



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mers 2020 9 septembre 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 (brigatinib) - Extension d'indication

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Daubert se déporte.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ce sont les observations des laboratoires qui ne viennent pas en audition et qui ont des modifications sur des SMR et ASMR et nous vous avons envoyé des tableaux face-face sur ce que vous aviez fait initialement, ce que le laboratoire demande et ce que nous vous proposons.

[REDACTED], pour la HAS.- Alunbrig brigatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase avec une indication dans le cancer bronchique métastatique que vous avez évalué le 22 juillet, pour lequel vous avez attribué un SMR important et une ASMR de niveau IV par rapport au crizotinib.

Dans le dossier, c'était une comparaison brigatinib versus crizotinib, étude randomisée en ouvert, ayant démontré un gain en survie sans progression par rapport au crizotinib. C'était un comparateur pertinent à l'époque de la réalisation de l'étude. Aujourd'hui, il est complètement caduc. Il a été dépassé, puisqu'en 2018, vous avez évalué un autre comparateur, l'alectinib, Alecensa, avec une comparaison versus crizotinib ayant démontré un gain en survie sans progression et un gain sur la progression des métastases cérébrales. C'est le dossier Alecensa, de juillet 2018.

Celui vu en juillet 2020 avait démontré un gain en survie sans progression. Il reste un autre critère, l'effet sur les métastases cérébrales. Vous avez coté que le traitement de choix était l'alectinib, car il a démontré un gain en survie sans progression et sur les métastases cérébrales. L'Alunbrig, vous l'avez coté comme une option thérapeutique en première ligne.

Quand la firme a reçu le projet d'avis, elle a fait des commentaires. La plupart sont des commentaires de forme, sauf deux que nous voulions soumettre. Le premier concerne la place dans la stratégie thérapeutique et le deuxième concerne l'écriture de l'ASMR.

J'ai demandé à Sara de partager l'écran avec la proposition du bureau.

La firme a souhaité pour la partie stratégie thérapeutique écrire qu'Alunbrig, au même titre qu'alectinib, est l'option à privilégier. Cette proposition n'est pas complètement juste, puisque je viens de dire que l'alectinib a démontré deux effets, un sur la survie sans progression et un sur les métastases cérébrales, ce qu'Alunbrig n'a pas démontré.

Nous proposons de garder notre rédaction, alectinib en première intention et brigatinib, une option thérapeutique. Nous avons expliqué le contexte d'utilisation. Nous proposons de réécrire dans la stratégie, aller dans le détail, dire que brigatinib en monothérapie est un traitement de première ligne, une option thérapeutique, mais le choix d'un antiALK en première ligne doit prendre en compte le niveau de démonstration de chaque molécule et son profil de tolérance. Alectinib est le seul à avoir démontré un effet sur les métastases cérébrales. Les conditions

d'utilisation peuvent être discutées en cas de sensibilité de la mutation à la molécule, tel que déterminé par phénotypage des mécanismes de résistance.

Nous l'avons expliqué que nous agissions comme dans les antibiotiques. Nous cherchions si la tumeur était sensible à tel ou tel autre antiALK.

La proposition, c'est celle qui est écrite en troisième colonne à droite. Elle est en rouge. C'est l'ajout de l'effet sur les métastases cérébrales qui a été démontré par une seule molécule, alectinib, et ne pas mettre au même titre le brigatinib que l'alectinib pour cette raison.

C'est le premier commentaire. Nous allons plus loin dans le détail.

Le deuxième commentaire concerne l'ASMR. C'est la deuxième partie. La firme a souhaité gommer une phrase. Dans le profil de tolérance, on avait dit : « Prenant en compte la démonstration d'une étude de phase 3 ouverte de supériorité par rapport au crizotinib en termes de survie sans progression, l'absence de conclusion possible sur un gain en survie globale, compte tenu de l'arrêt de la séquence d'analyse du second critère hiérarchisé », et nous ne sommes pas allés jusqu'à la survie globale. Le taux de réponse qui était un premier critère hiérarchisé n'était pas différent. Le profil de tolérance du brigatinib était acceptable, mais avec un risque important identifié dans le PGR d'une toxicité pulmonaire, notamment de pneumopathie inflammatoire.

La firme a souhaité gommer cette phrase, qui est factuelle, puisque c'est dans le rapport européen d'évaluation de l'EMA. Le plan de gestion des risques avait notifié en risque important cet aspect. Le bureau propose de ne pas modifier l'écriture de l'ASMR.

M^{me} le D^r DEGOS.- Avez-vous des commentaires ou des objections ?

