HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 septembre 2020

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

Seul l'avis

ratoire

1. ZELBORAF 240 mg (vémurafénib) - Réévaluation SMR et ASMR

M^me^ le D^r^ DEGOS.- [redacted], avec [redacted].

M^me^ GRANDE, pour la HAS.- Jean-Claude Daubert ne peut participer ni aux débats ni au vote.

[redacted]**, pour la HAS.-** Concernant Zelboraf, c'est une réévaluation de la spécialité Zelboraf, vemurafénib, à la demande de la Commission de la Transparence, que vous avez faite en janvier pour évaluer le SMR, l'ASMR et la place dans la stratégie thérapeutique.

Cette demande est motivée et justifiée par l'évolution de la stratégie thérapeutique depuis la dernière évaluation de 2017.

Pour la prise en charge d'un mélanome métastatique, il convient dans un premier temps de rechercher la présence d'une mutation BRAF V600, la prise en charge sera différente en cas de mutation ou d'absence de mutation.

Zelboraf est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Sur ce diaporama, il y a la prise en charge actuelle du mélanome métastatique avec mutation. En première ligne, on voit deux types de stratégie : une association d'un anti-BRAF et un anti-MEK et le recours aux immunothérapies antiPD-1. Les deux types de prise en charge sont recommandés te il n'y a aucun consensus pour préférer l'un à l'autre. Le choix revient à l'équipe médicale, après une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Pour la prise en charge par anti-B-RAF en monothérapie, comme Zelboraf, ce n'est plus recommandé, sauf en cas de contre-indication majeure, notamment cardiaque ou neurologique ou une intolérance aux anti-MEK.

Une monothérapie antiBRAF a montré un bénéfice en survie globale et en survie sans récidive versus chimiothérapie. Cependant, la monothérapie donne des résultats inférieurs à ceux obtenus par l'association BRAF/anti-MEK.

Zelboraf a obtenu une AMM en 2012 en monothérapie dans le traitement du mélanome métastatique avec mutation BRAF. Vous lui aviez attribué un SMR important et une ASMR de niveau III. Sa réévaluation en 2017 n'était pas en mesure de modifier les conclusions.

Cotellic, anti-MEK, a obtenu une AMM en 2015 en association dans le traitement de mélanome métastatique avec mutation BRAF et vous avez attribué un SMR important et une ASMR de niveau III. À noter que le RCP de Zelboraf n'a pas fait l'objet d'une mise à jour suite à l'AMM de Cotellic.

Concernant Tafinlar, le concurrent de Zelboraf, en 2014, vous lui avez attribué un SMR important et une ASMR de niveau V en monothérapie. En 2019, vous aviez attribué un SMR important et

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

une ASMR III à l'association Mekinist-Tafinlar. Le SMR de Tafinlar a été réévalué en avril 2019 et la Commission de la Transparence avait conservé le SMR important en association et en monothérapie.

Dans ces conditions, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR de niveau V et souhaite s'aligner sur les décisions données pour Tafinlar.

Concernant le dossier, pour l'efficacité, aucune nouvelle donnée clinique pertinente n'a été fournie. Concernant la tolérance, aucune modification majeure depuis la précédente évaluation de 2017 n'est à relever.

Nous notons l'ajout au RCP des événements indésirables suivants : potentialisation de la toxicité radio-induite, maladie de Dupuytren, maladie de Ledderhose, sarcoïdose. Le professeur Bernard Guillot est rapporteur sur ce dossier.

M^me^ le D^r^ DEGOS.- La parole est au professeur Bernard Guillot.

M. le P^r^ GUILLOT.- Merci pour cette présentation et cette diapositive qui met bien le décor chez les patients BRAF mutés.

Aujourd'hui, très clairement, le choix est soit une bithérapie ciblée, soit une mono-immunothérapie ou dans la pratique une immunothérapie. Cela, c'est marginal.

La difficulté, c'est que nous avons des patients qui présentent des contre-indications formelles à l'utilisation des anti-MEK, des contre-indications cardiaques ou articulaires. Se pose la question de la monothérapie. Elle fait mieux que la chimiothérapie historiquement, elle prolonge la survie. C'est confirmé sur des études de plus long terme, y compris en monothérapie.

Nous avons un deuxième groupe de patients, qui sont sous bithérapie et qui développent, alors qu'ils ont une bonne réponse à la bithérapie, un effet secondaire majeur de l'anti-MEK. Ils l'arrêtent et nous sommes amenés à poursuivre l'inhibiteur de BRAF en monothérapie. Il serait dommage de priver ces patients de cette monothérapie qui est efficace chez eux.

Il faut garder le SMR important aujourd'hui, parce que la pathologie est importante. Les risques de mortalité sont importants et que le produit démontre une efficacité sur les comparateurs historiques.

En revanche, l'ASMR III attribuée à l'époque, mais c'était la première molécule vue dans ce cadre, n'est plus de mise, et il faut l'aligner sur l'ASMR V du Tafinlar pour que les patients puissent en bénéficier sans difficulté avec une toute petite population cible. Vous le mettez dans le document préparatoire, c'est de l'ordre d'une centaine de patients. C'est réaliste.

Sur la rédaction initiale du document préparatoire, il faut ajouter le problème des patients qui sont traités et qui font une intolérance aux anti-MEK. Ce n'est pas qu'une contre-indication. C'est contre-indication ou intolérance aux anti-MEK.

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

C'est un dossier qui ne pose pas de problème complexe. S'il y a des questions, j'essaierai d'y répondre.

M^me^ le D^r^ DEGOS.- Des questions à Bernard ?

(Réponse négative)

Vous êtes tous convaincus !

M. le P^r^ GUILLOT.- Nous sommes après déjeuner.

M. le P^r^ NIAUDET.- C'est assez clair et convaincant.

M. Le P^r^ MERCIER.- Les explications sont très bien. La diapositive est remarquable.

M^me^ le D^r^ DEGOS.- Même Serge n'a pas de question. Nous pouvons passer au vote. Le laboratoire demande important V en alignant sur Tafinlar.

M^me^ GRANDE, pour la HAS.- Vous votez SMR et ASMR. Chacun donne son avis.

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 16 voix

ASMR V : 16 voix

M^me^ le D^r^ DEGOS.- Il faut prendre en compte les petites modifications que Bernard a suggérées dans le document préparatoire. Le problème de l'intolérance ou des complications des anti-MEK. Dans ces conditions, Bernard, nous pouvons adopter sur table ?

M. le P^r^ GUILLOT.- Tout à fait.

M^me^ le D^r^ DEGOS.- Pas d'objection ?

(Réponse négative)

Adopté sur table.

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