me} le P^r DEGOS.- Cela fait partie des arguments qu'ils ont donnés pour avoir un SMR.

██████████, pour la HAS.- Le laboratoire disait que les inclusions étaient presque terminées. Le jour de l'audition, une centaine de patients étaient inclus sur les 120 patients prévus. Ils se rapprochaient vraiment. Voulez-vous maintenir cette phrase ?

M^{me} le P^r DEGOS.- Un maximum de malade sur l'étude SCOUT paraît raisonnable. S'ils avaient prévu 120 patients, ils doivent en mettre 120.

M. le P^r DUFOUR.- Oui, mais j'avais l'impression qu'ils avaient terminé.

M^{me} le P^r DEGOS.- Non, ils ont dit que c'était presque terminé, mais ce n'était pas très clair. Donc je pense que cette phrase est bien.

██████████, pour la HAS.- Cette phrase inclut le fait que même si les inclusions sont presque terminées, il n'y a pas encore le suivi et l'analyse des données. Si nous demandons à ce qu'ils poursuivent le développement, c'est aussi poursuivre l'analyse et le suivi des patients qu'ils viennent d'inclure.

M. le P^r DUFOUR.- J'avais l'impression que c'était fini, mais si ce n'est pas le cas, nous pouvons laisser comme cela.

M^{me} le P^r DEGOS.- Étienne, tu pensais qu'il fallait prévenir l'INCa, mais je pense que les services ne vont pas oublier ce point.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Tout à fait d'autant que L'INCa avait contribué. Nous allons faire un courrier sous votre signature, Françoise, pour expliciter l'avis et les informer de la demande d'étude.

M. le D^r KOUZAN.- Au lieu de « contrôle externe », il faudrait mettre « historique » ou quelque chose de ce genre. La formulation est ambiguë.

M^{me} le P^r DEGOS.- Nous pourrions mettre « contrôle externe et/ou historique ».

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, nous pouvons ajouter : « [...] *a minima* nous un contrôle externe historique ».

Concernant le point soulevé par Patrick sur l'ASMR, afin de pouvoir passer à l'adoption, cela vous conviendrait-il de mettre : « *Compte tenu des données des études SCOUT [...] dont le fibrosarcome infantile (N=34) et d'autres sarcomes (N=21), suggérant dans cette population restreinte des pourcentages de réponses objectives élevés [...]* » ?

M^{me} le P^r DEGOS.- On restreint la population et les réponses deviennent élevées, c'est cela ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est élevé chez tout le monde, par contre la population n'est pas très élevée.

M^{me} le P^r DEGOS.- C'est mieux de cette façon ; vous avez raison.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est « sous-population » dans la mesure où nous parlons de 2 sous-groupes.

M^{me} le P^r DEGOS.- Oui. Cela te convient-il, Patrick ?

M. le P^r DUFOUR. Oui, cela me convient.

M^{me} le P^r DEGOS.- Vous avez tous fait vos commentaires. Pouvons-nous passer à l'adoption de cet avis ?

Ausage demande d'intervention

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Les membres siègent sans liens pour ce dossier.

Il est procédé au vote nominal

Pour l'adoption de ce projet d'avis : 16 voix .