M. le D^r PÉRON.- J'allégerais la partie où on dit qu'il n'y a pas de démonstration du bénéfice sur la réponse intracrânienne. Pour rappel, le taux de réponse était de 67 % sous brigatinib contre 17 % sous crizotinib. Le risque alpha n'est pas confirmé, mais je resterais prudent. Sur la différenciation sur l'alectinib, si c'est uniquement cela, la différence du test hiérarchique moins bien conçu chez eux que les autres, c'est un peu léger, mais c'est surtout la différence de démonstration en survie globale qui fait que l'on peut avoir tendance à préférer l'alectinib. J'aurais moins envie de conseiller d'alléger un peu cette partie où on insiste sur le taux de réponse intra crânienne. Je ne suis pas sûr que l'on puisse réellement considérer que c'est un élément différenciant entre alectinib et brigatinib.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est un critère hiérarchisé avec le même poids qu'un critère principal. Dans le dossier, nous avons la démonstration sur les deux critères. Il y avait une différence importante entre les deux groupes. 15 % de patients dans le groupe alectinib, qui a progressé, contre 45 % dans le groupe crizotinib. Nous avons une démonstration formelle. Comme la séquence est arrêtée, on n'a pas la démonstration.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis d'accord avec la remarque de Julien. On ne peut pas discuter le fait que le brigatinib a une meilleure pharmacocinétique intracrânienne que le crizotinib, qui est la

première génération. La différenciation doit se faire sur, d'une part, le fait que l'alectinib a montré maintenant un effet favorable sur la survie. D'autre part, il a une incidence d'iatrogénie moindre que le brigatinib.

Je suis d'accord avec Julien. Je ne pense pas que l'histoire du manque d'effets sur les métastases cérébrales soit recevable.

██████████, pour la HAS.- La survie globale, pour rappel, Serge, dans le dossier alectinib, était dans un critère hiérarchisé. La séquence est arrêtée avant la survie globale. Nous n'avons pas de preuve formelle d'un gain d'un gain en survie globale avec alectinib.

M. le D^r KOUZAN.- Nous l'avons dans un suivi ultérieur. On ne peut pas faire l'économie de regarder ce qui s'est passé depuis.

██████████, pour la HAS.- Nous ne pouvons pas en tenir compte. Nous faisons pareil pour ce dossier.

M. le P^r CLANET.- Il faut écrire différemment. Ne pas mettre « le seul », mais « dans ce contexte, l'alectinib a démontré de manière robuste un effet sur les métastases cérébrales ». On retire « le seul ».

M. le D^r PÉRON.- Cela ne sera pas accepté par les lecteurs. Cela fait vraiment « formalisme ».

M. le P^r GUEYFFIER.- La doctrine, c'est du formalisme et son respect se défend.

M^{me} le D^r DEGOS.- On en rediscute au bureau et on resoumet une phrase.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Non, c'est factuel. La formulation de Michel nous convient, dire que l'alectinib a montré de manière robuste un effet sur les métastases cérébrales. Comme ██████████ l'a expliqué, dans l'étude Alecensa, c'était un critère hiérarchisé, on a une démonstration. Les données auxquelles vous faites référence, c'est exploratoire. La séquence s'est arrêtée. Mettre en avant la démonstration robuste avec l'alectinib, c'est factuel. Cela ne pose pas de problème de le formuler comme cela, si vous êtes d'accord. On peut adopter pour libérer l'avis.

M. le D^r KOUZAN.- On ne peut pas le faire re-circuler entre les cancérologues ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- La proposition vous convient ? Je l'ai intégré.

M. le P^r CLANET.- On vote pour ou contre.

M. le D^r KOUZAN.- Vous incluez leur demande ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Tout à fait. En rouge, c'est pour remplacer ce qu'ils demandent. Le laboratoire demande, au même titre que l'alectinib, c'est l'option à privilégier. Nous, on écrit : « Toutefois, le choix d'un antiALK en première ligne doit prendre en compte le niveau de

démonstration de chaque molécule et son profil de tolérance. Dans ce contexte, on rappelle que l'alectinib a démontré de manière robuste un effet sur les métastases cérébrales. »

M. le P^r DUFOUR.- Cette formulation me convient. Elle est factuelle.

M. le P^r GUEYFFIER.- Moi aussi.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous votons sur la phrase rouge.

M. le P^r CLANET.- Sur l'ensemble.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, avec la phrase rouge.

M. le P^r CLANET.- Et l'autre qui est acceptable.

M^{me} le D^r DEGOS.- Elle posait moins de problèmes.

M. le P^r CLANET.- C'est oui ou non.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour : 16 voix

Abstention : 1

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